TERCERA EDICIÓN

EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

Ernesto Vicente Peña

MEDICINA INTERNA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



CIENCIAS MÉDICAS • MEDICINA INTERNA

Ernesto Vicente Peña

MEDICINA INTERNA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

TERCERA EDICIÓN

EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

Ernesto Vicente Peña

MEDICINA INTERNA

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

CIENCIAS MÉDICAS • MEDICINA INTERNA

La Habana • 2023

Catalogación de la Editorial Ciencias Médicas
Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento/ Ernesto Vicente Peña et al. —3 ed.
La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2022.
937 p.: il., tab. — (Colección Ciencias Médicas. Serie Medicina Interna).
--
Medicina General, Medicina Clínica / diagnóstico, Medicina Clínica / métodos,
Enfermedades Transmisibles, Envenenamiento / terapia, Drogas Ilícitas /toxicidad,
Toxicidad de Medicamento

WB 100

Cómo citar esta obra:
Vicente Peña E, et al. Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento. [Internet]. 3ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2022. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/medicina-interna-diagnostico-y-tratamiento-3ra-ed

Edición: M. Sc. Daliana del Carmen Rodríguez Campos
Redacción y corrección de estilo: M. Sc. Danayris Caballero García y Lic. Mónica Orges Robaina
Diseño e ilustraciones: D. C. V. Patricia Rodríguez Bradman
Maquetación: D. C. V. Patricia Rodríguez Bradman y D. C. V. Diana Díaz Fernández

Primera edición: 2012
Segunda edición: 2016

Sobre la presente edición:
© Ernesto Vicente Peña, 2023
© Editorial Ciencias Médicas, 2023

ISBN 978-959-316-043-8 (PDF)
ISBN 978-959-316-044-5 (EPUB)

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle 23, núm. 654, entre D y E, El Vedado
La Habana, C. P. 10400, Cuba
Teléfono: +53 7836 1893
ecimed@infomed.sld.cu
www.ecimed.sld.cu

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

AUTORÍA

Autor principal

Dr. Ernesto Vicente Peña
Máster en Enfermedades Infecciosas
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar y Consultante
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Coordinador general de la obra

Dr. Víctor Arnaldo González Álvarez
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Coordinadores de secciones

Dr. Emilio Mario Martínez Almeida
Máster en Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Jorge Alexis Rodríguez Reyes
Máster en Longevidad Satisfactoria
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Luis Amado Quintana López
Doctor en Ciencias Pedagógicas
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Profesor Titular
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Ana Liz Rodríguez Porto
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Alina Silvia Peris Cid
Máster en Enfermedades Infecciosas
Especialista de II Grado en Medicina Interna.
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Verónica del Carmen Mauri Álvarez
Máster en Investigaciones en aterosclerosis
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Autores

Dr. José Mario Sánchez Miranda
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Especialista de II Grado Medicina Intensiva y Emergencias
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Esteban Ivan Reyes Carvajal
Especialista de II Grado Medicina Intensiva y Emergencias
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Richard Landy Coll Pérez
Especialista de I Grado Medicina Intensiva y Emergencias
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Imilsys La O Herrera
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de I Grado en Neumología
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Humberto Cívico Quintero
Doctor en Ciencias Pedagógicas
Máster en Educación Médica
Especialista de II Grado en Neumología
Profesor Consultante
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Fidel Ramón Rodríguez Cala
Especialista de II Grado en Neumotisiología
Hospital Universitario General Calixto García

Dr. Ismael Robainas del Pino
Especialista de I Grado en Neumotisiología
Hospital Universitario General Calixto García

Dr. Jorge Félix Salazar Rodríguez
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Asistente
Investigador Agregado
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Ever Marino Olivera Fonseca
Máster en Atención Integral al Niño
Máster en Educación Médica Superior
Especialista de I Grado en Oncología y Anatomía Patológica
Profesor Auxiliar
Investigador Agregado
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Antonio Ruibal León
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Especialista de II Grado Medicina Intensiva y Emergencias
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Joaquín Sellén Crombet
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista de II Grado en Cardiología
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Lisandra Sellén Fundora
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Elizabeth Sellén Sanchén
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de II Grado en Cardiología
Profesor Auxiliar
Investigadora Auxiliar
Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech
Universidad de Ciencias Médicas de Camaguey

Dr. Maybe Pulido Iglesias
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de I Grado en Cardiología
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Ista Alejandra Arjona Rodríguez
Especialista de I Grado en Cardiología
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Iliana Cabrera Rojo
Máster en Medios Diagnósticos en Atención Primaria de Salud
Máster en Investigación sobre Aterosclerosis
Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica
Profesor Auxiliar
Investigador Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Esther Leal Balón
Máster en Bioética
Especialista de I Grado en Cardiología
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Alexei López Fontanills
Máster en Investigación sobre Aterosclerosis
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Inti Rolando Quiñones Milian
Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de I Grado en Cardiología
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Adonis Morales Remedios
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Alexis Borges Helps
Doctor en Ciencias Médicas
Especialista de I Grado en Cardiología
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. José Alberto García Hernández
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Susana Celestrin Marcos
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Yerly Buzzi Escalona
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Hospital Universitario General Calixto García

Dr. Verónica Marlene González García
Máster en Urgencias Médicas
Especialista de II Grado Medicina Interna
Especialista de II Grado Medicina Intensiva y Emergencias
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Aymara Curiel Gutiérrez
Máster en Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Especialista de I Grado Medicina Intensiva y Emergencias
Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Teresa Padrón Moreira

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Anmel Sánchez González

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Azucena Lorenzo Reyes

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Andrés Estrada Domínguez

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Alejandro Laborie Urbay

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Luis Fernández Fajardo

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Katia Fonseca González

Máster en Urgencias y Emergencias Médicas
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Armando Elías González Rivera

Especialista de II Grado en Medicina Interna
Especialista de II Grado Medicina Intensiva y de Emergencias
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Yoleidy González Hernández

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Cormac Juan Bustillo Tur

Especialista de II Grado en Endocrinología
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Bárbara Calderín Sharp

Máster en Procederes Diagnósticos
Especialista de I Grado en Endocrinología
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Beatriz Irene Stusser Iglesias

Especialista de I Grado en Endocrinología
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Liz Hernández Nicholas

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Daniel Blanco Bouza
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Cristóbal Valdés Otero
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Josefa Companioni Tamayo
Especialista de II Grado en Hematología
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. José Carnot Uria
Especialista de II Grado de Hematología
Profesor Auxiliar y Consultante
Investigador Auxiliar
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Belkis Mercedes Vicente Sánchez
Máster en Enfermedades Infecciosas
Máster en Educación Médica Superior
Especialista de II Grado en Medicina General Integral
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Investigador Agregado
Policlínico Universitario Manuel Piti Fajardo, Cienfuegos
Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos

Dr. Victor Alexander Yero Tarancón
Máster en Urgencias Médicas
Master en Neurociencias Aplicadas
Especialista de II Grado en Medicina Interna
Especialista de II Grado Medicina Intensiva y Emergencias
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Evelia Juana Molinet Fuertes
Master en enfermedades Infecciosas
Especialista de I Grado en Reumatología
Diplomada en Urgencias Médicas
Diplomada en Reumatología Pediátrica
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Haydee Velázquez Días
Especialista de I Grado en Reumatología
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Idelsa Irene Rojas Tamayo
Especialista de I Grado en Reumatología
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. José Antonio Moulton Álvarez
Especialista de I Grado en Reumatología
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Diana Mayra Amador García
Especialista de I Grado en Reumatología
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. José Ramón González Sirut
Especialista de I Grado de Reumatología
Diplomado en Gerencia Hospitalaria.
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Rommy García González
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. María del Carmen Morales Castro
Máster en Enfermedades Infecciosas
Especialista de I Grado en Medicina Interna

Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Guelmis López Domínguez
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Kassin Pérez Peña
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Braulio López Báez
Máster en Enfermedades Infecciosas
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Aurora Castellanos Basulto
Máster en Enfermedades Infecciosas
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. José Eduardo Codispoti Pérez
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Héctor Ramón Blanco
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Deborah Consuelo Martí Lago
Máster en Enfermedades Infecciosas
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Denise Rodríguez Verdecia
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Instructor
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Alfredo Pérez Pedraza
Master en Infectología y Enfermedades Tropicales
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Wendy Talavera Hernández
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Manuel Tasis Hernández
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Alexis Venegas Godínez
Especialista I Grado en Medicina Interna
Especialista I Grado en Medicina General Integral
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Cesar Emilio Reina Rodríguez
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Teresa de las Mercedes Sosa Sánchez
Doctor en Ciencias Pedagógicas
Máster en Bioética

Máster en Investigaciones sobre Aterosclerosis
Máster en Educación Médica
Especialista de II Grado en Neurología
Profesor Titular
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Gilberto Duran Torres

Máster en Urgencias Médicas
Especialista de II Grado Medicina Intensiva y de Emergencias
Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor Auxiliar
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Yessika Dueñas Ojeda

Especialista de I Grado en Neurología
Profesor Asistente
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Alina Maria González Moro

Máster en Salud Pública y Envejecimiento
Especialista de I Grado en Geriatría y Gerontología Médica
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Auxiliar
Investigador Agregado
Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Dr. Horacio Izquierdo Delgado

Especialista de I Grado en Medicina Interna
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Hospital Universitario General Calixto García
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PRÓLOGO

La medicina interna como especialidad ha sido reconocida hace relativamente poco tiempo. En 1880, Adolf von Strumpell (1853-1925) escribió el primer Tratado de Enfermedades Internas, y 2 años después, en Weisbaden, se celebró el I Congreso de Medicina Interna, donde esta especialidad ya se perfilaba con características propias. Veinte años después (1956) se reconoce en Cuba esa denominación.

Con el triunfo de la Revolución Socialista en nuestro país se le abren las posibilidades para un progreso ilimitado, se crea la residencia de la especialidad y en 1968 su Grupo Nacional. En la actualidad, y a pesar de su relativa juventud, la medicina interna resulta indispensable para la atención médica general e integral de los adultos, situación que seguramente se mantendrá en el presente siglo, donde, al menos en Cuba, las acciones médicas tendrán que diseñarse y ejecutarse de acuerdo con los más elevados principios de la bioética, como corresponde a nuestro sistema social.

Los internistas han jugado un significativo papel en el desarrollo del Sistema Nacional de Salud en los diferentes niveles de atención donde se desarrollan, desde los que se dedican a la atención primaria y a la atención secundaria en diferentes escenarios, hasta los que se desempeñan en la atención terciaria, ya sea en funciones puramente asistenciales o desde la docencia, la administración de los servicios de salud, la investigación e incluso los que las imbrican todas en su quehacer diario.

En Cuba, los internistas se desempeñan con éxito en los 3 niveles asistenciales del Sistema Nacional de Salud y han logrado relaciones armónicas y fructíferas con la medicina general integral, la geriatría y las demás especialidades con las que comparte los distintos espacios. Para desempeñarse con éxito en el siglo xxi, los internistas cubanos tienen que tener una visión clara de los complejos escenarios en los cuales inevitablemente han de actuar y de cuál será la misión que en ellos les aguarda.

La especialidad ha estado obviamente implicada en los cambios de la medicina y la educación médica en el país, y se le reconoce un rol protagónico en la formación clínica de los estudiantes de Medicina, por lo que se necesita ofrecer ejemplos que motiven a los jóvenes para la elección de una especialidad como esta o que sean especialistas en medicina general integral u otra, pero con una formación sólida que les permita conservar la capacidad y el interés por atender a sus pacientes con el criterio amplio y el propósito integrador para resolver los problemas con menos pruebas complementarias e inconvenientes para el paciente y la sociedad. De esta manera, tratar de preservar lo expresado por William Osler, el gran maestro de esta especialidad en los Estados Unidos y a nivel mundial, cuando planteó que la medicina interna sería la especialidad médica más completa, más solicitada y más gratificante.

Así pues, pudiéramos concebir la medicina interna como: "La parte de la medicina, mezcla de ciencia y de arte, que nos guía en el cuidado de la salud de los adultos, a través de una actuación generalista, integral y humanista."

Así, los médicos internistas son los expertos a quienes recurren los médicos de atención primaria y el resto de especialistas para atender a enfermos complejos cuyo diagnóstico es difícil, que se encuentran afectados por diversas patologías o que presentan síntomas en varios órganos.

No se puede hablar de la medicina interna desligada del método clínico, porque si alguna especialidad médica tiene que mantener la defensa a ultranza del método clínico en la evaluación de la persona sana o enferma, esa es, sin dudas, la medicina interna, sobre todo en los tiempos actuales, la llamada "era de la revolución tecnológica e informática", donde factores importantes que se iniciaron en los países más desarrollados y que ha incluido la salud, la sanidad como mercancía y mercado y los efectos sanitarios

de factores extrasanitarios, entre otros que hoy también nos afectan, los clínicos estamos llamados a restablecer todos los valores del método clínico y sembrar permanentemente sus principios en todos los médicos en formación.

Es importante además concientizar en los médicos y estudiantes de Medicina que el método clínico no es una herramienta exclusiva de utilidad para los clínicos, sino que constituye el método científico de la medicina como ciencia y como tal brinda el camino, la vía para la solución de los problemas de salud del individuo, de ahí que los juicios clínicos no deben hacerse de manera automática, basados en experiencias previas y en los conocimientos acumulados.

La presente edición de este indispensable texto mantiene la estructura de la edición anterior y se agregan otras patologías de gran actualidad y notoriedad como la COVID-19; se añade en la sección de enfermedades otras patologías infecciosas relevantes en la actualidad; en la sección de endocrinología se añaden las enfermedades hipofisarias y la esclerosis múltiple y el síndrome confusional agudo se suman a la sección de enfermedades neurológicas. Se agregan los fármacos antivirales en correspondencia con la relevancia de las enfermedades virales en el contexto actual. Además, las enfermedades del adulto mayor se describen en todos los capítulos del libro donde fue necesario.

Dr. C. Oscar Alonso Chil (1930-2021)[1]

Bibliografía

Montano Díaz MA, Valdés Vento AC. La medicina interna cubana en las puertas del siglo xxi. Rev Cubn Med [internet].2001[citado 29 may 2022];40(3):159-61 160. Recuperado de: http :// scielo.sld.cu/pdf/med/v40n3/med01301..pdf

Herrera Miranda GL. La medicina interna, una especialidad indispensable en las ciencias médicas. **Rev Cienc Méd** [Internet]. 2018 Oct [citado 2022 May 29]; 22(5). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v22n5/rpr02518.pdf

[1] Un reconocimiento especial al profesor de Mérito y presidente durante más de 20 años de la Sociedad Cubana de Medicina Interna, Dr. C. Oscar Alonso Chil (1930-2021), fallecido por COVID-19 en octubre del 2021, meses después de acceder de manera afable y con la humildad que le caracterizaba a escribir el prólogo del libro. Acogió una mañana al autor principal del libro y uno de los colaboradores y enriqueció el encuentro con anécdotas y enseñanzas para la vida. Gracias a su hija, la Dra. Mariela Alonso Serrano por su colaboración, al facilitar el encuentro.

NOTA A LA 3.RA EDICIÓN

En el año 2016 se publicó la 2.da edición del libro Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento. En estos tiempos, marcados por la presencia del coronavirus SARS CoV-2 y su forma pandémica la COVID-19, les ofrecemos la 3.ra edición, producto del trabajo de un colectivo de especialistas (internistas, intensivistas, neurólogos, hematólogos, etc.) con el objetivo de actualizar los conocimientos en un cúmulo de temas de vital importancia en la práctica médica.

Es importante destacar que en la presente edición se agregan otras patologías de gran actualidad y notoriedad como la COVID-19, y se añaden en la sección de enfermedades infecciosas otras patologías relevantes en la actualidad como la fiebre de Lassa, la fiebre amarilla, la tuberculosis extrapulmonar y la infección por **Helycobacter pylori**. En la sección de endocrinología se añade el capítulo de enfermedades hipofisarias y en la sección de neurología se suma un tema sobre la esclerosis múltiple y se traslada a esta sección el tema sobre el delirio y estado confusional agudo (síndrome confusional agudo). Se agrega además una nueva sección de fármacos antivirales en correspondencia con la relevancia alcanzada por las enfermedades de etiología viral en los últimos años.

En esta 3.ra edición se excluyen la sección de enfermedades del adulto mayor y la de farmacología antimicrobiana. En el caso de los antimicrobianos, el tema se desarrolla particularmente en los capítulos de la sección de enfermedades infecciosas. En cuanto a las enfermedades del adulto mayor las peculiaridades de su atención se describen en todos los capítulos del libro donde fue necesario. Los cambios que se introducen consisten fundamentalmente en la actualización de todos los capítulos para mantener un alto nivel de actualidad en su contenido. Se añaden por primera vez en la obra un índice de materias y un índice de tablas para facilitar su uso y la localización particular de algún tema.

Los autores del presente libro pretenden con estos cambios que el texto sea más idóneo y accesible para el estudio y las consultas que le haga cada profesional de la salud en el ejercicio de su práctica laboral.

Ernesto Vicente Peña

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PREFACIO A LA 2.DA EDICIÓN

En el año 2012 se publicó el libro Diagnóstico y tratamiento en medicina interna, y ahora les ofrecemos la 2.da edición, en la cual se introducen algunos cambios que consisten fundamentalmente en la actualización de sus capítulos para mantener un alto nivel en su contenido.

Entre los cambios efectuados, es de destacar que en la presente edición se excluyen algunas patologías, tales como: derrame pleural, hemoptisis, SARS, entre otros. En cambio, se le agregan otras patologías de gran actualidad como las discrasias de células plasmáticas, la fiebre hemorrágica por virus Ébola, las fiebres por los virus Chikungunya y Zika.

Se trasladan algunas patologías hacia las partes adecuadas (estructuralmente hablando, según la edición) y, como ejemplo de ello citamos las siguientes: la hepatitis viral, amebiasis, el parasitismo intestinal y el H1N1 hacia la parte referida a las enfermedades infecciosas. Se introduce el capítulo de "Edema agudo del pulmón", como un subcapítulo de la "Insuficiencia cardiaca"; del mismo modo ocurre con el capítulo de "Cardiopatía isquémica, en el cual se incluye el síndrome coronario e "Infarto agudo de miocardio", y en el capítulo de "Hipertensión arterial" se incluye como subcapítulo las emergencias hipertensivas. Se introduce, al final del texto, el capítulo referente a los "Antimicrobianos", que estimamos de vital importancia, y se suprime el capítulo sobre "Reacciones adversas a los medicamentos".

Los autores pretenden con estos cambios, que este libro sea más adecuado y comprensible durante el estudio y en las consultas que le haga cada profesional de la salud relacionado con estos temas; desean, además, que en el fruto de su trabajo les sea de gran utilidad, en el ejercicio de su útil y bella profesión.

Ernesto Vicente Peña

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de tablas/ XLI

Parte I. Enfermedades del sistema respiratorio

Capítulo 1. Asma bronquial/ 3
- Diagnóstico/ 4
  - Historia clínica/ 4
  - Exploración funcional respiratoria/ 4
  - Diagnóstico diferencial/ 5
- Clasificación/ 6
- Medidas preventivas/ 7
- Tratamiento/ 8
  - Tratamiento de mantenimiento/ 8
  - Tratamiento crónico / 8
  - Medicina alternativa / 10
  - Tratamiento en el ataque agudo de asma/ 10
- Flujograma para el manejo de los pacientes asmáticos en el Departamento de Urgencias/ 10
- Manejo de pacientes asmáticos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)/ 11
  - Criterios de traslado de pacientes asmáticos de la Unidad de Cuidados Intensivos/ 13
  - Criterios de alta hospitalaria/ 13
- Bibliografía/ 13

Capítulo 2. Asma potencialmente fatal/ 17
- Historia/ 17
- Asma potencialmente fatal o casi fatal (APF) o asma grave aguda (AGA) / 18
  - Fenotipos del asma grave/ 19
- Factores desencadenantes/ 21
- Fisiopatogenia/ 22
- Diagnóstico e identificación de asmáticos con riesgo de muerte/ 25
  - Factores de asma casi fatal/ 25
  - Reconocimiento clínico de un ataque de asma casi fatal/ 26
  - Signos de alarma en el asma grave aguda/ 26
  - Cuadro clínico/ 27
  - Exámenes complementarios de laboratorio, de ventilación y radiológicos/ 28
  - Medidas de función pulmonar/ 30
  - Otros exámenes complementarios/ 31
  - Marcadores recomendados en el seguimiento de pacientes con asma grave/ 32
  - Criterios de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos/ 32
  - Criterios de alta/ 33
  - Diagnóstico diferencial/ 33
- Pronóstico/ 34
  - Manejo del asma grave aguda/ 34
- Tratamiento/ 34
  - Medidas generales/ 34
  - Terapia convencional/ 35
  - Terapia no convencional/ 38
  - Estrategia ventilatoria en el paciente con asma potencialmente fatal/ 40
  - Otras opciones en el tratamiento del asma grave aguda/ 43
- Complicaciones en el asma grave aguda/ 45
  - Condiciones especiales/ 46
- Bibliografía/ 47

Capítulo 3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/ 49
- Epidemiología/ 50
- Factores de riesgo/ 50
- Anatomía patológica/ 51
- Diagnóstico/ 53
  - Cuadro clínico/ 53
  - Síntomas y signos/ 53
  - Exámenes complementarios/ 54
  - Diagnóstico diferencial/ 56
- Nivel de riesgo/ 56
- Fenotipos clínicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica/ 59
- Tratamiento/ 59
  - Tratamiento no farmacológico/ 59
  - Tratamiento farmacológico/ 61
  - Tratamientos complementarios/ 62
- Bibliografía/ 63

Capítulo 4. Tuberculosis/ 64
- Historia/ 65
- Etiología/ 66
- Patogénesis/ 67
- Epidemiología/ 68
  - Poblaciones bacilares/ 69
- Clasificación y definiciones de casos/ 70
  - Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad/ 70
  - Clasificación basada en la historia de tratamiento de tuberculosis/ 70
  - Clasificación basada en el estado del virus

de la inmunodeficiencia humana (VIH)/ 71
Clasificación basada en la resistencia a medicamentos/ 71
Tipos de tuberculosis extrapulmonar/ 72
Meningitis tuberculosa/ 72
Linfadenitis tuberculosa/ 72
Pericarditis tuberculosa/ 72
Peritonitis tuberculosa/ 72
Tuberculosis gastrointestinal/ 73
Tuberculosis renal/ 73
Osteomielitis vertebral/ 73
Otras formas de tuberculosis extrapulmonar/ 73
Diagnóstico/ 73
Cuadro clínico/ 74
Examen físico/ 75
Diagnóstico microbiológico y molecular de la enfermedad tuberculosa/ 75
Pruebas de sensibilidad a drogas antituberculosas/ 78
Pruebas de imagenología/ 80
Drogorresistencia en la tuberculosis/ 80
Resistencia natural/ 80
Resistencia adquirida o secundaria/ 81
Resistencia primaria o inicial/ 81
Interpretación de las pruebas de sensibilidad a drogas/ 82
Tratamiento/ 83
Prevención/ 83
Vacunación BCG/ 83
Infección latente/ 83
Tratamiento farmacológico de la enfermedad tuberculosa/ 84
Descripción de cada fármaco/ 85
Fármacos de segunda línea/ 86
Tratamiento de la monorresistencia a la isoniacida/ 89
Tratamiento de la resistencia a rifampicina y la multidrogorresistencia/ 89
Cirugía/ 92
Reacciones a medicamentos antituberculosos/ 93
Toxicidad hepática (DILI)/ 93
Toxicidad gastrointestinal/ 94
Toxicidad dérmica/ 94
Reacciones sistémicas de hipersensibilidad/ 95
Definiciones de resultados del tratamiento/ 99
Resultados del tratamiento a la tuberculosis/ 99
Resultados del tratamiento de segunda línea de pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina, multidrogorresistente y extensamente resistente/ 100
Tuberculosis en situaciones especiales/ 101
Coinfección tuberculosis-VIH/Sida/ 101
Diabetes y tuberculosis/ 103
Enfermedad renal crónica y tuberculosis/ 103
Embarazo y tuberculosis/ 104
Bibliografía/ 104

Capítulo 5. Neumonías/ 107
Epidemiología/ 107
Clasificación/ 107
Patogenia/ 108
Etiología/ 108
Diagnóstico/ 109
Cuadro clínico/ 109
Exámenes complementarios/ 109
Complicaciones/ 109
Pronóstico/ 110
Índices pronósticos más usados para la neumonía adquirida en la comunidad/ 110
Tratamiento/ 110
Bibliografía/ 111

Capítulo 6. Cáncer de pulmón/ 113
Diagnóstico/ 113
Cuadro clínico/ 113
Exámenes complementarios/ 113
Estadiamiento/ 115
Tratamiento/ 116
Estrategia general/ 116
Tratamiento según estadio/ 116
Tratamiento del tumor de Pancoast/ 117
Tratamiento de la enfermedad limitada (etapas I, II y IIIA)/ 118
Tratamiento de la enfermedad extendida (etapas IIIB y IV)/ 118
Tratamiento de la recaída en el carcinoma de células pequeñas y no pequeñas/ 118
Inmunoterapia/ 119
Bibliografía/ 119

Capítulo 7. Síndrome de dificultad respiratoria aguda/ 122
Situación clínica del síndrome de dificultad respiratoria aguda / 122
Fisiopatología/ 123
Frecuencia/ 123
Causas más frecuentes/ 123
Anatomía patológica/ 123
Diagnóstico/ 123
Cuadro clínico/ 123
Examen físico/ 124
Exámenes complementarios/ 124
Diagnóstico diferencial/ 124
Tratamiento/ 124
Ventilación mecánica/ 125
Complicaciones/ 125
Bibliografía/ 125

Parte II. Enfermedades del sistema cardiovascular

Capítulo 8. Hipertensión arterial/ 129
- Tratamiento y evolución de la definición de hipertensión arterial/ 129
- Epidemiología/ 129
  - Hipertensión como factor de riesgo/ 129
- Fisiopatología/ 130
  - Determinación correcta de la presión arterial/ 130
  - Indicaciones de monitoreo ambulatorio de la presión arterial/ 131
- Conceptos de hipertensión arterial/ 131
- Hipertensión arterial refractaria o resistente/ 132
- Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular/ 133
- Pretratamiento/ 133
- Evaluación clínica del paciente hipertenso/ 134
- Tratamiento/ 135
  - Enfoque de la terapéutica farmacológica en el síndrome de hipertensión arterial/ 137
- Crisis hipertensiva/ 138
  - Atención en el cuerpo de guardia/ 138
  - Emergencias hipertensivas/ 139
  - Fisiopatología de la crisis hipertensiva/ 139
  - Urgencias hipertensivas/ 141
  - Medicación con fármacos de acción prolongada para evitar la recurrencia de la crisis hipertensiva/ 143
- Reevaluación clínica del paciente hipertenso después de la crisis de hipertensión arterial. Seguimiento/ 144
- Hipertensión arterial y embarazo/ 144
  - Diagnóstico de hipertensión arterial inducida por el embarazo/ 144
  - Fisiopatología de la hipertensión arterial inducida por el embarazo/ 146
  - Hipertensión arterial previa al embarazo/ 146
  - Consecuencias cardiovasculares a largo plazo en hipertensión gestacional/ 149
- Hipertensión arterial en la raza negra/ 149
  - Tratamiento de hipertensión arterial en raza negra/ 150
- Hipertensión arterial en el anciano/ 150
  - Prevalencia de la hipertensión en el anciano/ 151
  - Génesis de la hipertensión sistólica aislada/ 151
  - Tratamiento hipertensión arterial en el anciano/ 151
- Hipertensión arterial secundaria/ 152
  - Diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial secundaria/ 152
  - Inhibidor de la renina/ 155
- Bibliografía/ 155

Capítulo 9. Valvulopatías/ 157
- Estenosis aórtica/ 157
  - Etiología/ 157
  - Fisiopatología/ 158
  - Diagnóstico/ 159
  - Tratamiento/ 164
- Valvuloplastia aórtica/ 165
  - Reemplazo de la válvula aórtica/ 165
- Insuficiencia aórtica/ 167
  - Etiología/ 167
  - Fisiopatología/ 167
  - Diagnóstico/ 168
  - Tratamiento/ 172
- Estenosis mitral/ 174
  - Etiología/ 174
  - Fisiopatología/ 175
  - Diagnóstico/ 175
  - Tratamiento/ 179
- Insuficiencia mitral/ 180
  - Clasificación/ 181
  - Etiología/ 181
  - Fisiopatología/ 182
  - Diagnóstico/ 183
  - Tratamiento/ 186
- Estenosis tricuspídea/ 188
  - Etiología/ 188
  - Fisiopatología/ 188
  - Diagnóstico/ 188
  - Tratamiento/ 189
- Insuficiencia tricuspídea/ 190
  - Etiología/ 190
  - Fisiopatología/ 190
  - Diagnóstico/ 190
  - Tratamiento/ 193
- Valvulopatía pulmonar/ 194
  - Estenosis pulmonar/ 194
  - Clasificación/ 194
  - Fisiopatología/ 194
  - Diagnóstico/ 194
  - Tratamiento/ 195
- Insuficiencia pulmonar/ 195
  - Etiología/ 195
  - Diagnóstico/ 195
- Bibliografía/ 196

Capítulo 10. Cardiopatía isquémica/ 200
- Fisiopatología/ 200
- Diagnóstico/ 200
  - Formas de presentación/ 200
  - Factores de riesgo/ 201
  - Exámenes complementarios/ 201
  - Diagnóstico diferencial/ 202

Tratamiento/ 202
Tratamiento farmacológico/ 202
Tratamientos no medicamentosos/ 203
Síndrome coronario agudo/ 203
Fisiopatología/ 203
Síndrome coronario agudo con elevación del ST/ 205
Síndrome coronario agudo sin elevación del ST/ 205
Infarto de miocardio con elevación del ST/ 205
Diagnóstico/ 206
Tratamiento/ 208
Antiagregantes plaquetarios/ 210
Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST y angina inestable aguda/ 213
Infarto de miocardio sin onda Q/ 214
Diagnóstico y cuadro clínico positivo/ 214
Tratamiento/ 214
Bibliografía/ 215

Capítulo 11. Insuficiencia cardiaca/ 217
Insuficiencia cardiaca como síndrome clínico progresivo/ 217
Clasificación/ 217
Etiología/ 218
Fisiopatología/ 218
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida/ 218
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada/ 219
Manifestaciones clínicas/ 219
Causas/ 219
Diagnóstico/ 220
Exámenes complementarios/ 221
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca/ 222
Tratamiento preventivo/ 222
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida/ 222
Tratamiento combinado de hidralazina/dinitrato de isosorbide/ 223
Tratamientos no recomendados/ 225
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida mediante dispositivos/ 226
Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardiaca/ 227
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada/ 227
Edema agudo del pulmón cardiogénico/ 228
Fisiopatología/ 228
Manifestaciones clínicas/ 228
Diagnóstico/ 228
Tratamiento/ 229
Bibliografía/ 230

Capítulo 12. Arritmias cardiacas supraventriculares/ 232
Aspectos básicos en el abordaje de las arritmias/ 232
Clasificación de las principales arritmias/ 233
Taquicardia sinusal apropiada/ 233
Causas/ 233
Taquicardia sinusal inapropiada/ 233
Diagnóstico/ 234
Tratamiento/ 234
Extrasístoles auriculares/ 234
Tratamiento de los extrasístoles auriculares/ 234
Aleteo o flutter auricular/ 234
Diagnóstico/ 234
Clasificación/ 235
Tratamiento/ 235
Taquicardia auricular/ 236
Causas/ 236
Clasificación/ 237
Diagnóstico/ 237
Tratamiento/ 237
Taquicardia paroxística por reentrada intranodal/ 237
Causas/ 237
Clasificación/ 237
Diagnóstico/ 237
Tratamiento/ 238
Bibliografía/ 238

Capítulo 13. Fibrilación auricular/ 240
Causas/ 240
Clasificación/ 241
Diagnóstico/ 242
Tratamiento/ 242
Anticoagulación en la fibrilación auricular/ 244
Tratamientos no farmacológicos/ 247
Algoritmos orientadores/ 247
Bibliografía/ 249

Capítulo 14. Arritmias cardiacas ventriculares/ 250
Extrasístoles ventriculares/ 250
Diagnóstico/ 250
Causas/ 251
Tratamiento/ 251
Taquicardia ventricular/ 251
Clasificación/ 252
Causas/ 252
Taquicardias ventriculares específicas/ 253
Taquicardia ventricular idiopática benigna/ 253
Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica/ 253
Taquicardias ventriculares en pacientes con infarto antiguo de miocardio/ 253

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho/ 254
Taquicardia ventricular helicoidal (torsión de punta)/ 254
Diagnóstico de las taquicardias ventriculares/ 254
Tratamiento/ 255
Grandes síndromes arritmogénicos/ 255
Síndrome de preexcitación/ 255
Síndrome del intervalo QT largo congénito/ 256
Síndrome de Brugada/ 257
Síndrome del intervalo QT corto/ 257
Bibliografía/ 259

Capítulo 15. Arritmias cardiacas. Bradiarritmias/ 260
Enfermedad del nodo sinusal/ 261
Causas/ 261
Diagnóstico/ 261
Bloqueos auriculoventriculares/ 262
Causas/ 262
Clasificación/ 262
Bibliografía/ 265

Capítulo 16. Miocardiopatías y miocarditis/ 267
Causas/ 267
Clasificación/ 267
Miocardiopatía dilatada/ 269
Diagnóstico/ 269
Pronóstico/ 270
Tratamiento/ 270
Miocardiopatía hipertrófica/ 271
Causas/ 271
Patogenia/ 272
Diagnóstico/ 272
Tratamiento/ 272
Miocardiopatía restrictiva/ 273
Causas/ 273
Diagnóstico/ 273
Tratamiento/ 274
Miocarditis/ 274
Causas/ 274
Diagnóstico/ 274
Tratamiento/ 275
Bibliografía/ 275

Capítulo 17. Enfermedades del pericardio/ 276
Causas/ 276
Clasificación de las enfermedades del pericardio/ 276
Pericarditis aguda/ 276
Cuadro clínico/ 276
Diagnóstico/ 277
Tratamiento/ 277
Derrame pericárdico/ 278
Fisiopatogenia/ 278
Etiología/ 278
Diagnóstico/ 278
Tratamiento/ 279
Taponamiento cardiaco/ 279
Fisiopatología/ 279
Diagnóstico/ 280
Tratamiento/ 280
Pericarditis constrictiva/ 280
Etiología/ 281
Diagnóstico/ 281
Tratamiento/ 281
Bibliografía/ 283

Capítulo 18. Endocarditis infecciosa/ 284
Clasificación/ 284
Etiología/ 285
Fisiopatología/ 285
Cuadro clínico/ 285
Criterios diagnósticos/ 286
Diagnóstico diferencial/ 287
Exámenes complementarios/ 288
Complicaciones/ 288
Tratamiento/ 289
Tratamiento antimicrobiano/ 289
Tratamiento farmacológico para gérmenes comunes en válvula nativa/ 289
Tratamiento quirúrgico/ 292
Pronóstico/ 292
Bibliografía/ 292

Capítulo 19. Shock/ 295
Elementos de sospecha de síndrome de shock/ 295
Clasificación/ 295
Diagnóstico/ 296
Cuadro clínico/ 296
Exámenes complementarios/ 297
Parámetros hemodinámicos del shock/ 298
Tratamiento/ 300
Control de la vía aérea/ 300
Control del trabajo respiratorio/ 300
Estabilización de la circulación/ 300
Prevención del consumo inadecuado de oxígeno/ 302
Adecuado transporte y extracción de oxígeno tisular/ 302
Manejo de la hipotensión arterial persistente/ 303
Bibliografía/ 303

Capítulo 20. Tromboembolismo pulmonar/ 306
Fisiopatología/ 306
Factores de riesgo asociados al tromboembolismo pulmonar/ 307
Diagnóstico/ 308

Síntomas/ 308
Signos/ 308
Exámenes complementarios/ 310
Diagnóstico diferencial/ 312
Tratamiento/ 312
Tratamiento profiláctico/ 312
Tratamiento trombolítico/ 313
Tratamiento endovascular/ 313
Tratamiento crónico del tromboembolismo pulmonar/ 314
Bibliografía/ 315

Capítulo 21. Paro cardiorrespiratorio/ 317
Causas/ 317
Parada cardiaca/ 317
Fibrilación ventricular/ 317
Taquicardia ventricular/ 318
Asistolia/ 318
Actividad eléctrica sin pulso/ 318
Etiología respiratoria/ 318
Etiología neurológica/ 318
Diagnóstico/ 318
Cuadro clínico/ 318
Tratamiento/ 318
Cadena de supervivencia/ 318
Reanimación cardiopulmonar/ 319
Reanimación cardiopulmonar básica o soporte vital básico / 319
Bibliografía/ 320

Parte III. Enfermedades del sistema renal y desequilibrio hidromineral

Capítulo 22. Glomerulonefritis aguda posestreptocócica/ 325
Epidemiología/ 325
Fisiopatología/ 327
Diagnóstico/ 328
Examen físico/ 328
Exámenes complementarios/ 328
Diagnóstico diferencial/ 328
Complicaciones/ 329
Tratamiento/ 329
Evolución y pronóstico/ 329
Factores de buen pronóstico/ 329
Bibliografía/ 330

Capítulo 23. Síndrome nefrótico/ 331
Epidemiología/ 331
Etiología/ 331
Fisiopatología/ 333
Diagnóstico/ 333
Exámenes complementarios/ 333
Exámenes imagenológicos/ 334
Evaluación inicial del paciente nefrótico/ 334
Complicaciones/ 334
Tratamiento/ 335
Tratamiento inmunosupresor/ 335
Bibliografía/ 336

Capítulo 24. Infección del tracto urinario/ 338
Epidemiología/ 338
Clasificación/ 338
Causas/ 339
Patogenia/ 340
Diagnóstico/ 340
Cuadro clínico/ 340
Exámenes complementarios/ 340
Tratamiento/ 341
Infección del tracto urinario recurrente. Profilaxis/ 341
Bibliografía/ 342

Capítulo 25. Lesión renal aguda/ 344
Clasificación/ 344
Fisiopatología/ 345
Causas/ 346
Lesión renal parenquimatosa (10-30 %)/ 346
Lesión renal posrenal (10 %)/ 346
Diagnóstico/ 346
Cuadro clínico/ 346
Examen físico/ 347
Exámenes complementarios/ 347
Diagnóstico diferencial/ 347
Complicaciones/ 348
Pronóstico/ 348
Tratamiento/ 348
Tratamiento etiológico/ 349
Tratamiento específico/ 350
Tratamiento de las complicaciones/ 350
Tratamiento sustitutivo renal/ 351
Bibliografía/ 352

Capítulo 26. Enfermedad renal crónica/ 353
Causas/ 353
Patogenia y fisiopatología/ 354
Diagnóstico/ 354
Cuadro clínico/ 354
Exámenes complementarios/ 355
Estadificación de la enfermedad renal crónica/ 356
Progresión de la enfermedad renal crónica/ 356
Criterios de derivación a nefrología/ 357
Tratamiento/ 357
Tratamiento conservador/ 357
Tratamiento sustitutivo de la función renal/ 359
Bibliografía/ 359

Capítulo 27. Desequilibrio hidromineral/ 361
Requerimiento básico. Consideraciones generales/ 362
Clasificación/ 362
Diagnóstico/ 362
Cuadro clínico/ 363
Exámenes complementarios/ 363
Tratamiento/ 363
Rehidratación oral/ 363
Rehidratación intravenosa/ 364
Alteraciones del balance de sodio/ 364
Hiponatremia/ 364
Hipernatremia/ 365
Alteraciones del balance de potasio/ 365
Hipopotasemia/ 365
Hiperpotasemia/ 366
Bibliografía/ 367

Capítulo 28. Trastornos del equilibrio ácido-base/ 369
Amortiguadores fisiológicos/ 369
Enfoque tradicional: Henderson-Hasselbalch/ 369
Modelo de Stewart/ 370
Enfoque de Siggaard-Andersen/ 370
Guía clínica para el enfoque y atención al paciente con trastornos del equilibrio ácido-base/ 370
Acidemia metabólica/ 371
Diagnóstico/ 372
Tratamiento/ 372
Alcalemia metabólica/ 373
Diagnóstico/ 373
Tratamiento/ 374
Acidemia respiratoria/ 374
Causas/ 375
Diagnóstico/ 375
Tratamiento/ 376
Alcalemia respiratoria/ 377
Causas/ 377
Diagnóstico/ 377
Tratamiento/ 377
Trastornos ácido-base mixtos/ 378
Causas/ 378
Diagnóstico/ 379
Tratamiento/ 379
Bibliografía/ 379

Parte IV. Enfermedades del sistema digestivo

Capítulo 29. Enterocolitis infecciosa aguda/ 383
Patogenia/ 383
Causas/ 383
Diagnóstico/ 384
Cuadro clínico/ 384
Exámenes complementarios/ 384
Tratamiento/ 384
Rehidratación/ 385
Tratamiento específico/ 385
Bibliografía/ 386

Capítulo 30. Úlcera péptica/ 387
Epidemiología/ 387
Etiología y etiopatogenia/ 388
Diagnóstico/ 389
Manifestaciones clínicas/ 389
Exploración física/ 389
Exámenes complementarios/ 389
Diagnóstico etiológico/ 389
Diagnóstico diferencial/ 390
Complicaciones/ 390
Tratamiento/ 391
Tratamiento farmacológico/ 391
Tratamiento antisecretor/ 392
Tratamiento quirúrgico/ 392
Bibliografía/ 392

Capítulo 31. Gastritis aguda/ 393
Etiología/ 393
Epidemiología/ 393
Diagnóstico/ 394
Síntomas y examen físico/ 394
Diagnóstico diferencial/ 394
Complicaciones/ 394
Tratamiento/ 394
Tratamientos en investigación/ 395
Bibliografía/ 395

Capítulo 32. Enfermedad inflamatoria intestinal/ 397
Etiopatogenia/ 397
Clasificación/ 397
Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal/ 397
Colitis ulcerosa/ 398
Diagnóstico/ 398
Enfermedad de Crohn/ 399
Diagnóstico/ 399
Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal/ 400
Tratamiento médico no farmacológico/ 400
Tratamiento médico farmacológico/ 401
Tratamiento quirúrgico/ 401
Bibliografía/ 401

Capítulo 33. Síndrome de malabsorción intestinal/ 404
Clasificación/ 404

Diagnóstico/ 405
Hábitos tóxicos/ 406
Cuadro clínico/ 406
Exámenes complementarios/ 407
Tratamiento/ 410
Bibliografía/ 411

Capítulo 34. Cirrosis hepática/ 412
Epidemiología/ 412
Causas/ 412
Clasificación/ 413
Patogenia/ 413
Diagnóstico/ 413
Cuadro clínico y examen físico/ 413
Exámenes complementarios/ 414
Exámenes imagenológicos/ 415
Estudio hemodinámico hepático/ 416
Diagnóstico diferencial/ 416
Complicaciones/ 416
Pronóstico/ 416
Tratamiento/ 417
Tratamiento específico de las causas/ 417
Tratamiento de la cirrosis descompensada/ 418
Trasplante hepático/ 418
Seguimiento/ 418
Bibliografía/ 418

Capítulo 35. Encefalopatía hepática/ 420
Epidemiología/ 420
Clasificación/ 420
Patogenia/ 420
Diagnóstico/ 421
Cuadro clínico y examen físico/ 421
Exámenes complementarios/ 422
Diagnóstico diferencial/ 423
Tratamiento/ 423
Tratamiento de la causa desencadenante/ 423
Tratamiento a largo plazo/ 424
Bibliografía/ 424

Capítulo 36. Pancreatitis aguda/ 425
Patogenia/ 425
Diagnóstico/ 425
Diagnóstico de la pancreatitis aguda en urgencias/ 425
Diagnóstico etiológico/ 426
Evaluación de la gravedad/ 426
Clasificación/ 427
Organización para el manejo integral de la pancreatitis aguda/ 427
Identificación de pacientes que no requieren cuidados intensivos en primer episodio de la pancreatitis aguda/ 427
Criterios de ingreso precoz en la unidad de cuidados intensivos/ 428
Escalas pronósticas/ 428
Biomarcadores inflamatorios y de infección/ 430
Complicaciones locales/ 430
Manejo inicial y estratificación de riesgo/ 430
Control del dolor y sedación/ 431
Papel de la endoscopia/ecoendoscopia digestiva en la pancreatitis aguda grave y crítica/ 431
Papel de la radiología en la pancreatitis aguda/ 432
Control de la presión intrabdominal y actitudes ante el síndrome compartimental abdominal/ 433
Soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico con pancreatitis aguda potencialmente grave/ 433
Profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda potencialmente grave/ 434
Hemofiltración en la pancreatitis aguda potencialmente grave. Acercamiento a las técnicas de depuración extrarrenal/ 435
Actitud quirúrgica ante la pancreatitis aguda grave o pancreatitis aguda crítica, sin/con necrosis y sepsis pancreática/ 435
Investigaciones en pancreatitis idiopática/ 435
Complicaciones tardías/ 436
Bibliografía/ 436

Capítulo 37. Pancreatitis crónica/ 439
Epidemiología/ 439
Fisiopatología/ 439
Clasificación/ 439
Diagnóstico/ 440
Manifestaciones clínicas/ 440
Prueba de función pancreática/ 441
Prueba de estructura pancreática/ 442
Diagnóstico diferencial/ 442
Complicaciones/ 442
Tratamiento/ 443
Bibliografía/ 444

Parte V. Enfermedades del sistema endocrino

Capítulo 38. Diabetes mellitus/ 447
Epidemiología/ 447
Clasificación/ 447
Prediabetes/ 448
Diagnóstico/ 448
Cuadro clínico/ 449
Criterios diagnósticos/ 450
Valoración inicial/ 450
Exámenes complementarios/ 450

Seguimiento del paciente/ 451
Tratamiento/ 452
Educación diabetológica/ 452
Terapia médica nutricional/ 452
Ejercicios físicos/ 453
Autovigilancia de la glucemia (autocontrol del paciente)/ 454
Tratamiento farmacológico específico para la hiperglucemia/ 454
Otros tratamientos/ 458
Complicaciones/ 458
Controlar factores de riesgo y tratar enfermedades asociadas/ 459
Hipertensión arterial/ 459
Dislipidemia/ 460
Tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas/ 461
Retinopatía diabética/ 461
Nefropatía diabética/ 461
Neuropatía diabética/ 462
Enfermedad cardiovascular/ 462
Pie diabético/ 463
Bibliografía/ 463

Capítulo 39 . Cetoacidosis diabética/ 465
Causas/ 465
Fisiopatología/ 465
Diagnóstico/ 466
Cuadro clínico/ 466
Exámenes complementarios/ 467
Clasificación/ 467
Tratamiento/ 468
Hidratación/ 468
Insulina/ 469
Potasio/ 469
Bicarbonato/ 469
Bibliografía/ 470

Capítulo 40. Estado hiperglucémico hiperosmolar/ 471
Fisiopatología/ 471
Diagnóstico/ 471
Cuadro clínico y exploración física/ 471
Exámenes complementarios/ 472
Tratamiento/ 473
Hidratación/ 473
Insulina/ 474
Potasio/ 474
Bicarbonato de sodio/ 474
Heparina/ 474
Complicaciones/ 474
Bibliografía/ 474

Capítulo 41. Enfermedades de la glándula tiroidea/ 476
Hipertiroidismo/ 476
Causas/ 476
Clasificación/ 476
Diagnóstico y cuadro clínico/ 477
Bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves-Basedow/ 477
Diagnóstico/ 477
Tratamiento/ 479
Hipertiroidismo y embarazo/ 481
Tratamiento para hipertiroidismo y embarazo/ 481
Crisis o tormenta tiroidea/ 482
Tratamiento de crisis tirotoxicosis/ 482
Hipotiroidismo/ 483
Clasificación etiológica/ 483
Diagnóstico/ 483
Tratamiento/ 485
Coma mixedematoso/ 486
Diagnóstico / 486
Tratamiento/ 487
Bibliografía/ 487

Capítulo 42. Enfermedades corticosuprarrenales/ 489
Síndrome de Cushing/ 489
Causas/ 489
Diagnóstico/ 490
Tratamiento/ 492
Insuficiencia corticosuprarrenal crónica/ 493
Clasificación/ 493
Diagnóstico/ 494
Tratamiento/ 495
Insuficiencia suprarrenal aguda/ 496
Causas/ 496
Diagnóstico/ 496
Tratamiento/ 497
Bibliografía/ 497

Capítulo 43. Enfermedades hipofisarias/ 498
Hipopituitarismo/ 498
Clasificación/ 498
Diagnóstico/ 499
Tratamiento/ 501
Hipersecreción de hormona de crecimiento en el adulto/ 503
Causas/ 503
Diagnóstico/ 503
Tratamiento/ 506
Diabetes insípida/ 507
Clasificación/ 507
Diagnóstico/ 508
Tratamiento/ 509

Bibliografía/ 511

Capítulo 44. Dislipidemias/ 512
Clasificación/ 512
Clasificación fenotípica/ 512
Clasificación etiológica/ 512
Clasificación según el tipo de lípidos alterados/ 514
Hipogonadismo masculino/ 515
Diagnóstico/ 515
Tratamiento/ 516
Tratamiento no farmacológico/ 516
Tratamiento farmacológico/ 517
Condiciones especiales/ 518
Bibliografía/ 519

Capítulo 45. Síndrome metabólico/ 520
Epidemiología/ 520
Fisiopatología/ 520
Componentes del síndrome metabólico/ 520
Diagnóstico/ 521
Factores de riesgo para desarrollar prediabetes/ 521
Tratamiento/ 521
Tratamiento de la dislipidemia/ 522
Control de la glucemia/ 522
Control de la hipertensión arterial/ 523
Tratamiento con aspirina/ 523
Bibliografía/ 523

Parte VI. Enfermedades del sistema hemolinfopoyético

Capítulo 46. Anemia ferropénica (deficiencia de hierro)/ 527
Fisiopatología/ 527
Etiología/ 527
Diagnóstico y cuadro clínico/ 528
Diagnóstico de laboratorio/ 528
Diagnóstico etiológico/ 528
Tratamiento/ 528
Bibliografía/ 529

Capítulo 47. Anemia megaloblástica/ 530
Epidemiología/ 530
Causas/ 531
Diagnóstico y cuadro clínico/ 531
Exámenes complementarios/ 532
Diagnóstico diferencial/ 533
Tratamiento/ 533
Anemia perniciosa o de Addison-Biermer/ 534
Patogenia/ 534
Diagnóstico y cuadro clínico/ 534
Tratamiento/ 535
Bibliografía/ 535

Capítulo 48. Drepanocitosis/ 537
Diagnóstico/ 537
Crisis drepanocítica/ 537
Complicaciones/ 538
Exámenes complementarios/ 538
Tratamiento/ 539
Prevención de las crisis por anemia de células falciformes (anemia drepanocítica o drepanocitosis)/ 539
Control de la anemia/ 539
Tratamiento de las crisis por anemia de células falciformes (anemia drepanocítica o drepanocitosis)/ 539
Bibliografía/ 540

Capítulo 49. Anemia aplásica/ 541
Epidemiología/ 541
Causas/ 541
Fisiopatología/ 541
Diagnóstico/ 542
Cuadro clínico/ 542
Exámenes complementarios/ 542
Pronóstico/ 543
Tratamiento/ 543
Tratamiento específico/ 543
Bibliografía/ 544

Capítulo 50

Trombopenia inmune primaria/ 545
Patogenia/ 545
Diagnóstico/ 546
Cuadro clínico/ 546
Exámenes complementarios/ 546
Tratamiento/ 547
Bibliografía/ 549

Capítulo 51. Vasculitis por inmunoglobulina A/ 550
Causas/ 550
Diagnóstico y cuadro clínico/ 550
Criterios diagnósticos/ 551
Exámenes complementarios/ 551
Tratamiento/ 552
Bibliografía/ 553

Capítulo 52. Hemofilias/ 555
Clasificación/ 555
Diagnóstico/ 555
Cuadro clínico/ 555
Exámenes complementarios/ 556
Otros diagnósticos/ 556
Tratamiento/ 556
Tratamiento específico/ 556

Hemofilia e inhibidores/ 558
Bibliografía/ 559

Capítulo 53. Leucemia aguda en el adulto/ 560
Fisiopatología/ 560
Diagnóstico/ 561
Manifestaciones clínicas y de laboratorio/ 561
Diagnóstico positivo/ 562
Evaluación inicial/ 562
Leucemia mieloblástica aguda/ 562
Epidemiología/ 562
Etiología y factores predisponentes/ 562
Clasificación/ 563
Diagnóstico/ 564
Pronóstico/ 565
Tratamiento/ 566
Leucemia linfoblástica aguda/ 569
Epidemiología/ 569
Etiología y factores predisponentes/ 569
Clasificación/ 569
Diagnóstico/ 570
Pronóstico/ 571
Tratamiento/ 572
Bibliografía/ 574

Capítulo 54. Leucemia crónica/ 575
Leucemia linfoide crónica/ 575
Etiología / 575
Epidemiología y demografía/ 575
Diagnóstico/ 575
Estadios/ 577
Tratamiento/ 577
Complicaciones de la leucemia linfoide crónica y su tratamiento/ 579
Leucemia mieloide crónica/ 580
Etiología/ 581
Epidemiología/ 581
Diagnóstico/ 581
Tratamiento/ 582
Bibliografía/ 584

Capítulo 55. Linfomas/ 585
Causas/ 585
Clasificación / 585
Epidemiología/ 586
Diagnóstico/ 586
Cuadro clínico/ 586
Exámenes complementarios/ 586
Tratamiento/ 586
Terapia biológica/ 586
Linfoma no Hodgkin/ 587
Causas/ 587
Clasificación/ 587
Diagnóstico y cuadro clínico/ 588
Tratamiento/ 588
Linfoma de Hodgkin/ 589
Patogenia/ 589
Clasificación/ 589
Diagnóstico y cuadro clínico/ 589
Tratamiento/ 590
Bibliografía/ 591

Capítulo 56. Discrasias de células plasmáticas/ 592
Causas/ 592
Incidencia/ 592
Diagnóstico/ 592
Gammapatía monoclonal de significado incierto / 593
Enfermedades de las cadenas pesadas/ 593
Cadenas pesadas gamma, IgG, enfermedad de Franklin/ 593
Cadenas pesadas alfa, IgA, enfermedad de Seligmann/ 593
Cadenas pesadas mu, IgM, enfermedad de Forte/ 593
Macroglobulinemia de Waldenström/ 594
Diagnóstico/ 594
Tratamiento/ 594
Amiloidosis de cadenas ligeras/ 595
Diagnóstico/ 595
Tratamiento y pronóstico/ 595
Mieloma múltiple/ 595
Epidemiología/ 595
Patogenia/ 595
Diagnóstico y cuadro clínico/ 596
Tratamiento/ 597
Bibliografía/ 598

Capítulo 57. Coagulación intravascular diseminada/ 599
Causas/ 599
Etiología/ 599
Clasificación/ 600
Diagnóstico/ 600
Cuadro clínico/ 600
Tratamiento/ 603
Tratamiento del trastorno hemostático/ 603
Bibliografía/ 603

Parte VII. Enfermedades del sistema osteomioarticular

Capítulo 58. Artritis reumatoide/ 607
Patogenia/ 607
Clasificación y evaluación clínica/ 607
Cuadro clínico/ 609
Tratamientos/ 612
Tratamiento farmacológico inicial/ 612

Tratamiento intraarticular/ 614
Tratamiento quirúrgico/ 614
Bibliografía/ 614

Capítulo 59. Lupus eritematoso sistémico/ 616
Manifestaciones clínicas y diagnóstico/ 616
Hallazgos de laboratorio/ 619
Clasificación de los pacientes/ 620
Tratamientos/ 621
Tratamiento con altas dosis de esteroides/ 621
Tratamientos con drogas de segunda línea o inmunosupresores/ 621
Otras terapias/ 621
Bibliografía/ 621

Capítulo 60. Esclerosis sistémica progresiva/ 623
Factores de riesgo/ 623
Causas y clasificación / 623
Diagnóstico/ 625
Manifestaciones de la enfermedad/ 625
Diagnóstico diferencial del fenómeno de Raynaud/ 626
Diagnóstico diferencial de la esclerodermia localizada/ 626
Tratamientos/ 627
Medidas de sostén para órganos afectados/ 627
Uso de fármacos/ 627
Medidas para proteger la piel/ 627
Bibliografía/ 628

Capítulo 61. Enfermedades musculares inflamatorias/ 630
Epidemiología/ 630
Clasificación y características/ 630
Causas y diagnóstico/ 631
Exclusiones/ 633
Examen físico/ 633
Tratamientos/ 633
Bibliografía/ 634

Capítulo 62. Gota/ 635
Causas/ 635
Cuadro clínico/ 635
Hiperuricemia asintomática/ 635
Artritis gotosa aguda/ 636
Gota intercrítica/ 636
Gota tofácea crónica/ 636
Exámenes complementarios/ 637
Diagnóstico/ 638
Tratamiento/ 638
Tratamiento de la enfermedad aguda/ 638
Tratamiento profiláctico o intercrítico/ 638
Dieta baja en purinas/ 639
Bibliografía/ 639

Parte VIII. Enfermedades infecciosas

Capítulo 63. Parasitismo intestinal/ 643
Epidemiología/ 643
Clasificación y localización/ 643
Diagnóstico y cuadro clínico/ 645
Exámenes complementarios/ 646
Tratamientos/ 648
Giardiasis/ 648
Amebiasis/ 648
Balantidiosis/ 649
Ciclosporiasis/ 649
Criptosporidiosis/ 649
Uncinariosis/ 649
Estrongiloidosis/ 649
Ascariosis/ 649
Trichuriosis/ 649
Enterobiosis u oxiuriosis/ 650
Teniasis y difilobotriosis/ 650
Himenolepiosis/ 650
Fasciolosis/ 650
Bibliografía/ 650

Capítulo 64. Colitis amebiana/ 651
Epidemiología/ 651
Ciclo de vida de la ameba/ 651
Fisiopatología/ 652
Diagnóstico y cuadro clínico/ 652
Exámenes complementarios/ 652
Diagnóstico diferencial/ 653
Complicaciones/ 653
Tratamiento/ 653
Medidas preventivas/ 653
Farmacoterapia/ 654
Bibliografía/ 655

Capítulo 65. Fiebre reumática/ 657
Epidemiología/ 657
Causas y manifestaciones/ 657
Diagnóstico y cuadro clínico/ 658
Estudios complementarios/ 660
Tratamiento/ 660
Prevención primaria/ 660
Prevención secundaria/ 660
Prevención terciaria/ 662
Tratamiento de las manifestaciones clínicas/ 662
Bibliografía/ 663

Capítulo 66. Fiebre tifoidea/ 666
Epidemiología/ 666
Fisiopatología/ 666

Causas / 667
Diagnóstico y cuadro clínico/ 667
Examen físico/ 668
Exámenes complementarios/ 668
Diagnóstico diferencial/ 669
Complicaciones y pronósticos/ 669
Tratamiento/ 669
Tratamiento empírico/ 670
Tratamiento susceptible/ 670
Tratamiento en casos de shock/ 670
Tratamiento preventivo/ 670
Bibliografía/ 670

Capítulo 67. Leptospirosis/ 672
Causas/ 672
Epidemiología/ 672
Diagnóstico y cuadro clínico/ 673
Examen físico/ 673
Exámenes complementarios/ 673
Diagnóstico positivo/ 675
Diagnóstico diferencial/ 675
Complicaciones/ 675
Tratamientos/ 676
Tratamiento preventivo/ 676
Tratamiento curativo/ 676
Tratamiento de las complicaciones/ 676
Bibliografía/ 677

Capítulo 68. Brucelosis/ 678
Epidemiología/ 678
Factores de riesgo y generalidades/ 679
Patogenia/ 679
Diagnóstico y cuadro clínico/ 679
Exámenes complementarios/ 680
Tratamientos/ 681
Tratamiento preventivo/ 681
Tratamiento específico/ 681
Bibliografía/ 682

Capítulo 69. Cólera/ 683
Microbiología y epidemiología/ 683
Diagnóstico y cuadro clínico/ 684
Examen físico/ 684
Exámenes complementarios/ 685
Tratamientos/ 685
Tratamiento de la deshidratación/ 686
Tratamiento con antibióticos/ 686
Recomendaciones generales/ 686
Empleo de vacunas/ 687
Bibliografía/ 688

Capítulo 70. Mononucleosis infecciosa/ 689
Epidemiología/ 689
Patogénesis/ 689
Diagnóstico/ 690
Cuadro clínico/ 690
Complicaciones/ 691
Tratamiento/ 692
Medidas no farmacológicas/ 692
Medidas farmacológicas/ 693
Otros tratamientos/ 693
Bibliografía/ 693

Capítulo 71. Paludismo/ 695
Causas/ 695
Epidemiología/ 696
Diagnóstico y cuadro clínico/ 696
Exámenes complementarios/ 698
Otros métodos de diagnóstico/ 698
Signos de mal pronóstico/ 699
Pruebas rápidas de diagnóstico/ 699
Diagnóstico diferencial/ 700
Tratamientos/ 700
Tratamiento preventivo y profilaxis/ 701
Tratamiento medicamentoso o radical/ 701
Tratamiento del paludismo grave/ 702
Tratamiento específico/ 702
Bibliografía/ 705

Capítulo 72. Infecciones del sistema nervioso central/ 706
Cuestiones generales/ 706
Meningitis bacteriana aguda/ 706
Epidemiología/ 706
Etiología/ 707
Diagnóstico y cuadro clínico/ 707
Tratamiento/ 709
Pronóstico/ 712
Meningitis viral aguda/ 713
Causas/ 713
Diagnóstico y cuadro clínico/ 713
Tratamiento y pronóstico/ 714
Encefalitis viral/ 715
Causas/ 715
Diagnóstico y cuadro clínico/ 715
Tratamiento y pronóstico/ 717
Encefalitis por virus del herpes simple/ 717
Diagnóstico y cuadro clínico/ 718
Tratamiento y pronóstico/ 718
Meningitis subaguda/ 719
Causas/ 719
Diagnóstico/ 719

Tratamiento específico/ 719
Absceso cerebral/ 720
Causas/ 720
Diagnóstico y cuadro clínico/ 720
Tratamiento específico y pronóstico/ 721
Bibliografía/ 722

Capítulo 73. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida/ 724
Clasificación/ 724
Diagnóstico/ 725
Tratamiento/ 726
Tratamiento preventivo/ 726
Tratamiento de enfermedades oportunistas/ 726
Terapia antirretroviral/ 727
Bibliografía/ 731

Capítulo 74. Dengue/ 734
Etiología/ 734
Distribución geográfica/ 734
Epidemiología/ 734
Patogenia/ 735
Clasificación y definición de caso/ 735
Diagnóstico y cuadro clínico/ 736
Fases de la enfermedad/ 736
Exámenes complementarios/ 738
Diagnóstico positivo/ 739
Diagnóstico diferencial/ 739
Complicaciones/ 739
Tratamiento/ 739
Tratamiento del dengue no grave/ 740
Tratamiento del dengue grave/ 741
Prevención/ 741
Bibliografía/ 741

Capítulo 75. Fiebre hemorrágica por el virus del Ébola/ 743
Causas/ 743
Epidemiología/ 743
Mecanismo de infección viral/ 744
Diagnóstico y cuadro clínico/ 744
Exámenes complementarios/ 744
Tratamiento/ 745
Bibliografía/ 745

Capítulo 76. Fiebre chikungunya/ 747
Causas y fisiopatología de la infección/ 748
Diagnóstico y cuadro clínico/ 748
Exámenes complementarios/ 748
Diagnóstico diferencial/ 749
Complicaciones y tratamiento/ 749
Bibliografía/ 749

Capítulo 77. Fiebre por el virus del Zika/ 750
Patogenia/ 750
Diagnóstico/ 751
Cuadro epidemiológico y clínico/ 751
Diagnóstico de laboratorio/ 751
Diagnóstico diferencial/ 751
Complicaciones y tratamiento/ 752
Bibliografía/ 752

Capítulo 78. Fiebre de Lassa / 754
Epidemiología/ 754
Patogenia/ 755
Anatomía patológica/ 755
Cuadro clínico y diagnóstico/ 755
Exámenes complementarios/ 756
Diagnóstico positivo/ 756
Diagnóstico diferencial/ 757
Pronóstico y complicaciones/ 757
Tratamiento/ 758
Prevención/ 758
Bibliografía/ 759

Capítulo 79. Fiebre amarilla/ 760
Breve historia/ 760
Etiología y patogenia/ 760
Cuadro clínico/ 761
Diagnóstico/ 761
Pronóstico y tratamiento/ 762
Bibliografía/ 762

Capítulo 80. Hepatitis viral/ 763
Hepatitis viral aguda/ 763
Causas/ 763
Vías de transmisión/ 763
Características de las hepatitis A, B, D, C, D y E/ 764
Cuadro clínico/ 764
Exámenes complementarios/ 765
Diagnóstico diferencial/ 765
Tratamiento/ 766
Pronóstico/ 766
Hepatitis vírica crónica/ 766
Etiología/ 767
Clasificación/ 767
Patogenia/ 767
Cuadro clínico/ 767
Diagnóstico / 768
Tratamiento/ 768
Pronóstico / 769
Bibliografía/ 769

Capítulo 81. Infección por Helycobacter pylori / 771
Etiología y epidemiología/ 771
Factores de virulencia bacteriana/ 772
Factores del huésped genético y ambientales/ 772
Gastritis y riesgo de enfermedad diferencial/ 772
Ulceración duodenal/ 773
Ulceración gástrica y adenocarcinoma gástrico/ 773
Manifestaciones clínicas/ 773
Enfermedad ulcerosa péptica ácida/ 773
Adenocarcinoma y linfomas gástricos/ 773
Otros trastornos/ 774
Diagnóstico/ 774
Pruebas con endoscopia/ 774
Pruebas sin penetración corporal/ 774
Pruebas para valorar los resultados del tratamiento/ 775
Tratamiento/ 775
Esquemas de tratamiento/ 776
Profilaxis/ 777
Bibliografía/ 778

Capítulo 82. Rabia/ 779
Epidemiología/ 779
Patogénesis/ 779
Causas/ 779
Transmisión/ 780
Periodo de incubación/ 780
Diagnóstico y cuadro clínico/ 780
Enfermedad neurológica aguda/ 780
Exámenes complementarios/ 781
Diagnóstico diferencial/ 781
Tratamiento/ 781
Bibliografía/ 781

Capítulo 83. Tétanos/ 782
Epidemiología/ 782
Patogenia/ 782
Diagnóstico y cuadro clínico/ 782
Formas clínicas/ 783
Exámenes complementarios/ 783
Diagnóstico diferencial/ 783
Complicaciones y tratamiento/ 783
Tratamiento profiláctico/ 783
Tratamiento específico/ 784
Bibliografía/ 784

Capítulo 84. Tuberculosis extrapulmonar/ 785
Tuberculosis de ganglios linfáticos / 785
Epidemiología/ 785
Cuadro clínico y diagnóstico/ 785
Tuberculosis pleural / 786
Cuadro clínico y diagnóstico/ 786
Tratamiento/ 787
Complicaciones/ 787
Tuberculosis de las vías respiratorias altas/ 787
Cuadro clínico y diagnóstico/ 787
Tuberculosis genitourinaria/ 787
Cuadro clínico y diagnóstico/ 787
Tratamiento/ 788
Tuberculosis osteoarticular/ 788
Cuadro clínico y diagnóstico/ 788
Complicaciones y tratamiento/ 788
Tuberculosis del sistema nervioso central/ 788
Cuadro clínico y diagnóstico/ 789
Tuberculosis gastrointestinal/ 790
Cuadro clínico y diagnóstico/ 790
Tuberculosis pericárdica/ 790
Epidemiología/ 790
Cuadro clínico y diagnóstico/ 790
Complicaciones y tratamiento/ 791
Tuberculosis miliar o diseminada/ 791
Cuadro clínico y diagnóstico/ 791
Complicaciones y tratamiento/ 791
Formas extrapulmonares menos frecuentes/ 792
Bibliografía/ 792

Capítulo 85. COVID-19/ 795
Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2/ 796
Aspectos esenciales de la infección/ 797
Epidemiología/ 799
Mecanismo de transmisión animal-humano/ 799
La enfermedad de la COVID-19/ 799
Definición de casos/ 800
Manifestaciones clínicas y extrapulmonares/ 801
Diagnóstico/ 805
Atención clínica/ 809
Complicaciones y secuelas/ 811
Criterios de alta y tratamiento/ 812
Pronósticos/ 812
Vacunas/ 813
Bibliografía/ 814

Parte IX. Enfermedades del sistema nervioso

Capítulo 86. Enfermedad cerebrovascular/ 817
Epidemiología/ 817
Enfermedad cerebrovascular isquémica/ 817
Diagnóstico y cuadro clínico/ 818
Tratamiento del infarto cerebral isquémico/ 824
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica/ 828
Hemorragia subaracnoidea (HSA)/ 829
Epidemiología/ 829

Diagnóstico y cuadro clínico/ 829
Tratamiento/ 831
Hemorragia intracraneal no traumática/ 831
Diagnóstico / 831
Tratamiento/ 831
Bibliografía/ 832

Capítulo 87. Enfermedad de Parkinson/ 834
Etiología y fisiopatología/ 834
Diagnóstico y cuadro clínico/ 835
Estadios de la enfermedad de Parkinson/ 836
Exámenes diagnósticos y complementarios/ 837
Diagnóstico diferencial/ 837
Pronóstico/ 838
Tratamiento/ 838
Tratamiento farmacológico/ 838
Tratamiento quirúrgico/ 841
Tratamiento de medicina natural y tradicional/ 841
Actividad y medidas físicas/ 841
Cuidador y cuestiones del final de la vida/ 842
Bibliografía/ 842

Capítulo 88. Epilepsia/ 843
Epidemiología/ 843
Clasificación de las crisis epilépticas/ 844
Clasificación según tipo de epilepsia/ 845
Clasificación según síndrome de epilepsia/ 846
Comorbilidades/ 846
Encefalopatías evolutivas y epilépticas/ 847
Diagnóstico y cuadro clínico/ 847
Exámenes complementarios/ 847
Tratamiento/ 849
Pilares de tratamiento de las epilepsias/ 849
Bibliografía/ 858

Capítulo 89. Estado de mal epiléptico/ 859
Epidemiología/ 859
Clasificación/ 859
Diagnóstico/ 860
Anamnesis/ 860
Examen físico/ 860
Exámenes complementarios/ 860
Tratamiento/ 861
Tratamiento según lugar y tiempo/ 861
Bibliografía/ 862

Capítulo 90. Polineuropatías/ 864
Clasificación/ 864
Causas de los principales síndromes neuropáticos/ 864
Tóxicos más frecuentes que ocasionan polineuropatías/ 866
Diagnóstico/ 866
Exámenes complementarios/ 868
Diagnóstico diferencial/ 869
Tratamiento/ 869
Tratamiento de medicina natural y tradicional/ 870
Bibliografía/ 870

Capítulo 91. Miastenia grave/ 871
Fisiopatología/ 871
Diagnóstico/ 871
Cuadro clínico/ 871
Exámenes complementarios/ 872
Diagnóstico diferencial/ 873
Tratamiento/ 873
Tratamiento médico/ 873
Tratamiento quirúrgico/ 874
Otras opciones de tratamiento/ 875
Crisis miasténica/ 875
Causas/ 875
Diagnóstico de la crisis miasténica/ 875
Tratamiento/ 875
Bibliografía/ 875

Capítulo 92. Síndrome de Guillain-Barré/ 877
Historia y avances en el descubrimiento de la enfermedad/ 877
Epidemiología/ 877
Etiopatogenia/ 877
Fisiopatología/ 878
Pronóstico/ 878
Diagnóstico/ 878
Cuadro clínico/ 878
Exámenes complementarios/ 879
Diagnóstico diferencial/ 879
Tratamiento/ 879
Tratamiento general/ 879
Tratamiento específico/ 879
Bibliografía/ 880

Capítulo 93. Esclerosis múltiple/ 882
Epidemiología/ 882
Etiopatogenia/ 883
Diagnóstico / 883
Cuadro clínico/ 884
Variantes clínicas/ 885
Clasificación y curso clínico de la enfermedad/ 886
Criterios diagnósticos de McDonald/ 886
Exámenes complementarios/ 888
Diagnóstico diferencial/ 888
Perfil terapéutico/ 888
Bibliografía/ 889

Capítulo 94. Síndrome confusional agudo / 890
Características/ 890
Epidemiología/ 890
Factores de riesgo/ 891
Causas/ 891
Clasificación/ 891
Diagnóstico/ 892
Diagnóstico diferencial/ 892
Exámenes complementarios/ 892
Tratamiento/ 893
Bibliografía/ 893

Parte X. Intoxicaciones

Capítulo 95. Intoxicaciones exógenas/ 897
Clasificación de los tóxicos/ 897
Diagnóstico/ 897
Complicaciones/ 899
Tratamiento/ 899
Vía aérea/ 899
Ventilación y oxigenación/ 900
Circulación/ 900
Sistema nervioso central/ 900
Descontaminación/ 901
Errores más frecuentes en terapéutica toxicológica/ 901
Intoxicaciones exógenas más frecuentes y sus tratamientos/ 901
Intoxicación por metanol/ 901
Intoxicación por psicofármacos: intoxicación aguda por antidepresivos/ 902
Intoxicación por psicofármacos: intoxicación por fenotiacinas/ 903
Intoxicaciones por organofosforados inhibidores de la colinesterasa/ 903
Intoxicación por paraquat y diquat/ 904
Metahemoglobinemia/ 904
Intoxicación por ciguatera/ 905
Intoxicación por metales pesados/ 906
Bibliografía/ 906

Capítulo 96. Intoxicación aguda por drogas ilegales/ 908
Clasificación de las drogas/ 908
Marihuana/ 910
Formas de consumo/ 910
Diagnóstico/ 910
Tratamiento/ 911
Cannabinoides sintéticos/ 911
Diagnóstico/ 912
Tratamiento/ 912
Cocaína/ 912
Formas de presentación o comercialización/ 912
Diagnóstico/ 912
Complicaciones/ 913
Tratamiento/ 913
Crack/ 914
Diagnóstico/ 914
Complicaciones/ 914
Paco o pasta de cocaína/ 914
Diagnóstico/ 914
Tratamiento/ 914
Dietilamida del ácido lisérgico/ 915
Diagnóstico/ 915
Tratamiento/ 915
Fenciclidina/ 915
Diagnóstico/ 915
Tratamiento/ 916
Opioides/ 916
Complicaciones comunes al uso de opioides/ 916
Determinación en orina/ 916
Heroína/ 917
Diagnóstico/ 917
Tratamiento/ 917
Fentanilo/ 917
Diagnóstico y cuadro clínico/ 918
Tratamiento/ 918
Anfetamina/ 918
Formas de presentación y consumo/ 918
Diagnóstico/ 918
Catinona/ 918
Diagnóstico y manifestaciones clínicas/ 919
Éxtasis o 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)/ 919
Formas de presentación y consumo/ 919
Diagnóstico/ 919
Tratamiento/ 920
Metanfetamina/ 920
Diagnóstico/ 920
Tratamiento/ 920
Mefedrona/ 920
Diagnóstico/ 920
Tratamiento/ 921
Sustancias derivadas de hongos y plantas/ 921
Piperacina/ 921
Salvia divinorum/ 922
Popper/ 922
Bibliografía/ 922

Parte XI. Farmacología antimicrobiana

Capítulo 97. Fármacos antivirales/ 927
Clasificación de los agentes terapéuticos antivirales/ 927
Mecanismos generales de acción de los antivirales/ 927
Virus de ácido ribonucleico (ARN)/ 931
Nuevas moléculas de clases terapéuticas/ 931
Nuevas dianas virales/ 932
Dianas celulares/ 932

Índice de medicamentos/ 935

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

El buen médico trata la enfermedad, el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.

William Osler (1849-1919)

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

LISTA DE ABREVIATURAS

IgE: inmunoglobulina E
GINA: Iniciativa Global para el Asma
LABA: agonistas beta de larga duración / acción prolongada
FEV_1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FVC: capacidad vital forzada
PEF: flujo espiratorio máximo / pico flujo espiratorio
VR: volumen residual
CFR: capacidad funcional residual
CPT: capacidad pulmonar total
FC: frecuencia cardiaca
FR: frecuencia respiratoria
TA: tensión arterial/ taquicardia auricular
ECG: electrocardiograma
$SatO_2$: saturación de oxígeno
$ETCO_2$: dióxido de carbono al final de la espiración
UCI, UTI: Unidad de Cuidados Intensivos
RAST: prueba de radioalergoadsorción (Radio Allergo Sorbent Test, siglas en inglés)
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
FENO: exhalación de óxido nítrico
anti-CD6: marcador de activación de linfocitos T
PEEP: presión positiva al final de la espiración
$PaCO_2$: presión parcial arterial de dióxido de carbono
APF: asma potencialmente fatal / casi fatal
AGA: asma grave aguda
AGNC: asma grave no controlada
GCO: glucocorticoides orales
V/Q: ventilación-perfusión
EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico
PO_2: presión parcial de oxígeno
pCO_2: presión parcial de dióxido de carbono
FiO_2: fracción de oxígeno inspirada
PEEPi: presión positiva alveolar al final de la espiración
BD: broncodilatador
GCI: glucocorticoides inhalados
SABA: agonista beta 2 de acción corta
FEM: flujo espiratorio máximo
ACQ: cuestionario de control de asma
ACT: test de control de asma
TAI: test de adhesión a inhaladores
TAC: tomografía axial computarizada
OLI: obstrucción laríngea inducible
ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica
GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeitis
SpO_2: saturación de oxígeno de pulso
IV: por vía intravenosa
VO: por vía oral
VNI: ventilación no invasiva
BiPAP: presión positiva con dos niveles
CPAP: presión positiva de la vía aérea
BAL: Broncoscopía con lavado bronquial
CEI: glucocorticoides inhalados
DAAT: deficiencia de α-1 antitripsina
ECA: enfisema centroacinar/ enzima convertidora de angiotensina
EPA: enfisema panacinar
EGF: factor de crecimiento epitelial
DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono/difusión de carbónico
IMC:índice de masa corporal
C6M: prueba de marcha o caminata de 6 min
TSN: terapia sustitutiva de nicotina
CI: corticoides inhalados
SAMA: anticolinérgicos de acción corta
LAMA: anticolinérgicos de acción prolongada
NIH: neumonía intrahospitalaria
NAC: neumonía adquirida en la comunidad o extrahospitalaria
NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica
NASS: neumonía asociada a servicios sanitarios
ALAT: alanina aminotransferasa
ASAT: aspartato aminotransferasa
GGT: gamma glutamil transferasa
LDH: lactato deshidrogenasa
RMN: resonancia magnética nuclear
US: ultrasonido
CAAF: citología por aspiración con aguja fina
EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico
TNM: tumor, nódulo, metástasis

EML: enfermedad muy limitada
EE: enfermedad extendida
SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda
ETT: ecocardiografía transtorácica
TNF: factor de necrosis tumoral
IRC: insuficiencia respiratoria crónica
PCA: proteína C activada
VT: volumen tidal
VM: ventilación mecánica
EDO: enfermedades de declaración obligatoria
LAM: lipoarabinomanano
LF-LAM: test de lipoarabinomanano en orina de flujo lateral
IFN: interferón
EBA: excelente actividad bactericida
UFC: unidades formadoras de colonias
TBP: tuberculosis pulmonar
TBE: tuberculosis extrapulmonar
PSD: pruebas de sensibilidad a los medicamentos
TB-RR: tuberculosis resistente a la rifampicina
TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente
TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente
RAM: reacciones adversas a medicamentos
PPD: prueba de tuberculina
MGIT: cultivo en medio líquido
ADA: adenosina desaminasa
MODS:(Microscopic-ObservationDrugSusceptibilityAssay,porsus siglas en inglés)
TPT: tratamiento preventivo de la tuberculosis
TPI: terapia preventiva con isoniacida
BPaL: bedaquilina, pretomanid y linezolid
NET: necrolisis epidérmica tóxica
FNT: factor de necrosis tumoral
SNC: sistema nervioso central
ARV: antirretrovirales
SIRI: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
ERC: enfermedad renal crónica
HTA: hipertensión arterial
HTASA: hipertensión arterial sistólica aislada
PA: presión arterial/ pancreatitis aguda
PAD: presión arterial diastólica
PAS: presión arterial sistólica
MCS: muerte cardiaca súbita
MAPA: monitoreo ambulatorio de la presión arterial
AMPA: automedida de la presión arterial
IA: insuficiencia aórtica
ARA-II: antagonista de los receptores II de la angiotensina
RCV: riesgo cardiovascular
LOD: lesión en órgano diana
DM: diabetes mellitus
FRC: factores de riesgo cardiovascular
IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa
ARP: actividad de renina plasmática
BCC: bloqueadores de los canales del calcio
ICC: insuficiencia cardiaca crónica
RCP: reanimación cardiopulmonar/ reacción en cadena de la polimerasa
FV: fibrilación ventricular
TV: taquicardia ventricular
TVP: trombosis venosa profunda
TEP: tromboembolismo pulmonar
IMA: infarto agudo de miocardio
ATCP: angiotomografía pulmonar
TAPSE: plano anular tricuspídeo
TUS: troponina ultrasensible
EP: embolismo pulmonar
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HNF: heparina no fraccionada
TPT: tiempo parcial de tromboplastina
TPT: tratamiento preventivo de la tuberculosis
rtPA: activador tisular del plasminógeno recombinante
PAM: presión arterial media
TAD: tensión arterial diastólica
TAM: tensión arterial media
PTDVI: presión telediastólica de ventrículo izquierdo
GC: gasto cardiaco
RVS: resistencia vascular sistémica
PPI: presión positiva intermitente
PVC: presión venosa central
IC: insuficiencia cardiaca
EI: endocarditis infecciosa
EVP: endocarditis infecciosa de válvula protésica
TEP: tomografía por emisión de positrones
LES: lupus eritematoso sistémico
ETE: ecografía transesofágica
ETT: ecografía transtorácica
SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único
VSG: velocidad de sedimentación globular
CK: creatincinasa

BNP: péptido natriurético cerebral
CDI: cardioversor desfibrilador implantable
MCH: miocardiopatía hipertrófica
HVI: hipertrofia ventricular izquierda
RMC: resonancia magnética cardiaca
SAM: movimiento sistólico anterior
ENS: enfermedad o disfunción del nodo sinusal
BAV: bloqueos auriculoventriculares
AV: auriculoventriculares
MSC: muerte súbita cardiaca
TRC: resincronización ventricular
MPP: marcapasos permanente
IM: infarto de miocardio
EV: extrasístole ventricular
AVNS: actividad ventricular no sostenida
BRD: bloqueo de rama derecha
BRI: bloqueo de rama izquierda
RyR2: receptor 2 de ryanodina
EEF: estudio electrofisiológico
MS: muerte súbita
AAI: auricular inhibida a demanda
AVS: actividad ventricular sostenida
DAI: desfibrilador automático implantable
ACV: accidente cerebrovascular
HTP: hipertensión pulmonar
CIA: comunicación interauricular
FA: fibrilación auricular
NACOs: nuevos anticoagulantes orales
ACOD: anticoagulantes directos
FLA: aleteo o flutter auricular
AIA: angina inestable aguda
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CVE: cardioversión eléctrica
TAMf: taquicardia auricular multifocal
TAU: taquicardia auricular monomórfica o unifocal
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FEc: fracción de eyección conservada
FEm: fracción de eyección en rango medio
FEr: fracción de eyección reducida
TGP: transaminasa glutámico pirúvica
TGO: transaminasa glutámico oxalacética
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
ARM: antagonistas de los mineralocorticoide/aldosterona
TRC: terapia de resincronización cardiaca

EAP: edema agudo de pulmón
IAM: infarto agudo de miocardio
SCA: síndrome coronario agudo/síndrome compartimental abdominal
ICP: intervencionismo coronario percutáneo
BCRI: bloqueo completo de rama izquierda
RIN: relación internacional normalizada
RIVA: ritmo idioventricular acelerado
TTP: tiempo de tromboplastina parcial
BPM: bajo peso molecular
APP: antecedentes patológicos personales
VMC: valvulotomía mitral cerrada
IMi: estadios de la insuficiencia mitral
GNAPE: glomerulonefritis aguda posestreptocócica
GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa
NPSH: nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos
ANA: anticuperpos antinucleares
ASO: antiestreptolisina O
AHT: antihialuronidasa
LCR: líquido cefalorraquídeo
SRO: soluciones de rehidratación oral
FGe: filtrado glomerular estimado
FG: filtrado glomerular
LRA: lesión renal aguda
IRA: insuficiencia renal aguda
ATP: adenosintrifosfato
TSR: tratamiento sustitutivo renal
ITU: infecciones del tracto urinario
UFC: unidades formadoras de colonia
PCR: reacción en cadena de la polimerasa/proteína C reactiva
GN: trastornos glomerulares
LDL: lipoproteína de baja densidad
IgG: inmunoglobulina G
IgM: inmunoglobulina M
Cr: creatinina sérica
IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IBP: inhibidores de la bomba de protones
EII: enfermedad inflamatoria intestinal
CU: colitis ulcerosa
EC: enfermedad de Crohn
CCK: colecistoquinina
FAL: fosfatasa alcalina
IgA: inmunoglobulina A
HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

INR: relación normalizada internacional (siglas en inglés)

EH: encefalopatía hepática

GABA: ácido γ-aminobutírico

BZD: benzodiacepina

fMRI: imagen por resonancia magnética funcional (siglas en inglés)

LSN: límite superior normal

ERM: espectroscopia de resonancia magnética

AF: anisotropía fraccional

DM: difusividad media/diabetes mellitus

MBV: morfometría basada en voxeles

MT: transferencia de magnetización

DTI: imágenes de tensor de difusión

ADC: coeficiente de difusión aparente

DWI: imagen ponderada de difusión (siglas en inglés)

FLAIR: recuperación de la inversión de líquido atenuado (siglas en inglés)

BOLD: dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (siglas en inglés)

ASL: etiquetado de espín arterial (siglas en inglés)

CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

FO: fallo orgánico

PAL: pancreatitis aguda leve

PAM: pancreatitis aguda moderada

PAG: pancreatitis aguda grave

PAC: pancreatitis aguda crítica

PAPG: pancreatitis aguda potencialmente grave

TDE: técnicas de depuración extrarrenal

TCDE: técnicas continuas de depuración extrarrenal

HF: hemofiltración

DDS: descontaminación digestiva selectiva

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

BUN: nitrógeno ureico en la sangre (siglas en inglés)

VVS: variación de volumen sistólico

VPP: variación de la presión de pulso

EE: esfinterotomía endoscópica

PAAF: punción-aspiración con aguja fina

PIA: presión intrabdominal

PPA: presión de perfusión abdominal

GAA: glucosa alterada en ayuno

TGA: tolerancia a la glucosa alterada

IR: insulinorresistencia

HDL: lipoproteínas de alta densidad

CTEV: cambios terapéuticos en el estilo de vida

NPH: protamina neutra de Hagedorn

SU: sulfonilureas

SGLT: inhibidores del transportador sodioglucosa

DPP4: inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4

TZD: tiazolidinediona

GFR: filtración glomerular primaria

RD: retinopatía diabética

ND: nefropatía diabética

RAC: relación albúmina-creatinina

BRA: bloqueadores de los receptores de angiotensina

CAD: cetoacidosis diabética

GH: hormona del crecimiento (siglas en inglés)

DLP: dislipidemias

SM: síndrome metabólico

IL-6: interleucina-6

SHH: síndrome hiperglucémico hiperosmolar

SOP: síndrome de ovario poliquístico

CPK: creatinfosfoquinasa

ATS: antitiroideos de síntesis o tionamidas

SOMA: sistema osteomioarticular

CIRA: captación de iodo radioactivo

TSH: hormona estimulante de la tiroides (siglas en inglés)

EGB: enfermedad de Graves-Basedow

ACTH: hormona adrenocorticotropa

CRH: hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH

RGC: riesgo cardiovascular global

CT: colesterol total

TG: triglicéridos

C-HDL: colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad

C-LDL: colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad

C-VLDL: colesterol asociado a lipoproteína de muy baja densidad

IRMA: análisis inmunorradiométrico

FSH: hormona foliculostimulante

PRL: prolactina

LH: hormona luteinizante

HAD: hormona antidiurética

GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento

ÍNDICE DE TABLAS

Capítulo 1. Asma bronquial

Tabla 1.1. Diagnóstico diferencial entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)/ 6
Tabla 1.2. Clasificación de la gravedad del asma en adultos/ 6-7

Capítulo 2. Asma potencialmente fatal

Tabla 2.1. Clasificación aceptada por la GINA (Iniciativa Global para el Asma) y acatada en el Programa nacional de asma en Cuba/ 18-19
Tabla 2.2. Fenotipos del asma grave/ 19
Tabla 2.3. Clasificación de la crisis asmática según gravedad/ 20
Tabla 2.4. Evaluación y conducta del cuadro clínico según criterios de gravedad/ 28
Tabla 2.5. Nivel de gravedad/ 29
Tabla 2.6. Clasificación de Bocles/ 29
Tabla 2.7. Indicadores de riesgo inminente para la vida/ 29
Tabla 2.8. Pruebas complementarias para el diagnóstico del asma grave/ 30
Tabla 2.9. Enfermedades simuladoras de asma y sus correspondientes pruebas diagnósticas/ 33-34
Tabla 2.10. Vías de administración de los agonistas β/ 35
Tabla 2.11. Vías de administración de los β2/ 35-36
Tabla 2.12. Dosis de mantenimiento de la aminofilina/ 38
Tabla 2.13. Relación de los principales anestésicos en el asma grave aguda/ 39

Capítulo 3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Tabla 3.1. Clasificación de EPOC (FEV1/FVC <0,7)/ 55
Tabla 3.2. Diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica/ 56
Tabla 3.3. Índice BODE (body mass index, air flow obstruction, dysnea and exercise capacity index in copd)/ 57-58
Tabla 3.4. Estratificación de riesgo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica/ 58

Capítulo 4. Tuberculosis

Tabla 4.1. Grupos de drogas antituberculosas para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente/resistente a la rifampicina/ 91
Tabla 4.2. Resumen de los esquemas recomendados para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente/resistente a la rifampicina/ 92
Tabla 4.3. Códigos de reporte de Enfermedades de Declaración Obligatoria/ 101
Tabla 4.4. Relación del medicamento con la dosis recomendada y la frecuencia/ 104

Capítulo 5. Neumonías

Tabla 5.1. Bacterias más frecuentes en NASS y NAVM/ 108
Tabla 5.2. Bacterias más frecuentes en NAC/ 108-109
Tabla 5.3. Tratamiento de la neumonía asociada a los servicios sanitarios/ 111

Capítulo 6. Cáncer de pulmón

Tabla 6.1. Etapas del paciente con cáncer de pulmón/ 115-116
Tabla 6.2. Estrategia general en el carcinoma de células no pequeñas/ 116
Tabla 6.3. Estrategia general en el carcinoma de células pequeñas/ 118

Capítulo 8. Hipertensión arterial

Tabla 8.1. Repercusión orgánica de la hipertensión arterial y la angiotensina II/ 130
Tabla 8.2. Clasificación de la presión arterial según cifras (adultos de 18 años o más)/ 132
Tabla 8.3 Hipertensión arterial según cifras de presión arterial en consulta ambulatoria y domiciliaria/ 132-133
Tabla 8.4 Estratificación del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso/ 133
Tabla 8.5. Tratamiento no farmacológico de pacientes hipertensos/ 135-136
Tabla 8.6. Recomendaciones terapéuticas según la presión arterial/ 136
Tabla 8.7. Fármacos de elección en comorbilidades/ 137-138
Tabla 8.8. Diagnóstico diferencial de la crisis hipertensiva/ 138-139
Tabla 8.9. Diferencias entre urgencias y emergencias hipertensivas/ 139
Tabla 8.10. Diagnóstico diferencial en la emergencia hipertensiva/ 140
Tabla 8.11. Fármacos en la emergencia hipertensiva/ 141-142
Tabla 8.12. Fármacos parenterales preferidos para las emergencias hipertensivas (en orden de preferencia)/ 142-143
Tabla 8.13. Preeclampsia: factores de riesgo/ 144-145
Tabla 8.14. Clasificación del síndrome de HELLP según la severidad/ 145
Tabla 8.15. Hipertensión en afroamericanos vs. población blanca/ 149-150
Tabla 8.16. Hipertensión arterial secundaria. Prueba diagnóstica y tratamiento/ 152-153
Tabla 8.17. Farmacoterapia más frecuente en la hipertensión arterial/ 153
Tabla 8.18. Fármacos bloqueadores de los canales del calcio/ 154
Tabla 8.19. Fármacos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina-II/ 154
Tabla 8.20. Fármacos antagonistas de la angiotensina-II/ 155

Capítulo 9. Valvulopatías

Tabla 9.1. Estadios de la estenosis aórtica valvular/ 159-161
Tabla 9.2. Estadios de la insuficiencia aórtica/ 168-170
Tabla 9.3. Estadios de la estenosis mitral/ 176
Tabla 9.4. Score de Wilkins/ 178
Tabla 9.5. Abordajes de alivio mecánico de la estenosis mitral/ 180
Tabla 9.6. Clasificación de la insuficiencia mitral según hallazgos ecocardiográficos/ 184-185
Tabla 9.7. Estadios de la insuficiencia mitral primaria crónica/ 187
Tabla 9.8. Estadios clínicos de la insuficiencia tricuspídea/ 191-192

Capítulo 10. Cardiopatía isquémica

Tabla 10.1. Guías de actuación según medicina basada en la evidencia/ 215

Capítulo 11. Insuficiencia cardiaca

Tabla 11.1. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca/ 219
Tabla 11.2. Criterios diagnósticos de la insuficiencia cardiaca/ 220-121
Tabla 11.3. Diuréticos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca/ 225
Tabla 11.4. Principales diuréticos ahorradores de potasio/ 225
Tabla 11.5. Otros fármacos no diuréticos que se emplean en la insuficiencia cardiaca/ 225-226

Capítulo 12. Arritmias cardiacas supraventriculares

Tabla 12.1. Cardioversión farmacológica/ 236

Capítulo 13. Fibrilación auricular

Tabla 13.1. Patrones clínicos de la fibrilación auricular/ 241
Tabla 13.2. Escala modificada de EHRA para la clasificación de los síntomas de la fibrilación auricular/ 242
Tabla 13.3. Fármacos antiarrítmicos para la cardioversión farmacológica/ 243
Tabla 13.4. Tratamiento para el control de la frecuencia cardiaca en la fibrilación auricular/ 245

PRECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 13.5. Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA2DS2-VASc/ 245-246

Capítulo 14. Arritmias cardiacas ventriculares

Tabla 14.1. Síndrome de QT corto, según indicador y puntos de probabilidad/ 258

Capítulo 16. Miocardiopatías y miocarditis

Tabla 16.1. Clasificación práctica de las miocardiopatías/ 268-169

Capítulo 17. Enfermedades del pericardio

Tabla 17.1. Etiologías, diagnóstico, tratamiento y complicaciones de la pericarditis/ 282

Capítulo 18. Endocarditis infecciosa

Tabla 18.1. Tratamiento farmacológico para gérmenes típicos de endocarditis infecciosa/ 289-290
Tabla 18.2. Tratamiento de la endocarditis en válvulas protésicas/ 290-291
Tabla 18.3. Tratamiento profiláctico para procedimientos dentales/ 291
Tabla 18.4. Tratamiento profiláctico para los procedimientos genitourinarios de alto riesgo/ 291

Capítulo 19. Shock

Tabla 19.1. Clases de shock, según las pérdidas y la clínica/ 297
Tabla 19.2. Relación entre variables de cada síndrome/ 298
Tabla 19.3. Administración de fluidos en el shock/ 301Tabla 19.4. Dosis y efectos de los medicamentos utilizados en el shock/ 302Tabla 19.5. Guía para monitorear el restablecimiento de las variables dependientes del transporte de oxígeno/ 302-303

Capítulo 20. Tromboembolismo pulmonar

Tabla 20.1. Predicción clínica de embolismo pulmonar según la escala de Ginebra/ 308-309
Tabla 20.2. Predicción clínica de embolismo pulmonar según la escala de Wells/ 309

Capítulo 22. Glomerulonefritis aguda posestreptocócica

Tabla 22.1. Glomerulonefritis asociadas a infecciones/ 325-326
Tabla 22.2. Agentes infecciosos asociados a glomerulonefritis posinfecciosa/ 326-327

Capítulo 23. Síndrome nefrótico

Tabla 23.1. Causas de síndrome nefrótico idiopático en adultos/ 331-332
Tabla 23.2. Etiología del síndrome nefrótico. Enfermedades glomerulares secundarias/ 332
Tabla 23.3. Pruebas de laboratorio de base para confirmar síndrome nefrótico/ 334

Capítulo 25. Lesión renal aguda

Tabla 25.1. Sistema RIFLE/ 344
Tabla 25.2. Clasificación KDIGO según el estado actual de la lesión renal aguda/ 345
Tabla 25.3. Parámetros urinarios en el diagnóstico diferencial de la lesión renal aguda/ 347-348
Tabla 25.4. Indicaciones del tratamiento sustitutivo renal en la lesión renal aguda/ 351

Capítulo 26. Enfermedad renal crónica

Tabla 26.1. Estadios de la enfermedad renal crónica/ 356
Tabla 26.2. Indicación de fármacos antidiabéticos, según el grado de insuficiencia renal/ 358-359

Capítulo 27. Desequilibrio hidromineral

Tabla 27.1. Composición aproximada del líquido intracelular y extracelular/ 361-362

Capítulo 28. Trastornos del equilibrio ácido-base

Tabla 28.1. Parámetros hemogasométricos/ 371
Tabla 28.2. Evaluación del trastorno primario/ 371
Tabla 28.3. Relación del trastorno primario con la respuesta esperada/ 371
Tabla 28.4. Clasificación de la acidemia respiratoria/ 375-376

Capítulo 30. Úlcera péptica

Tabla 30.1. Causas menos frecuentes de úlcera péptica/ 388
Tabla 30.2. Mecanismos de la mucosa que se oponen/ 388
Tabla 30.3. Diagnóstico diferencial de úlcera péctica/ 390
Tabla 30.4. Complicaciones relacionadas con la úlcera péctica/ 390
Tabla 30.5. Tratamiento erradicador de la úlcera péctica (pacientes no alérgicos a las penicilinas)/ 391
Tabla 30.6. Tratamiento erradicador de la úlcera péctica (pacientes alérgicos a las penicilinas)/ 391
Tabla 30.7. Fármacos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica/ 392

Capítulo 33. Síndrome de malabsorción intestinal

Tabla 33.1. Manifestaciones clínicas del síndrome de malabsorción intestinal (nutrimento deficitario)/ 406-407
Tabla 33.2. Test respiratorio/ 409
Tabla. 33.3. Test de Schilling/ 409
Tabla 33.4. Pruebas inmunológicas/ 409
Tabla 33.5. Enfermedades más relevantes y su tratamiento específico/ 410
Tabla 33.6. Tratamiento del déficit de algunas vitaminas y minerales/ 411

Capítulo 34. Cirrosis hepática

Tabla 34.1. Causas de la cirrosis hepática/ 412
Tabla 34.2. Pruebas diagnósticas para diagnóstico etiológico en la cirrosis hepática/ 415
Tabla 34.3. Clasificación de Child-Pugh/ 417

Capítulo 36. Pancreatitis aguda

Tabl 36.1. Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS)/ 427-428
Tabla 36.2. Criterios de Ranson para pancreatitis aguda de etiología no biliar (alcohólica)/ 429
Tabla 36.3. Criterios de Ranson para pancreatitis aguda de etiología biliar/ 429
Tabla 36.4. Clasificación Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)/ 429
Tabla 36.5. Índice de gravedad en pancreatitis aguda (TAC)/ 429

Capítulo 37. Pancreatitis crónica

Tabla 37.1. Clasificación TIGAR-O/ 440

Capítulo 38. Diabetes mellitus

Tabla 38.1. Clasificación etiológica de la diabetes/ 447-448
Tabla 38.2. Objetivos terapéuticos para los parámetros de control glucémico en adultos con diabetes/ 451
Tabla 38.3. Metas de control en parámetros diferentes al control glucémico/ 451-452
Tabla 38.4. Requerimientos calóricos del adulto, según estado nutricional y actividad física (kcal/kg/día)/ 453
Tabla 38.5. Tipos de insulina/ 455
Tabla 38.6. Familias de antidiabéticos no insulínicos/ 457

Capítulo 39. Cetoacidosis diabética

Tabla 39.1. Manifestaciones clínicas de la cetoacidosis diabética/ 467
Tabla 39.2. Valores de laboratorio en la cetoacidosis diabética/ 467-468
Tabla 39.3. Criterios diagnósticos de la cetoacidosis diabética/ 468

Capítulo 40. Estado hiperglucémico hiperosmolar

Tabla 40.1. Manifestaciones clínicas del síndrome hiperglucémico hiperosmolar / 472
Tabla 40.2. Criterios diagnósticos del síndrome hiperglucémico hiperosmolar/ 472-473
Tabla 40.3. Valores de laboratorio del síndrome hiperglucémico hiperosmolar/ 473

Capítulo 41. Enfermedades de la glándula tiroidea

Tabla 41.1. Índice de tirotoxicosis/ 478
Tabla 41.2. Medicamentos β-bloqueadores utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo/ 480
Tabla 41.3. Escala de puntos para el diagnóstico de la tormenta tiroidea/ 482
Tabla 41.4. Índice de hipotiroidismo (de Billewicz/Zulewski)/ 484-485
Tabla 41.5. Tratamiento del hipotiroidismo/ 486

Capítulo 42. Enfermedades corticosuprarrenales

Tabla 42.1. Clasificación del síndrome de Cushing y frecuencia de presentación/ 489-490
Tabla 42.2. Tumores que pueden producir hormona adrenocorticotropa ectópica y frecuencia aproximada/ 490
Tabla 42.3. Prevalencia de los síntomas y signos del síndrome de Cushing/ 491
Tabla 42.4. Pruebas utilizadas para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing/ 491-492
Tabla 42.5. Características clínicas de la insuficiencia suprarrenal primaria/ 494

Capítulo 43. Enfermedades hipofisarias

Tabla 43.1. Síntomas, signos clínicos y de laboratorio de acuerdo al tipo de hormona hipofisaria afectada/ 500
Tabla 43.2. Tipo de hormona hipofisaria en déficit y pruebas de laboratorio recomendadas/ 501
Tabla 43.3. Tratamiento del hipopituitarismo en adultos/ 502-503
Tabla 43.4. Causas de la acromegalia/ 503
Tabla 43.5. Manifestaciones clínicas / 504-505
Tabla 43.6. Diagnóstico de laboratorio/ 505
Tabla 43.7. Criterios de control de la enfermedad postratamiento (evaluación cuatrimestral)/ 507
Tabla 43.8. Tratamiento general/ 510-511

Capítulo 44. Dislipidemias

Tabla 44.1. Clasificación fenotípica de Fredrickson/ 512
Tabla 44.2. Dislipidemias primarias/ 513
Tabla 44.3. Dislipidemias secundarias/ 513-514
Tabla 44.4. Valores deseables de los componentes del perfil lipídico/ 516
Tabla 44.5. Resumen del tratamiento farmacológico de las dislipidemias/ 517-518

Capítulo 45. Síndrome metabólico

Tabla 45.1. Valores deseables del perfil lipídico para los pacientes con síndrome metabólico/ 522

Capítulo 47. Anemia megaloblástica

Tabla 47.1. Funciones nerviosas afectadas en la anemia megaloblástica/ 532

Capítulo 52. Hemofilias

Tabla 52.1. Relación de la localización del sangrado con el porciento del nivel deseado y la duración en días/ 557

Capítulo 53. Leucemia aguda en el adulto

Tabla 53.1. Factores pronósticos generales de la leucemia mieloblástica aguda/ 565
Tabla 53.2. Clasificación pronóstica de la leucemia mieloblástica aguda/ 565-566
Tabla 53.3. Anormalidades citogenéticas recurrentes más frecuentes en la leucemia/linfoma linfoblástico B y anomalías moleculares asociadas/ 571
Tabla 53.4. Factores pronósticos de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto/ 572

Capítulo 55. Linfomas

Tabla 55.1. Factores infecciosos/ 587
Tabla 55.2. Tratamiento con poliquimioterapia: 6 ciclos/ 590

Capítulo 57. Coagulación intravascular diseminada

Tabla 57.1. Criterios para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada/ 602
Tabla 57.2. Fisiopatología general de la coagulación intravascular diseminada/ 602

Capítulo 58. Artritis reumatoide

Tabla 58.1. Criterios revisados en 1987 por la Asociación Americana de Reumatismo para la clasificación de la artritis reumatoide / 608
Tabla 58.2. Criterios ACR/EULAR (2010)/ 608

Capítulo 59. Lupus eritematoso sistémico

Tabla 59.1. Manifestaciones musculoesqueléticas del lupus eritematoso sistémico/ 616
Tabla 59.2. Manifestaciones mucocutáneas del lupus eritematoso sistémico / 617
Tabla 59.3. Manifestaciones respiratorias del lupus eritematoso sistémico / 617
Tabla 59.4. Manifestaciones cardiacas del lupus eritematoso sistémico / 618
Tabla 59.5. Manifestaciones neuropsiquiatricas del lupus eritematoso sistémico/ 618-619
Tabla 59.6. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico/ 619
Tabla 59.7. Criterios de clasificación de pacientes según diferentes estudios/ 620

Capítulo 60. Esclerosis sistémica progresiva

Tabla 60.1. Criterios de clasificación de la esclerosis sistémica (ACR/EULAR, 2013)/ 624

Capítulo 61. Enfermedades musculares inflamatorias

Tabla 61.1. Criterios diagnósticos de la polimiositis y la dermatomiositis/ 632

Capítulo 63. Parasitismo intestinal

Tabla 63.1. Clasificación de los parásitos intestinales de mayor importancia médica/ 644
Tabla 63.2. Métodos de diagnóstico de parásitos/ 646-648

Capítulo 64. Colitis amebiana

Tabla 64.1. Tratamiento de la Entamoeba histolytica con diferentes fármacos / 654

Capítulo 65. Fiebre reumática

Tabla 65.1. Criterios de Jones modificados en el 2015 para el diagnóstico de la fiebre reumáticas aguda/ 659
Tabla 65.2. Diagnóstico diferencial de artritis, carditis y corea/ 659-660
Tabla 65.3. Tratamiento de la faringitis en adultos, niños y adolescentes por estreptococo del grupo A / 661

Tabla 65.4. Profilaxis secundaria de la fiebre reumática/ 662
Tabla 65.5. Duración de la profilaxis secundaria de la fiebre reumática/ 662
Tabla 65.6. Profilaxis recomendada en la prevención terciaria/ 662
Tabla 65.7. Tratamiento de las manifestaciones clínicas de la fiebre reumática/ 663

Capítulo 67. Leptospirosis

Tabla 67.1. Técnicas, periodos de la enfermedad y tipos de muestras considerados en el diagnóstico de la leptospirosis/ 675

Capítulo 69. Cólera

Tabla 69.1. Correlación de la pérdida de peso en porcentaje con los síntomas y signos del cólera/ 685
Tabla 69.2. Características de las vacunas contra el cólera. / 687

Capítulo 71. Paludismo

Tabla 71.1. Tipos de agentes causantes del paludismo y sus características/ 695-696
Tabla 71.2. Volúmenes de la dilución de artesunato/ 702
Tabla 71.3. Esquemas de tratamiento de la malaria por Plasmodium vivax y Plasmodium falciparum/ 704

Capítulo 72. Infecciones del sistema nervioso central

Tabla 72.1. Asociaciones fundamentales entre los organismos causantes de la meningitis bacteriana aguda y las características del paciente/ 707
Tabla 73.2. Tratamiento de la meningitis bacteriana según la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo/ 710
Tabla 73.3. Tratamiento empírico de la meningitis bacteriana con tinción de Gram negativa en líquido cefalorraquídeo/ 711
Tabla 73.4. Tratamiento específico para la meningitis bacteriana según el cultivo del líquido cefalorraquídeo con resultados de estudio de susceptibilidad in vitro disponibles/ 711-712
Tabla 73.5. Tratamiento antimicrobiano profiláctico de la meningitis bacteriana aguda/ 713
Tabla 73.6. Tratamiento antimicrobiano empírico del absceso cerebral, según los factores del paciente y la posible causa de la infección/ 722

Capítulo 73. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Tabla 73.1. Categorías clínicas mutuamente excluyentes, según los rangos de laboratorio atendiendo al recuento de CD4*/ 724

Capítulo 77. Fiebre por el virus del Zika

Tabla 77.1. Diagnóstico diferencial entre el dengue, chikungunya y zika/ 751

Capítulo 80. Hepatitis viral

Tabla 80.1. Características de las hepatitis A, B, D, C, D y E/ 764

Capítulo 81. Infección por Helycobacter pylori

Tabla 81.1. Regímenes actuales de tratamiento contra H. pylori/ 776-777

Capítulo 85. COVID-19

Tabla 85.1. Relación de los estadios y los factores fisiopatológicos de la COVID-19/ 800
Tabla 85.2. Alteraciones en el hemograma/ 805
Tabla 85.3. Evaluación del síndrome de dificultad respiratoria aguda/ 807

Capítulo 86. Enfermedad cerebrovascular

Tabla 86.1. Escala de Rankin modificada/ 818
Tabla 86.2. Escala NIHSS de evaluación neurológica/ 821-822

Tabla 86.3. Escala de coma de Glasgow*/ 822
Tabla 86.4. Escala de Hunt y Hess (pacientes con hemorragia subaracnoidea)/ 829
Tabla 86.5. Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos/ 830
Tabla 86.6. Escala de Fisher TAC 1990/ 830

Capítulo 87. Enfermedad de Parkinson

Tabla 87.1. Fármacos comúnmente empleados en el manejo de la enfermedad de Parkinson/ 839-840

Capítulo 89. Estado de mal epiléptico

Tabla 89.1. Tipos de estados epilépticos/ 860
Tabla 89.2. Dosis de benzodiazepinas de primera línea/ 862

Capítulo 93. Esclerosis múltiple

Tabla 93.1. Demostración de diseminación en tiempo (D/T) y diseminación en espacio (D/E) de las lesiones en el sistema nervioso central/ 887

Capítulo 96. Intoxicación aguda por drogas ilegales

Tabla 96.1. Tipos de drogas / 908

Capítulo 97. Fármacos antivirales

Tabla 97.1. Clasificación de los medicamentos antivirales/ 928
Tabla 97.2. Indicaciones y propiedades farmacológicas de los principales antivirales/ 928-930

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE I

Enfermedades del sistema respiratorio

CONTENIDO

3 **Capítulo 1.** Asma bronquial

17 **Capítulo 2.** Asma potencialmente fatal

49 **Capítulo 3.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

64 **Capítulo 4.** Tuberculosis

107 **Capítulo 5.** Neumonías

113 **Capítulo 6.** Cáncer de pulmón

122 **Capítulo 7.** Síndrome de dificultad respiratoria aguda

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 1

Asma bronquial

José Mario Sánchez Miranda

De acuerdo al Proyecto internacional del asma, y teniendo presente las distintas perspectivas, se define de manera operacional "como un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas, en el cual muchas células desempeñan su papel, incluyendo los mastocitos y los eosinófilos".

En individuos susceptibles esta inflamación provoca síntomas, los cuales se asocian comúnmente con una obstrucción amplia pero variable, del flujo aéreo, con frecuencia reversible espontáneamente o como consecuencia de un tratamiento y que causa un incremento asociado en la reactividad de la vía aérea ante una amplia variedad de estímulos.

Por lo tanto, el asma se define sintéticamente como el "proceso en el cual las vías aéreas se obstruyen con facilidad ante una gran variedad de estímulos".

Esta reacción se inicia cuando las moléculas de alérgenos se ponen en contacto y activan a los mastocitos que tienen en la superficie de su membrana la inmunoglobulina E (IgE) específica sensibilizada por exposiciones previas a este mismo alérgeno.

Una vez activado, el mastocito libera una variedad de sustancias químicas llamadas "mediadores" químicos, todos ellos con potentes propiedades inflamatorias locales o incluso en órganos distantes. Estos incluyen la histamina, los leucotrienos y las prostaglandinas, así como una gran variedad de citosinas (moléculas proteicas que sirven como reguladores de las interacciones celulares). Involucrados están varios mecanismos celulares en los pacientes asmáticos con resistencia al tratamiento esteroideo.

Los variados mecanismos se demuestran en la remodelación de las vías aéreas, que involucran a las células T y que imbrican a los genes y el desarrollo de la inflamación.

Según los datos del Departamento de Enfermedades Transmisibles del MINSAP (a propósito de la pandemia del influenzavirus A subtipo H1N1), en Cuba viven alrededor de un millón y medio de asmáticos (un 13 % de la población) y de ellos unos 750 000 menores de 30 años, de ahí la importancia del diagnóstico y manejo de esta entidad. Queda pendiente lo referente a la afectación de los pacientes asmáticos (por la pandemia de la COVID-19) cuando cese el periodo de afectación aguda y se pase a otra fase de esta enfermedad, aunque es significativa la aparición como comorbilidad en los pacientes graves, críticos, así como en los fallecidos por esta pandemia.

Queremos destacar algunos elementos unidos a lo expuesto en la anterior edición, y comenzamos por lo relacionado con la llamada asma ocupacional: "Existen ocupaciones que pueden provocar la aparición o exacerbación del asma y asociadas con variantes asmáticas, como la bronquitis eosinofílica y el contacto ocupacional con el aluminio y sus derivados industriales, así como en otras situaciones la aparición de síntomas que simulan asma, como el síndrome irritativo laríngeo. Viendo la situación desde otro punto de vista, el asma no relacionada con la ocupación, puede afectar el desempeño laboral". Aquí, además, involucramos la afectación laboral que surgió en estos pacientes durante la COVID 19.

Diagnóstico

El diagnóstico de asma se fundamenta básicamente en los elementos de la historia clínica, los datos de la exploración funcional respiratoria y en la información que nos brindan las pruebas cutáneas alérgicas. Respecto al asma ocupacional, debe sospecharse en cada adulto con asma de reciente comienzo.

Al respecto, remitimos al lector al estudio de GINA 2020 (Iniciativa Global para el Asma, acorde a sus siglas en inglés) por su importancia, exhaustivo estudio y actualización.

Historia clínica

Para la preparación de la historia clínica de los pacientes con asma se tendrán en cuenta la anamnesis y el examen físico.

Anamnesis

Es primordial para el diagnóstico de asma, ya que en ella se recogen antecedentes de episodios agudos o crisis recurrentes de sibilancias y disnea, así como tos nocturna escasamente productiva. Estos síntomas pueden desaparecer de forma espontánea en una crisis ligera, incluso sin tratamiento. Hay un periodo donde el paciente está asintomático entre las crisis.

De igual forma, son importantes los antecedentes patológicos familiares de asma bronquial o de enfermedades con equivalentes alérgicos como conjuntivitis, rinitis, dermatitis atópica, etc., e incluso puede haber relación con otras entidades como la drepanocitosis.

La edad puede jugar un papel importante respecto a la respuesta terapéutica, ya que se han encontrado resultados en estudios comparativos entre niños, adolescentes y adultos afroamericanos, en los que se recoge la mejor respuesta de los niños a los esteroides inhalados al menos en el 50 % de los mismos, al adicionar LABA (agonistas β de larga duración, acorde a sus siglas en inglés).

Estudios recientes confirman a la obesidad como factor de riesgo para la recurrencia de las crisis asmáticas.

Pueden aparecer manifestaciones de otra índole como dolor torácico en episodios de exacerbaciones atípicas asmáticas de entidades como en el timoma.

Examen físico

La exploración física intercrisis es con frecuencia normal. Encontramos sibilancias, utilización de los músculos respiratorios accesorios, cianosis, taquicardia y taquipnea, los que constituyen elementos de gravedad de una agudización.

Los cambios inflamatorios que ocurren en el asma pueden aparecer súbitamente (asma aguda) o de manera lenta y continua (asma crónica). Cuando aparecen en forma brusca se les denomina crisis o ataque agudo asmático.

Tanto la forma aguda como la crónica pueden ser muy variables en cuanto a su intensidad o duración. Los síntomas o molestias que caracterizan al asma bronquial son muy diversos, y dependen mucho de su severidad.

Exploración funcional respiratoria

Las principales alteraciones funcionales del asma pueden ser demostradas con el empleo de exploraciones funcionales respiratorias. Estas pruebas son importantes para el diagnóstico, el seguimiento, el pronóstico y la terapéutica de la enfermedad. Nos permite evaluar dos características típicas del asma: su reversibilidad y su variabilidad. Además, permite demostrar la presencia de obstrucción al flujo aéreo al obtener una reducción de la relación volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) entre capacidad vital forzada (FVC) (FEV_1/FVC), así como una disminución del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1), parámetro espirométrico que revela obstrucción de vías aéreas de más de 2 mm de diámetro y también de los flujos medios espiratorios, flujo espiratorio forzado (FEF) 25-75 %, que son indicadores de obstrucción de las vías aéreas más finas, de menos de 2 mm de diámetro. En los pacientes asmáticos generalmente es común encontrar un patrón de obstrucción bronquial con disminución de estos parámetros y cuando

repetimos la espirometría después de 15 min de haber administrado un broncodilatador inhalado, ya encontramos una mejoría de 15 % o de más de 200 mL en el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1). A esto lo llamamos reversibilidad.

Al realizar una medición de volúmenes pulmonares estáticos, se puede apreciar un aumento del volumen residual (VR), con el consiguiente aumento de la capacidad funcional residual (CFR) y, por tanto, de un aumento de la capacidad pulmonar total (CPT).

El especialista se puede valer de la medición del flujo espiratorio pico o máximo (PEFR, peak espiratory flow rate, siglas en inglés; también FEP o FEM), que es una medida muy fácil de hacer con los medidores de flujo pico y que se correlaciona bastante bien con los valores del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1), por lo que nos sirve tanto para valorar la obstrucción como la variabilidad y reversibilidad de las vías aéreas.

Frente a la sospecha de asma no confirmada y teniendo presente el riesgo-beneficio, están indicadas las pruebas de provocación bronquial para confirmar o negar la hiperrespuesta bronquial frente a estímulos inespecíficos. Para ello se puede utilizar el test de provocación con metacolina, histamina y carbacol, entre otros. Generalmente se reserva esta indicación para dictámenes médico-legales o laborales.

Pruebas de alergias

Los estudios de alergias son exámenes cutáneos de hipersensibilidad inmediata, tales como la técnica de Prick, que es un test que utiliza los alérgenos habituales del medio. Sus datos se deben interpretar acorde con los elementos recogidos en la historia clínica. Se emplean pruebas cutáneas con extractos alergénicos de pólenes y su relación con signos clínicos de rinitis alérgica y asma bronquial. Independiente del estudio desde el punto de vista alergológico, se ha comprobado la eficacia de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros en adultos asmáticos. Al respecto, puede haber discrepancias con aquellos pacientes que presenten reactividad al moho pues pudieran, a la larga, tener un mejor control y, por tanto, un mejor pronóstico respecto a sus crisis, según trabajos turcos.

Exámenes de laboratorio

Otras pruebas importantes para el diagnóstico son:

- Cuantificación de inmunoglobulina E específica por técnica de radioalergoadsorción (RAST).
- Hemograma con su fórmula leucocitaria, donde podemos encontrar un aumento de los eosinófilos en periferia.
- Recuento absoluto de eosinófilos, aumentado.
- Eosinofilia en el estudio del lavado bronquial y esputos, o en ambos.
- Rayos X de tórax, para descartar otras afecciones y evaluar la presencia de complicaciones.
- Rayos X de los senos perinasales, que nos permite descartar sinusopatías y pólipos nasales.
- Rayos X de esófago-estómago, para desechar sospecha de hernias del hiato con reflujo.

Diagnóstico diferencial

A pesar de que el asma es una entidad clínica fácil de reconocer (aunque puede haber un sustrato común convergente en la terapéutica, como el reclutamiento granulocítico para la activación pulmonar común entre esta entidad y otras enfermedades respiratorias, por ejemplo, la pulmonar obstructiva crónica), es importante, ante la pobre especificidad de algunos síntomas, decantar un importante grupo de posibles diagnósticos diferenciales, a fin de abordar mejor esta entidad:

a. Obstrucción de vías respiratorias altas
   - Compresión extrínseca:
     - Neoplasia de mediastino.
     - Bocio retroesternal.
     - Absceso retrofaríngeo.
     - Mediastinitis fibrótica.
     - Aneurisma de la aorta torácica.
   - Obstrucción intraluminal:
     - Aspiración de cuerpo extraño.
   - Trastornos estructurales intrínsecos:
     - Enfermedades infecciosas.

    - Tumores orofaríngeos, laríngeos o traqueales.
    - Disfunción de las cuerdas vocales.
    - Parálisis de las cuerdas vocales.
    - Crecimiento de amígdalas y adenoides.
    - Tejido de granulación faríngeo o traqueal.
    - Tejido tumoral faríngeo o traqueal como en linfoma de Hodgkin.
    - Artritis cricoaritenoidea.
    - Amiloidosis traqueobronquial.
    - Sarcoidosis.
    - Laringomalacia.
    - Traqueomalacia.
    - Estenosis traqueal o laríngea.
    - Policondritis recidivantes.
    - Laringospasmo funcional.
- Enfermedades cardiovasculares:
    - Tromboembolismo pulmonar.
    - Insuficiencia cardiaca congestiva.
    - Hipertensión pulmonar primaria.
- Enfermedad endobronquial:
    - Estenosis bronquiales.
    - Cuerpos extraños endobronquiales.
- Síndromes aspirativos.
- Síndrome carcinoide.
- Bronquiolitis.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (tabla 1.1), bronquitis y enfisema.
- Fibrosis pulmonar.
- Fibrosis quística.
- Sarcoidosis.
- Eosinofilia pulmonar.
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
- Síndrome de Churg-Strauss.
- Tos crónica.

Clasificación

El asma bronquial se clasifica en intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (tabla 1.2).

Tabla 1.1. Diagnóstico diferencial entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Características	Asma	EPOC
Edad de comienzo	Cualquiera	Mayores de 40 años
Adicción al tabaco	No necesario	Muy frecuente
Presencia o antecedente de rinitis,conjuntivitis y dermatitis	Muy frecuente	No frecuente
Antecedentes patológicos familiares	Muy frecuentes	No significativos
Variabilidad de los síntomas	Sí	No
Reversibilidad de la obstrucción	Significativa	Menos significativa
Respuesta a tratamiento con esteroides	Satisfactoria	Variable o no precisada

Tabla 1.2. Clasificación de la gravedad del asma en adultos

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 días/ semana)	+ 2 días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	No (2 días/ semana)	+ 2 días a la semana, pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día

Tabla 1.2. (cont.)

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	>2 veces al mes	>1 vez semanal	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1, o PEFR) % teórico	>80 %	>80 %	>60 % y <80 %	</= 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	2 o más al año	2 o más al año

Leyenda: FEV_1: Volumen espirado forzado en 1 s, PEFR: Flujo espiratorio pico o máximo.

Medidas preventivas

Las medidas preventivas tienen como objetivo impedir o reducir todo lo posible el contacto del enfermo con los factores que contribuyen a mantener e intensificar la gravedad de su asma (alérgenos, irritantes inespecíficos y fármacos). La tarea no siempre es posible. La eliminación total o parcial de los alérgenos más comunes del entorno del paciente asmático plantea diversas dificultades. Así, es difícil de evitar la exposición a los pólenes, aunque algunas medidas sencillas pueden ser de ayuda como viajar en las épocas de polinización con las ventanillas del coche cerradas y no utilizar motocicletas ni practicar deportes en parques o bosques.

Con respecto a los ácaros domésticos (la disminución de su población en el hogar del paciente se ha mostrado muy eficaz para reducir los síntomas de asma y la hiperrespuesta bronquial) se recomienda:

- Suprimir alfombras, cortinas y colchones y almohadas de lana.
- Recubrir con fundas no permeables a alérgenos el colchón y la almohada.
- Lavar cada semana las fundas y la ropa de la cama con agua caliente a 65 °C.
- Evitar juguetes de peluche o trapo.
- Emplear acaricidas.

En el caso de los animales domésticos, su separación del domicilio del enfermo resulta clave para la evolución del proceso. Igualmente es importante evitar el tabaquismo activo o pasivo y la exposición a los alérgenos y sustancias irritantes presentes en el lugar de trabajo que empeoran el asma, de ser posible, con el cambio de actividad laboral. Los pacientes con intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que requieran analgesia deben tratarse con paracetamol. Si se precisara una analgesia más potente, se puede recurrir, de forma progresiva, a:

- Asociar codeína al paracetamol.
- Emplear dextropropoxifeno.
- Administrar pentazocina o derivados mórficos.

Cuando se necesite de un tratamiento antinflamatorio, cabe emplear ciertos salicilatos; el mejor tolerado es el salicilato.

No obstante, conviene recordar que, en algunos pacientes, tanto el paracetamol como el salicilato llegan a ocasionar ataques de broncospasmo. Por ello conviene realizar una prueba previa con ellos, bajo observación médica, para comprobar su inocuidad. Otra posibilidad en los intolerantes a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es inducir su tolerancia mediante la administración de dosis crecientes de ácido acetilsalicílico. El procedimiento tiene riesgos y debe practicarse en servicios

hospitalarios con experiencia. Finalmente, hay que evitar el uso de bloqueantes β-adrenérgicos. De ser necesarios (por ejemplo, en el glaucoma), habrá que usar el betaxolol, que es el que menos problemas suele ocasionar.

La prevención a su vez incluye la primaria (en periodos pre- y perinatales), la secundaria (por ejemplo, con intervención farmacológica con antihistamínicos H1 los que pueden reducir la aparición de sibilancias en niños con dermatitis atópica, y evitar nuevas exposiciones a alérgenos demostrados en el caso de asma ocupacional) y la terciaria (se dirige a reducir la exposición a desencadenantes tales como alérgenos, alimentos y drogas).

Se debe tener en cuenta la relación entre las infecciones respiratorias agudas altas y el asma bronquial, y la actuación en consecuencia, empleando también la caracterización epidemiológica de los cuadros de descompensación aguda del asma.

Se deben considerar, además, las posibilidades del genotipo a nivel del locus de riesgo a nivel del cromosoma 17q21 respecto a la actuación de los esfingolípidos y su acción ligada a los cambios en la homeostasis del magnesio a nivel del músculo liso, lo que explica la variabilidad en la respuesta con la administración endovenosa de magnesio en las exacerbaciones asmáticas.

Tratamiento

El tratamiento contempla los tipos de mantenimiento, crónico, medicina alternativa y en el ataque agudo del asma.

Tratamiento de mantenimiento

Las bases para la elaboración de las recomendaciones terapéuticas son:

- Diagnóstico adecuado de la enfermedad y de sus posibles factores etiológicos.
- Evaluación de la gravedad mediante criterios objetivos de medición de la función pulmonar.
- Establecer una estrategia terapéutica que incluya el tratamiento habitual y el tratamiento para las agudizaciones.
- Educación del paciente y la familia.
- Rehabilitación respiratoria.

Tratamiento crónico

Las pautas terapéuticas actualmente recomendadas siguen un diseño escalonado basado en la categorización de la gravedad de la enfermedad, este tiene en cuenta la intensidad y frecuencia de los síntomas y el grado de obstrucción bronquial. De acuerdo con esta categorización, el asma se etiqueta como intermitente leve, persistente leve, persistente moderada y persistente grave. La pertenencia de un paciente a una categoría u otra puede variar, lo que exigirá el pertinente ajuste terapéutico. El omalizumab contribuye a revertir persistentemente la obstrucción de las vías aéreas, como se ha demostrado en un número consistente de pacientes diagnosticados con asma alérgica severa, y su efecto beneficioso se predice con la elevación de la exhalación de óxido nítrico (FENO) y de los eosinófilos circulantes. Esto es de particular importancia en pacientes jóvenes, en especial, adolescentes.

Las revisiones deben realizarse c/3-6 meses o menos, dependiendo de la gravedad del enfermo. Cuando la pauta consiga mantener bajo control el asma durante un tiempo no inferior a los 3 meses, cabe intentar la reducción gradual de la medicación. De no ser así, habrá que pasar a escalones terapéuticos superiores, siempre que se hayan aplicado las medidas preventivas pertinentes y el paciente haya tomado la medicación prescrita y utilizado la técnica de inhalación correctamente.

El asma intermitente leve se trata con un simpáticomimético β_2 de acción corta, por vía inhalatoria y a demanda; es decir, ante la aparición de síntomas. Si el asma es persistente leve, el tratamiento consiste en glucocorticoides inhalados, a dosis bajas (200 mg c/12 h de budesonida, 250 mg c/12 h de beclometasona o 100 mg c/12 h de fluticasona), utilizando preferiblemente cámaras o sistemas de polvo seco y un simpáticomimético β_2 inhalado de acción corta, a demanda. Si hay respuesta

satisfactoria, con desaparición de la clínica y normalización de la capacidad ventilatoria, la dosis diaria de glucocorticoides se reducirá a la mitad. En los niños y adultos jóvenes cabe la posibilidad de probar primero con nedocromil sódico (2-4 mg c/6 h).

Otra opción aplicable a cualquier edad es la administración de montelukast 10 mg c/24 h, por vía oral. En ambas situaciones, y de no detectarse mejoría, los pacientes iniciarán la toma de glucocorticoides inhalados. Cuando la respuesta no resulta adecuada, o el asma cumple criterios de persistente moderada, está indicado el empleo de glucocorticoides inhalados a dosis intermedias de budesonida (400-800 mg c/12 h), beclometasona (500-1000 mg c/12 h) o fluticasona (250 mg c/12 h).

En el caso de no constatar mejoría habrá que aumentar estas dosis o, lo que parece más eficaz, añadir un simpaticomimético β_2 de larga duración (50 mg c/12 h de salmeterol o 12 mg c/12 h de formoterol). Si a pesar de todo la clínica y el deterioro funcional se mantienen, o el paciente está diagnosticado de entrada de asma persistente grave, se utilizarán dosis elevadas de corticoides inhalados (800-1000 mg c/12 h de budesonida, 1250-2000 mg c/12 h de beclometasona o 500 mg c/12 h de fluticasona), un simpaticomimético β_2 de acción prolongada y, ante la presencia de síntomas, el simpaticomimético β_2 a demanda sin pasar de las 3-4 aplicaciones al día. El control adecuado de estos enfermos puede exigir, además, la instauración de un ciclo corto de corticoides orales que puede administrar una de las dos modalidades siguientes:

- Prednisona o prednisolona (30-40 mg c/día) en una toma única matutina o en 2 tomas los 2-3 primeros días, manteniendo la dosis sin cambios hasta 2-3 días después de conseguir la recuperación clínico-funcional, para luego suspender.
- Prednisona o prednisolona a las mismas dosis durante 2-3 días y proceder después a su reducción progresiva (5 mg c/2 días) hasta llegar a cero o alcanzar la dosis de mantenimiento si se trata de asmáticos córticodependientes.

En aquellas situaciones en las que 2000 mg o más de budesonida inhalada, o equivalentes, y el tratamiento broncodilatador, incluyendo bromuro de ipratropio o teofilina oral, no obtienen una estabilidad clínica y el enfermo sigue presentando tos, disnea invalidante o agudizaciones recurrentes graves, se procederá a instaurar un tratamiento prolongado con glucocorticoides (prednisona o prednisolona) vía oral. El empleo de glucocorticoides orales de manera regular debe ajustarse a cuatro principios básicos:

- No deben usarse como tratamiento único; los pacientes han de recibir al mismo tiempo glucocorticoides por vía inhalatoria con dosis diarias de 1500 mg o superiores.
- Se deben administrar en una única toma por la mañana y utilizando la menor dosis posible; si un paciente se encuentra relativamente estable con 7,5 mg, no debe recibir 10 mg.
- La dosis mínima puede variar a lo largo del tiempo; por ello habrá que hacer pequeñas modificaciones, aumentándola o disminuyéndola según la evolución de la enfermedad.
- La retirada total, si es posible, se debe hacer de forma lenta (semanas o meses). Tener en cuenta los mecanismos de acción y resistencia a glucocorticoides en asma.

Cuando un paciente ha recibido glucocorticoides la mayor parte de los días durante meses o años, es un error suspenderlos bruscamente, ya que ello puede ocasionar la aparición de agudizaciones graves e incluso, la muerte.

En relación al asma de índole ocupacional, esta es potencialmente prevenible en la mayoría de los casos, considerándola tempranamente como diagnóstico en la evaluación de los adultos asmáticos.

Se ha considerado también el uso del anticuerpo monoclonal antiinterleukina-5 para tratar al asma eosinofílica severa; también, el empleo de ventilación mecánica no invasiva en la insuficiencia respiratoria inicial de las crisis asmáticas, para acortar su duración y mejorar el pronóstico, así

como la administración de vitamina D. Respecto a esta última, estudios recientes muestran mejoría del volumen espirado forzado en 1 s (FEV_1) porciento y disminución de la frecuencia de las crisis, sobre todo en pacientes con insuficiencia de dicha vitamina.

Medicina alternativa

En muchas partes del mundo los tratamientos "alternativos" o "tradicionales" se han usado en el asma. La acupuntura, la homeopatía, la terapéutica a base de elementos naturales como hierbas, e incluso la meditación trascendental y el yoga, se han empleado en el asma. Sin embargo, su uso no se ha validado mediante ensayos clínicos controlados y sus mecanismos de acción no están completamente comprendidos.

Además, se han desarrollado otras técnicas con agentes dirigidos a situaciones específicas relacionadas con el proceso inflamatorio en el asma, que necesitan del tiempo para demostrar su efectividad particular. Estos agentes incluyen anticuerpos como inmunoglobulina E, citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión vascular. El desarrollo futuro pudiera incluir formas mejores de inmunoterapia y de tratamientos dirigidos a remodelar los elementos estructurales de las vías aéreas.

Tratamiento en el ataque agudo de asma

Los objetivos del tratamiento son:

- Revertir la obstrucción de la vía aérea lo antes posible.
- Controlar rápida y adecuadamente la hipoxemia.
- Recuperar la función respiratoria prontamente.
- Planes para evitar episodios futuros.
- Dar instrucciones escritas de manejo de crisis actuales y futuras.

Los dos grandes grupos de medicamentos utilizados en el tratamiento del asma son los broncodilatadores y los antinflamatorios. Entre los primeros se incluyen los agonistas β-adrenérgicos, las metilxantinas, y los anticolinérgicos; y entre los segundos, los córticoesteroides.

Flujograma para el manejo de los pacientes asmáticos en el Departamento de Urgencias

Para la atención de los pacientes asmáticos se plantean los pasos siguientes:

Valoración inicial (ABCD):

- Monitorear signos vitales: frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), tensión arterial (TA), electrocardiograma (ECG), saturación de oxígeno (SO_2) y dióxido de carbono al final de la espiración ($ETCO_2$).
- Determinar la severidad de la exacerbación asmática en leve, moderada, grave o muy grave (riesgo vital inminente) mediante el flujo espiratorio pico (PEFR), además de los signos y síntomas de la crisis.
- No tratar de medir el flujo espiratorio pico (PEFR) en pacientes en situación de riesgo vital inminente, se debe guiar por los síntomas y signos para valorar la gravedad de la crisis.
- Evaluación inicial: diagnóstico clínico de asma bronquial.
- Determinar grado de obstrucción (flujo pico o volumen espiratorio forzado en 1 s).
- Pulsoximetría transcutánea.

Para el tratamiento inicial se recomienda:

a. Administrar oxígeno (por catéter nasal a 3 L/min).
b. Buscar saturación por pulsoximetría (>90 % en adultos y de 95 % en niños). Agonista β_2 inhalado: nebulización c/20 min durante 1 h.
c. Buscar esteroides sistémicos, sedación contraindicada, revaluación clínica y funcional periódicas (flujo espiratorio pico o volumen espiratorio forzado en 1 s, además de pulsoximetría):
   - Episodio moderado: flujo espiratorio pico o volumen espiratorio forzado en 1 s = 60-80 %.
   - Episodio severo: flujo espiratorio pico o volumen espiratorio forzado en 1 s = <60 %.
   - Respuesta completa: flujo espiratorio pico o volumen espiratorio forzado en 1 s >70 %; saturación de oxígeno >90 %.
   - Salida:

    - Considerar esteroides.
    - Seguimiento por consulta externa.
  - Respuesta completa: flujo espiratorio pico o volumen espiratorio forzado en 1 s <70 % y >50 %; saturación de oxígeno <90 % y >70 %.
  - Salida:
    - Esteroides sistémicos.
    - Agregar ipratropio.
    - Continuar observación.
    - Considerar teofilina IV.
    - Considerar hospitalización.
  - Respuesta pobre: flujo espiratorio pico o volumen espiratorio forzado en 1 s = <50 %; saturación de oxígeno <70 %. Hipercapnia.
  - Salida:
    - Esteroides sistémicos.
    - Agregar ipratropio.
    - Considerar teofilina.
    - Considerar β_2 sistémicos.
    - Empleo de magnesio parenteral.
    - Considerar intubación e ingreso en unidad de cuidados intensivos.

Manejo de pacientes asmáticos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Para el manejo de pacientes asmáticos en unidades de cuidados intensivos se deben tener en cuenta los parámetros siguientes:

- Medidas generales: Se debe proceder a la monitorización habitual en una unidad de cuidados intensivos (electrocardiograma, presión arterial, saturación de oxígeno), canalización de una vía venosa central y una vía arterial, realizar una radiografía de tórax, efectuar gasometrías arteriales seriadas y medición de peak-flow de seguimiento evolutivo.
- Oxigenoterapia: Se debe ajustar la concentración de oxígeno para alcanzar una saturación igual o superior al 90 %.
- Agonistas β-adrenérgicos de acción rápida: La inhalación de dosis administradas de forma repetida a intervalos regulares es el tratamiento de primera línea de la crisis asmática. La evidencia no apoya el uso de la vía intravenosa, que podría utilizarse solo en pacientes ventilados mecánicamente o en aquellos que no responden a la terapia inhalada. El salbutamol es el medicamento de uso más frecuente. Puede administrarse mediante un inhalador de "dosis medida" con aerocámara o mediante un nebulizador de jet propulsado con oxígeno a un flujo superior a 6 L/min. Los flujos elevados son fundamentales para generar las partículas de aerosol necesarias para su depósito en la vía aérea (<5 µm de diámetro). La frecuencia de administración deberá ajustarse de acuerdo con la respuesta al tratamiento (medida por peak-flow). Las dosis recomendadas por vía inhalatoria son de 4-8 pulsaciones (100 mg/pulsación) c/10-15 min, 2,5-5 mg c/20 min (nebulización intermitente) o 10-15 mg/h (nebulización continua). En aquellos pacientes que no respondan a la vía inhalatoria o precisen ventilación mecánica, las dosis recomendadas por vía intravenosa son 200 mg en 20 min, seguidos de una perfusión continua a 0,1-0,2 mg/kg/min. Cuando el paciente haya mejorado, se reduce lentamente el ritmo de perfusión y se pasa a la vía inhalatoria (aerosoles con 5 mg disueltos en 2 mL de suero fisiológico c/4-6 h). El uso de la adrenalina por vía subcutánea o intramuscular no está indicado en el tratamiento de la crisis asmática. La utilización de adrenalina nebulizada en dosis mayores de 2 mg resulta equivalente a 5 mg de salbutamol. Los efectos secundarios más habituales del salbutamol son las taquiarritmias y la hipopotasemia.
- Anticolinérgicos: La combinación de bromuro de ipratropio y salbutamol por vía inhalada produce beneficios en términos de función pulmonar. Las dosis utilizadas son 4-8 pulsaciones (18 mg/pulsación) c/10-15 min y 0,5 mg c/20 min (nebulización intermitente).
- Corticoides sistémicos: Los corticoides sistémicos deben administrarse de forma precoz en todos los pacientes, dentro de la primera hora del tratamiento. Estos fármacos aceleran

la resolución de la obstrucción de la vía aérea. Sin embargo, requieren un mínimo de 4-6 h para actuar. El fármaco más empleado en nuestro medio es la metilprednisolona en dosis de 1-2 mg/kg de peso c/6-8 h. Según la mejoría clínica, a partir de las 24-72 h siguientes se disminuirá lentamente la dosis para evitar las recaídas. Los efectos secundarios más comunes son la hiperglucemia, la hiperpotasemia y la hipertensión arterial. Con menos frecuencia se observan aparición o reagudización de úlceras pépticas, miopatía esteroidea y trastornos de la conducta.

- Corticoides inhalados: En pacientes con crisis graves que no mejoran con el tratamiento inicial, los corticoides inhalados pueden actuar como medicación de rescate. Se puede usar la budesonida a dosis de 800 mg c/20 min en nebulización. Se administra a intervalos de 30 min durante al menos 90 min. No reemplazan a los corticoides por vía sistémica y requieren otros agentes, fundamentalmente biológicos para el control de la obstrucción de las vías aéreas.
- Sulfato de magnesio: El sulfato de magnesio ha demostrado ser útil en el subgrupo de pacientes con obstrucción muy grave (volumen espiratorio forzado en 1 s <20 %) y mala respuesta al tratamiento de primera línea. Su dosificación es de 1 g por vía intravenosa c/6-8 h.
- Heliox: No se recomienda su uso sistemático en el asma grave.
- Antibióticos: Actualmente solo se recomiendan si hay sospecha o evidencia de infección de la vía aérea.
- Miscelánea: Como norma general, no se recomienda la hiperhidratación con grandes aportes de volúmenes, la fisioterapia respiratoria en la fase aguda ni la administración de mucolíticos (irritan la vía aérea y pueden producir hiperreactividad bronquial). En la actualidad, se está usando el anticuerpo monoclonal anti-CD6 (marcador de activación de linfocitos T) en el asma severa, a nivel de ensayos clínicos, incluso en los Estados Unidos.
- Ventilación mecánica: La decisión de intubación traqueal se basará en el juicio clínico. Indican fuertemente la necesidad de intubación; la presencia de una función respiratoria deteriorada en niveles críticos pese al tratamiento farmacológico, la alteración del nivel de conciencia o la incapacidad de asumir la posición supina. Es decir, si el paciente no mejora clínica, fisiológica (gasometrías) y mecánicamente (peak-flow) en el plazo de 1-2 h, debe plantearse el soporte ventilatorio. Es imprescindible, por tanto, reevaluar al paciente de manera continua. El tipo de ventilación recomendada es la ventilación protectora que habitualmente da lugar a "hipercapnia permisiva" y permite una adecuada oxigenación del paciente, minimizando los riesgos de barotrauma. Para lograr estos objetivos el paciente puede llegar a precisar una profunda sedoanalgesia y relajación muscular. En los casos que cursen con auto-PEEP, el uso de la presión positiva al final de la espiración (PEEP) extrínseca puede aumentar las presiones respiratorias y empeorar el atrapamiento aéreo. Por ello se debe comprobar que no aumentan las presiones en la vía aérea al añadir una presión positiva al final de la espiración extrínseca. Algunos pacientes seleccionados podrían beneficiarse del uso de ventilación mecánica no invasiva. No obstante, el éxito de la ventilación no invasiva depende de la experiencia de uso del centro, de la selección del paciente y de no utilizarla en los casos con contraindicación.

Las características de la ventilación mecánica en la crisis asmática son:

- Volumen corriente de 8-10 mL/kg o un volumen min <115 mL/kg/min.
- Frecuencia respiratoria de 8-10 resp/min.
- Objetivo de la presión meseta: <30 resp/min.
- Flujo inspiratorio alto de 80-100 L/min (para conseguir un tiempo inspiratorio corto y una relación inspiración/expiración baja, I:E).
- Se tolera una elevación de la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial ($PaCO_2$) hasta 90 mm Hg (hipercapnia permisiva).

- El parámetro guía es el pH y no la presión parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), el objetivo es mantener un pH >7,20.
- Uso de presión positiva al final de la espiración <5 cm de agua o no usar presión positiva al final de la espiración.
- Se debe tratar de minimizar la hiperinsuflación pulmonar.

Criterios de traslado de pacientes asmáticos de la Unidad de Cuidados Intensivos

Los pacientes ingresados por agudización asmática podrán ser trasladados si cumplen los criterios siguientes:

- Que esté consciente.
- Sin requerimiento ventilatorio en las últimas 24 h al menos, ni complicaciones por la ventilación mecánica vigentes.
- Oxigenación adecuada (oximetría de pulso, hemogasometría).
- Parámetros vitales dentro de límites adecuados.
- Flujo espiratorio máximo adecuado.

Criterios de alta hospitalaria

Los pacientes ingresados por agudización asmática podrán ser dados de alta si cumplen los criterios siguientes:

- Desaparición o mejoría significativa en los síntomas asmáticos.
- Flujo espiratorio pico superior al 70 % de su mejor valor personal en situación estable.
- Variabilidad diaria del flujo espiratorio pico <20 %.
- Necesidad de utilizar menos de tres veces al día agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta a demanda, ausencia de disnea significativa al caminar.
- Se han iniciado los glucocorticoides inhalados.

Bibliografía

Alvarado-González, A., Arce-Jiménez, I. (2013). Mecanismos de acción y resistencia a glucocorticoides en asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Acta Médica Costarricense, 55(4), 162-168. Recuperado de: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022013000500002&lng=en&tlng=es

Arteaga Prado, Y., Arencibia Díaz, L., Gómez Guerra, D. B., Martínez Martínez, A., y Almora Carbonell, C. (2013). Caracterización epidemiológica de la descompensación aguda del asma bronquial. Rev Ciencias Méd Pinar del Río, 17(4), 94-104. Recuperado de: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000400011&lng=es&tlng=es

Bermeo Limón, A., Velasco Díaz, V. (2013). Guía para el tratamiento de la crisis asmática. Arch Med Urg Méx, 5(2). Recuperado de: http://www.medigraphic.com/pdfs/urgencia/aur-2013/aur132c.pdf

Busse, W. W., et al. (2020). Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. Ann Allerg, Asthma Immunol, 124(2), 190–196. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.016

Busse, W. W., Humbert, M., Haselkorn, T., Ortiz, B., Trzaskoma B. L., Stephenson P, et al. (2020). Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. Ann Allerg, Asthma Immunol, 124(2), 190–196. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.016

Castrejón-Vázquez, M. I, Galicia-Tapia, J., Guido-Bayardo R. L., Ortiz-Contreras, F., Cícero-Sabido, R., Vargas-Camaño, M. E. (2014). Relación edad pulmonar-edad cronológica como indicador de mejoría y gravedad de los pacientes con asma bronquial. Rev Alerg Méx, 61(4), 305-316. Recuperado de: https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/5/17

Colombo, G. L., Di Matteo, S., Martinotti, Ch., Oselin, M., Chiara Valentino, M., Bruno, G. M., et al. (2019). Omalizumab and long-term quality of life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a systematic review. Therap Adv Resp Dis, 13, 1753466619841350. Recuperado de: https://doi.org/10.1177/1753466619841350

European Centre for Disease Prevention and Control (2020) Outbreak of acute respiratory síndrome associated with a novel coronavirus, China: first

local transmission in the EU/EEA – third update. ECDC: Stockholm. Recuperado de: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-risk-assessment-china-31-january-2020_0.pdf

Flori, H., Sapru, A., Quasney, M. W., Gildengorin, G., Curley, M. A. Q., Matthay, M.A., et al. (2019). A prospective investigation of interleukin-8 levels in pediatric acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. Critical Care (London, England), 23(1), 128. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s13054-019-2342-8

Global Initiative for Asthma (2021). Global strategy for asthma management and prevention. GINA Main Report. USA: GINA. Recuperado de: https://ginasthma.org/gina-reports/

Gómez León, K., Orellana Meneses, G. A., Lorenzo Rubio, J. L., Concepción López A. (2013): Timoma epitelial como causa de dolor torácico durante una exacerbación atípica de asma: reporte de un caso. Gaceta Médica Espirituana, 15(3). Recuperado de: http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/390/380

Gutiérrez-Díaz, A. I., Anoceto, I., Delgado-Vargas, T., Serrano-Mirabal, J., Valdés Cabrera, F., y González-Otero, A. (2013). La drepanocitosis y el asma bronquial. Rev Cubana Hematol Inmuno Hemoter, 29(3), 233-245. Recuperado de: http://scielo-prueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300003&lng=es&tlng=es

Herrera, G. A. M. Vitamina D y asma: artículo de revisión. Rev Chil Enferm Respir, 29(3), 149-154. Recuperado de: https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482013000300004

Kaminsky, D. A, Chapman, D. G., Holbrook, J. T., Henderson, R. J., Sugar, E. A., Mastronarde, J., et al. (2019). Older age and obesity are associated with increased airway closure in response to methacholine in patients with asthma. Respirology (Carlton, Vic.), 24(7), 638–645. Recuperado de: https://doi.org/10.1111/resp.13496

Karadoğan, D., Ayhan, V., y Dursun, A. B. (2020). The effects of mold sensitivity on the clinical characteristics of adult asthmatic patients. Advances in Respiratory Medicine, 88(2), 99–107. Recuperado de: https://doi.org/10.5603/ARM.2020.0083

Lampalo, M., Majer, M., Ferara, N., Milošević, M., Barišić Kutija, M., y Jukić, I. (2019a). Gender differences in relationship between body mass index and asthma. Psychiatria Danubina, 31(Suppl 5), 786–791. Recuperado de: http://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol31_noSuppl%205/dnb_vol31_noSuppl%205_786.pdf

Lampalo, M., Majer, M., Ferara, N., Miloševiü, M., Barišiü Kutija, M., y Jukiü, I. (2019b). Gender differences in relationship between body mass index and asthma. Medicina Academica Mostariensia, 7(1-2), 64-69. Recuperado de: http://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol31_noSuppl%205/dnb_vol31_noSuppl%205_786.pdf

Lee, J. K, Rhee C. K., Kim, K., Ra, S. W., Lee, J. H., Jung, K. S., et al. (2019). Prescription Status and Clinical Outcomes of Methylxanthines and Leukotriene Receptor Antagonists in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Internat J Chronic Obstruct Pulm Dis, 14, 2639–2647. Recuperado de: https://doi.org/10.2147/COPD.S216326

Levy, B. D. (2013). Sphingolipids and susceptibility to asthma. New Engl J Med, 369(10), 976–978. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1306864

Liao, X., Wang, B., y Kang, Y. (2020): Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. J Intens Care Med, 46:357-360. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s00134-020-05954-2

Mannam, P., y Siegel, M. D. (2010). Analytic review: management of life-threatening asthma in adults. J Intens Care Med, 25(1), 3–15. Recuperado de: https://doi.org/10.1177/0885066609350866

Mannam, P., y Siegel, M. D. (2010). Analytic review: management of life-threatening asthma in adults. J Intens Care Med, 25(1), 3–15. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20085924/

McCracken, J. L., Veeranki, S. P., Ameredes, B. T., y Calhoun, W. J. (2017). Diagnosis and Management of Asthma in Adults: A Review. JAMA, 318(3), 279–290. Recuperado de: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2643767

Morales Irarragorri, M., Rodríguez Pérez, J., Gonzáles Abreu, J. V., y Morales Menéndez, M. (2013). Eficacia de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros en adultos asmáticos. Rev Arch Méd

Camagüey, 17(3), 333-346. Recuperado de: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000300009&lng=es&tlng=es

Nair, P. (2014). Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. New Engl J Med, 371(13), 1249–1251. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25197762/

Nature Communications (2020) 11:393 Recuperado de: www.nature.com./naturecommunications

Navarro Rodríguez, Z., Pacheco Quiñones, M., Rodríguez Fernández, A., Cohello Acosta, R., y Torres Maceo, J. M. (2014). Factores pronósticos del éxito de la ventilación mecánica no invasiva en la insuficiencia respiratoria aguda. Medisan, 18(1), 68-77. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000100010&lng=es&tlng=es

Negret Hernández, M., Naranjo Rodríguez S., Cárdenas Garabito D., Ramos Castro, G. (2014). Experiencia en la conducción de ensayos clínicos en la provincia de Matanzas. 2005-2012. Rev Méd Electrón, 36(4), 417-424. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242014000400004&lng=es&tlng=es

Negrín Villavicencio, J. A. (2004). Asma bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros/asma_bronquial/completo.pdf

Olafsdottir, T. A. (2020). Eighty-eight variants highlight the role of T cell regulation and airway remodeling in asthma pathogenesis. Nature Communications, 11, 393. Recuperado de: https://www.nature.com/articles/s41467-019-14144-8 https://doi.org/10.1038/s41467-019-14144-8

Paz Rodríguez, M. T., Ramos Padilla, K., del Llano Hernández, R., Villar Bahamonde, A., Sánchez Pando, Y. (2014). Efectividad de la acupuntura en la crisis aguda de asma bronquial. Rev Ciencias Méd Pinar del Río, 18(5), 802-810. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000500009&lng=es&tlng=es

Peters, M. C., Wenzel, S. E. (2020). Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. Lancet (London, England), 395(10221), 371–383. En: Pike, K. C., Levy, M. L., Moreiras, J., y Fleming, L. (2018). Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. Arch Dis Child, 103(4), 392–397.

Rodríguez, O., (2013). Prueba cutánea con extractos alergénicos de pólenes y relación con signos clínicos de rinitis alérgica y asma bronquial en Camagüey, Cuba. Vaccimonitor, 22(2), 9-13. Recuperado de: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2013000200002&lng=es&tlng=es

Rodríguez-Santos, O., Celio-Murillo, R., Laurrabaquio-Miranda, A. M. (2014): Beneficios y riesgos de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros en rinoconjuntivitis alérgica y en asma bronquial. Vaccimonitor, 23(3), 124-132. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-028X2014000300007

Sánchez Miranda, J. M. (2016). Asma bronquial. En: Vicente Peña, E., et al. Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento. 2da ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_1.pdf

Sánchez Miranda, J. M., Reyes Carvajal E. I. (2020). Protocolo de actuación sobre asma potencialmente fatal del Servicio de UCI, Hospital Universitario "Gral. Calixto García".

Shabana, M. A., Esawy, M. M., Ismail, N. A., y Said, A. M. (2019). Predictive role of IL-17A/IL-10 ratio in persistent asthmatic patients on vitamin D supplement. Immunobiology, 224(6), 721–727. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.09.005

Soler Fonseca, V., Pérez Díaz, X., Rigñack Ramírez, L., Hevia González, L. E. (2013) Relación entre las infecciones respiratorias agudas altas y el asma bronquial. Rev Cubana Med Gen Integr, 29(3), 297-305. Recuperado de: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000300007&lng=es

Solidoro, P., Patrucco, F., de Blasio, F., Brussino, L., Bellocchia, M., Dassetto, D., et al. (2019). Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. Therap Adv Resp Dis, 13, 1753466619841274. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6475845/

Tarlo, S. M., y Lemiere, C. (2014). Occupational asthma. New Engl J Med, 370(7), 640–649. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674914011890?via%3Dihub

Tavares, L. P., Yong Peh, H., Tan, W. S. D., Pahima, H., Maffia, P., Tiligada, E., et al. (2020). Granulocyte-targeted therapies for airway diseases. Pharmacol Res, 157:104881. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104881

Wadhwa, R., Dua, K., Adcock, I. M., Horvat, J. C., Kim, R. Y., y Hansbro, P. M. (2019). Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma. Eur Resp Rev, 28(153), 190096. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9488593/

Wang, M., Liu, M., Wang, C., Xiao, Y., An, T., Zou, M., Cheng, G. (2019). Association between vitamin D status and asthma control: a meta-analysis of randomized trials. Resp Med, 150, 85–94. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.016

Wechsler, M. E., Szefler, S. J., Ortega, V., E., Pongracic, J. A., Chinchilli, V., Lima, J. J., et al. NHLBI AsthmaNet (2019). Step-Up therapy in black children and adults with poorly controlled asthma. New Engl J Med, 381(13), 1227–1239. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7026584/

World Health Organization (2020). Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva: WHO. Recuperado de: https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-331495

World Health Organization (2020). Information Network for Epidemics Coronavirus disease (COVID-19) 2019-2020. Geneva: WHO. Recuperado de: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-13—epi-win-covid19.pdf?sfvrsn=c5505926

Zaidan, M. F., Ameredes, B. T., y Calhoun, W. J. (2020). Management of acute asthma in adults in 2020. JAMA, 323(6), 563–564. Recuperado de: https://doi.org/10.1001/jama.2019.19987

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 2

Asma potencialmente fatal

Esteban Iván Reyes Carvajal / Richard Landy Coll Pérez

El asma bronquial se sitúa entre las 10 enfermedades que con más frecuencia afectan al ser humano, con variaciones entre 3-9 % en la población adulta. La mortalidad por la enfermedad ha ido en ascenso mundialmente y, por lo tanto, es de gran importancia el reconocimiento precoz de los signos predictores de gravedad del asma y los factores de riesgo relacionados con mayor mortalidad para lograr reducirla. Se valora que el 50 % de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad.

Su prevalencia mundial se estima en 300 millones de personas, con aumento de la prevalencia y mortalidad, sobre todo en niños menores de 6 años, teniendo en cuenta factores como la gran urbanización mundial, la contaminación ambiental, la exposición al humo, el aumento de la adicción al tabaco y el cambio en la exposición a alérgenos ambientales.

En nuestro país, luego del análisis de la última edición del **Anuario Estadístico de Salud**, la prevalencia es 93 por c/1000 habitantes, para una tasa de mortalidad de 2,6 por 100 000 habitantes; así también las estadísticas muestran que mueren más mujeres que hombres como consecuencia de esta enfermedad.

Todos los pacientes con asma están en riesgo de presentar exacerbaciones caracterizadas por un aumento progresivo en la dificultad respiratoria, tos, broncoespasmo o rigidez torácica, y por una disminución en el flujo espiratorio que puede ser cuantificada por medidas simples de la función pulmonar tales como el flujo espiratorio pico o máximo (PEFR) y el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1).

Historia

La primera descripción del asma fulminante se atribuye a Arateus di Cappadocia (81-131 a. C.); más tarde, Moisés Maimónides reconoce la naturaleza potencialmente fatal del asma en su tratado sobre asma bronquial y se sitúa entre las 10 enfermedades que con frecuencia afectan al ser humano con variaciones entre 3-9 % en la población adulta.

La mortalidad por la enfermedad ha ido en ascenso mundialmente y, por lo tanto, es de gran importancia el reconocimiento precoz de los signos predictores de gravedad del asma y los factores de riesgo relacionados con mayor mortalidad para lograr reducir la misma.

Después de estas primeras descripciones de ataques casi fatales o fatales de asma, en otro estudioso de este tema, Osler recogió algunas nociones sobre la fisiopatología del asma grave y fatal. Siendo a finales del siglo XIX, aparecen estas hipótesis que incluían la noción de que el asma se debe a un espasmo de los músculos bronquiales; la posibilidad de que el ataque sea debido a hiperemia de la membrana mucosa bronquial (Traube), a turgencia vasomotora (Webber), a edema hiperémico difuso (Clark) o ambos; y el concepto de que en muchos casos existía inflamación de los pequeños bronquiolos (Curschmann). En los individuos con asma estable, estas hipótesis no fueron estudiadas hasta muy recientemente. Por lo tanto, el rol específico de los

hallazgos fisiopatológicos propuestos en el asma fatal permaneció poco conocido.

Una de las interrogantes ha sido de cómo y por qué algunos pacientes mueren de asma, ocupando un importante capítulo en la historia del estudio de esta enfermedad. Las dificultades mayores se han correlacionado con la fisiopatología compleja y parcialmente conocida de la enfermedad, la interacción variable de factores tales como la educación del paciente y del médico, las drogas utilizadas, las relaciones con el ambiente y el estado socioeconómico de la población afectada. El mejor conocimiento de los factores precedentes contribuirá a obtener un mejor pronóstico en los pacientes con asma grave.

Asma potencialmente fatal o casi fatal (APF) o asma grave aguda (AGA)

Se han utilizado múltiples términos para referirse a los pacientes asmáticos que presentan una enfermedad severa que es difícil de tratar. Muy frecuentemente acuden los pacientes asmáticos a los servicios de urgencia de los hospitales, generalmente después de haber utilizado una terapéutica autoadministrada y no controlada, o después de ser tratados en instituciones del nivel primario de la atención médica sin resolver su crisis y por lo cual es necesario continuar el tratamiento de manera más agresiva. Cuando las exacerbaciones no responden al tratamiento habitual y requieren hospitalización, porque eventualmente ponen en peligro la vida, estos ataque de asma de tal severidad colocan al paciente en riesgo de desarrollar una insuficiencia respiratoria (condición referida como estatus asmático, asma potencialmente fatal, asma casi fatal, asma severa o asma grave aguda), que cursa con extrema obstrucción del flujo aéreo, induce hipoxia, hipercapnia relativa y puede culminar en paro respiratorio y aparecer la muerte por asfixia del paciente.

La gravedad de la crisis asmática se determina según la intensidad de la sintomatología, la necesidad de utilización de la medicación de rescate, la alteración de la función pulmonar expresada con el flujo espiratorio máximo (PEFR) y las alteraciones gasométricas, todo ello acompañado de mayor o menor repercusión orgánica y esto es importante no solo para aplicar las pautas terapéuticas adecuadas en cada caso sino también para establecer en qué medio debe ser manejada la crisis; si se trata de una crisis de riesgo vital, es necesario trasladar inmediatamente al paciente a un centro hospitalario donde ingresará en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para su control y tratamiento.

Resumiendo, entonces, el asma grave no controlada (AGNC) ha recibido múltiples y variados nombres y no existe un acuerdo unánime para su denominación. Se define la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados/agonistas β_2-adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos 6 meses del mismo periodo (tabla 2.1).

Tabla 2.1. Clasificación aceptada por la GINA (Iniciativa Global para el Asma) y acatada en el Programa nacional de asma en Cuba

Clasificación		Síntomas		Flujo espiratorio máximo
		Diurnos	Nocturnos	
Intermitente	Leve	<1 vez c/semana, asintomático entre ataques	<2 veces c/mes	>80 % teórico, variabilidad <20 %
Persistente	Leve	>1 vez c/semana, pero <1 c/día	>2 veces c/mes	>80 % teórico, variabilidad 20-30 %

Tabla 2.1 (cont.)

Clasificación		Síntomas		Flujo espiratorio máximo
		Diurnos	Nocturnos	
	Moderada	Diarios	1 vez c/semana >5 veces c/mes	60-80 % teórico, variabilidad 20-30 %
	Severa	Continuos, actividad física limitada	Casi diarios	<60 % del teórico, variabilidad >30 %

Fenotipos del asma grave

En el asma grave se han podido identificar cuatro fenotipos, muy bien definidos, atendiendo a la historia natural, la patobiología, las peculiaridades clínicas y la respuesta terapéuticas y a las múltiples variantes clínicas. La clasificación en fenotipos tiene como objetivo identificar al paciente específico candidato a recibir un tratamiento concreto; en la actualidad no se dispone de biomarcadores específicos para cada fenotipo/endotipos.

Establecer el fenotipo de asma en los pacientes con asma grave aguda constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento dirigido o personalizado y diferencial, además de tener implicaciones pronósticas. Se nombran:

- Fenotipo alérgico-T2.
- Fenotipo eosinofílica de inicio tardío-T2.
- Fenotipo no T2. Neutrofílica.
- No obstante, ambos fenotipos T2 suelen mostrar cierto grado de superposición (tabla 2.2).

Otras clasificaciones según fenotipos en el asma son:

- Asma alérgica (inicio temprano, factores de atopia).
- Asma de inicio tardío (adultos, mujer, pobre respuestas a corticoesteroides inhalados).
- Asma con obesidad (síntomas muy aparentes, pero no eosinofilia).
- Asma no alérgica (adultos con asma + eosinofilia, neutrofilia y paugranulicítosis).
- Asma con limitación al flujo de aire (no reversibilidad, después de años de asma) (tabla 2.3).

Tabla 2.2. Fenotipos del asma grave

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + sensibilización a alérgeno (prick test e IgE específica)	IgE específica. Citosinas Th2. Periostina. Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides, omalizumab IL-5/IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab). Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA. Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5. Cisteinil-leucotrienos	ARLT, IL-5/IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab). Dupilumab
No T2	Menor FEV_1. Mayor atrapamiento. Antecedentes de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo. Activación TH17 IL-8	Azitromicina

Leyenda: IgE: inmunoglobulina E, EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico, FEV_1: volumen espiratorio forzado en 1 s.

Tabla 2.3. Clasificación de la crisis asmática según gravedad

	Leve	Moderada	Grave	Riesgo vital
Síntomas	Tos, sibilancia, disnea a esfuerzos moderados y habla sin dificultad	---	Disnea al reposo, habla con dificultad (entrecortado)	Cianosis
Nivel de consciencia	Pudiera estar agitado	---	Casi siempre agitados	Confusión mental aguda o coma
Uso de músculos accesorios	No	Suele aparecer	Habitual	Movimientos paradójicos del tórax
Frecuencia respiratoria	Puede estar aumentada	Aumentada	>25 rpm en adultos >40 rpm en niños	---
Frecuencia cardiaca	<110 Fc	---	>110 Fc en adultos >120 Fc en niños	Bradicardia
Sibilancia	Moderada	Abundantes	Abundantes y fuertes	Silencio auscultatorio
Función pulmonar PEFR variabilidad	>70 % <20 %	50-70 % 20- 30 %	33-50 % >30 %	No registrable o <33 %
Pulsoximetría con FiO_2 0,21 %	>95 %	92-95 %	<92 %	<92 %
PO_2	Normal	>60 mm Hg	< 60 mm Hg	---
pCO_2	<45 mm Hg	>45 mm Hg	> 45 mm Hg	---

Leyenda: Fc: frecuencia, rpm: revolución por minuto, PEFR: flujo espiratorio máximo, FiO_2: fracción de oxígeno inspirada, PO_2: presión parcial de oxígeno, pCO_2: presión parcial de dióxido de carbono.

Otras definiciones del asma grave aguda son:

- Asma grave no controlada (AGNC): Se define como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados/agonistas β_2-adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos 6 meses del mismo periodo.
- Asma difícil de tratar: Es el asma grave no controlada (AGNC) por causas externas a la propia enfermedad. Básicamente por el bajo cumplimiento del tratamiento, la presencia de comorbilidades, los agravantes y la exposición a desencadenantes.
- Asma refractaria al tratamiento: Es todo el resto de los casos de asma grave no controlada (AGNC) en los que, tras descartar los factores externos de un asma de difícil control, la enfermedad sigue sin estar controlada por la respuesta parcial al tratamiento.
- Asma resistente a esteroides: Es aquella que se da en raros pacientes con asma crónica que no responden a la administración de altas dosis de corticoides (10-14 días de 20 mg o más de prednisona administrados dos veces por día).
- Asma dependiente de esteroides: Se define como el asma que puede ser controlado solo con altas dosis de esteroides orales y que constituye una continuación con el asma resistente a esteroides.

Si analizamos los datos provenientes de la historia clínica podemos clasificar a los pacientes con un riesgo aumentado de morir por asma en dos grupos distintos:

- Tipo I: Pacientes que sufren un deterioro severo fulminante de la función de la vía aérea.
- Tipo II: Pacientes que presentan crisis de asma de larga duración.

Aunque en algunos asmáticos pueden superponerse las características de ambos grupos, se ha postulado que los ataques de asma casi fatal ocurren en estos individuos por 2 mecanismos fisiopatológicos diferentes.

El mayor número de pacientes que mueren por asma (80-85 %) se produce en los que presentan asma severa y mal controlada que se deterioran gradualmente en días o semanas, los llamados de "comienzo lento-arribo tardío" o de tipo I.

Es importante identificar estos pacientes utilizando un adecuado interrogatorio y exámenes de función pulmonar, debido a que cuando este grupo de pacientes presentan síntomas, aún leves, pueden estar en gran riesgo de muerte. Una variación en ellos es una historia de enfermedad inestable, que responde parcialmente al tratamiento, sobre el cual en algún momento reaparecería un ataque mayor. En tales situaciones, la falla respiratoria hipercápnica y la acidosis mixta evolucionan, progresan y el paciente puede morir por asfixia.

El análisis patológico nos muestra como resultado una obstrucción extensa de la vía aérea por moco denso y viscoso, una mezcla de células epiteliales e inflamatorias, descamación epitelial, edema de la mucosa y una intensa infiltración eosinofílica de la submucosa.

Un pequeño grupo de pacientes que muere por asma, estos ataques pueden aparecer de forma súbita e inesperada (asma agudo asfíctico) sin antecedentes obvios de un deterioro prolongado del control del asma, conociéndose a este grupo como el de "comienzo brusco" o tipo II. Estos casos se relacionan con la exposición a alérgenos o irritantes, estrés, inhalación de drogas ilícitas o el empleo de agentes antinflamatorios no esteroides o bloqueantes en pacientes susceptibles; la infección no es un factor desencadenante. Los individuos afectados desarrollan una falla respiratoria hipercápnica severa rápida, con una acidosis mixta metabólica y respiratoria, y mueren por asfixia; sin embargo, si se tratan en forma médica y con asistencia ventilatoria, estos pacientes muestran una mejoría rápida y total. El resultado patológico en estos casos muestra una vía aérea sin tapones mucosos y en la mayoría de los casos, un mayor número de neutrófilos que de eosinófilos, infiltrando la submucosa.

En varios estudios de pacientes asmáticos que sufrieron deterioro agudo severo y requirieron ventilación artificial, se observaron características diferenciales en estos dos grupos, los hallazgos en los pacientes asmáticos que desarrollaron asfixia súbita difieren de los de los sujetos que sufrieron un agravamiento gradual, encontrándose diferentes mecanismos fisiopatológicos causales.

Consideraciones precedentes avalan los estudios epidemiológicos que informan que, si bien en numerosos casos la muerte por asma ocurre en sujetos que no concurren rápidamente al hospital, en algunos de ellos, la muerte es inevitable debido a la forma fulminante del deterioro del flujo aéreo.

Factores desencadenantes

Los factores desencadenantes son numerosos, pueden destacarse las infecciones respiratorias (sobre todo las provocadas por virus como rhinovirus, virus influenza y parainfluenza, VRS) especialmente implicadas en las crisis tipo II, cuya acción sobre los bronquios previamente inflamados lleva al broncoespasmo; esto mismo puede ocurrir con algunos agentes irritantes como el humo del tabaco o que forman parte de la contaminación atmosférica y que provienen de la emisión de gases de las industrias y automóviles. Otro factor muy importante y frecuente son los agentes alergénicos (hongos, pólenes, epitelio animales), muchas veces muy difíciles de identificar y evitar por los individuos sensibles, siendo el factor desencadenante más importante en las crisis tipo II. Los cambios meteorológicos, especialmente el frío y la humedad; el ejercicio y la expresión de las emociones

(risa, miedo, enfado) a través de la hiperventilación; algunos alimentos, conservantes, fármacos como la aspirina son otros factores desencadenantes a tener en cuenta. Es fundamental en todo paciente asmático evitar la exposición a aquellos factores que pueden conllevarle a una crisis, sin embargo, en muchas ocasiones, esto no es fácil.

La educación sobre hábitos orientados a este propósito se convierte, pues, en una tarea imprescindible del médico de referencia, sea del área de atención primario o de especialidad. En el caso de que el factor desencadenante sea una infección respiratoria de origen bacteriano, se añadirá al tratamiento propio de la crisis, la pauta antibiótica más adecuada en cada caso según sospecha del germen implicado.

Entre las causas favorecedoras de episodios de asma de riesgo vital o fatal se encuentran las siguientes:

- Deficiencias o particularidades del paciente:
  - Alteraciones psicológicas y psiquiátricas como actitudes de negación de la enfermedad, depresión, ansiedad, entre otras.
  - Incumplimiento o abandono del tratamiento pautado.
  - Falta de reconocimiento de la gravedad de la crisis.
  - Problemas psicosociales como enolismo y paro laboral.
  - Retraso en solicitar ayuda o acudir al hospital.
  - Hábito tabáquico.
- Deficiencias en la actuación del personal o del equipo sanitario:
  - Retraso por parte del médico en establecer el diagnóstico de crisis asmática.
  - No reconocimiento de la gravedad de la exacerbación.
  - Deficiencia en el manejo terapéutico de la crisis.
  - Retraso en la llegada del paciente al hospital por demora de la ambulancia.
  - Retirada precoz de los esteroides orales tras la agudización.
  - Insuficiente tratamiento antinflamatorio entre las exacerbaciones.
  - Abuso de salbutamol, fenoterol, inhalado o nebulizado a altas dosis.
  - Falta de control médico periódico o frecuentes cambios del mismo.
  - Falta de control periódico de la función pulmonar.
  - Administración de un antinflamatorio no esteroideo (AINE).
- Enfermedad asmática especialmente grave:
  - Variabilidad de función pulmonar.
  - Necesidad de múltiples medicamentos para controlar su enfermedad.
  - Elevado absentismo laboral y escolar.
  - Frecuentes ingresos hospitalarios.
  - Incremento de visitas a su médico en los últimos 12 meses.
  - Episodios de crisis de asma casi mortal que precisaron de ventilación mecánica.

Fisiopatogenia

Las exacerbaciones del asma pueden ser producidas por diferentes factores precipitantes, que inducen al proceso inflamatorio severo de la vía aérea o que provocan broncoespasmo agudo, o ambos; estos pueden variar en el contexto de la diferencia entre pacientes y en el tiempo. Los principales factores desencadenantes identificados clínicamente han sido alérgenos ambientales, pululantes aéreos, infecciones del aparato respiratorio, ejercicio, cambios climáticos, alimentos, aditivos, drogas y emociones extremas. Otros factores que pueden producir exacerbaciones son la rinitis, sinusitis bacteriana, poliposis, reflujo gastroesofágico, menstruación y embarazo. El mecanismo de la limitación al flujo aéreo varía de acuerdo al estímulo.

Para una mejor comprensión fisiopatológica hay que remitirse a sus elementos más importantes como son las células y los mediadores inflamatorios; los cuales tienen dos consecuencias fundamentales, la primera la hiperreactividad bronquial y la segunda el remodelado de la vía aérea que en definitiva provocan la obstrucción al flujo aéreo.

A continuación, se enumeran las consecuencias fisiológicas de la obstrucción al flujo de aire:

- Aumento de la resistencia en las vías aéreas.
- Disminución del flujo espiratorio pico.
- Atrapamiento de aire.
- Aumento de la presión en las vías aéreas.
- Barotrauma.
- Efectos hemodinámicos adversos.
- Trastornos de la ventilación perfusión.
- Hipoxemia.
- Hipercapnia.
- Aumento del trabajo respiratorio.
- Pulso paradójico.
- Fatiga de los músculos respiratorios y fallo ventilatorio.

El estrechamiento progresivo de la vía aérea debido a inflamación y aumento del tono del músculo liso bronquiolar son los elementos fundamentales del ataque de asma, que conducen a un aumento de la resistencia al flujo aéreo, hiperinsuflación pulmonar y alteración de la relación ventilación/perfusión. Si no se corrige la obstrucción de la vía aérea, se produce una insuficiencia respiratoria como consecuencia de aumento del trabajo respiratorio, una ineficiencia del intercambio gaseoso y un agotamiento de los músculos respiratorios. Recientemente se ha destacado el rol de las alteraciones estructurales crónicas en la progresión del daño, lo que se ha denominado "remodelamiento de la vía aérea". Este proceso depende de la activación de células específicas Th2 e involucra una gran variedad de células inflamatorias, así como elementos tisulares estructurales. El rol preciso de cada una de estas células y mediadores no se ha definido totalmente, pero concluyendo y como consecuencia de este proceso de remodelado encontraremos:

- Daño y descamación epitelial.
- Hipertrofia/hiperplasia celular.
- Hiperplasia de células calciformes.
- Engrosamiento de la membrana basal.
- Fibrosis subepitelial.
- Angiogénesis.

La limitación severa al flujo aéreo por sí mismo es la causa de la muerte en la mayoría de los casos de asma. Es una obstrucción fulminante de la vía aérea, conjuntamente con la combinación de una labilidad de la vía aérea; obstrucción severa o parcialmente reversible preexistente y un estímulo aplicado, así como la capacidad del paciente de responder a las alteraciones en la geometría de la vía aérea. El acortamiento excesivo del músculo bronquial parece ser la causa de la descompensación brusca y de la muerte en ciertos casos de asma. Esto es probablemente así en pacientes que mueren por obstrucción severa y de instalación rápida, en los cuales no se detectan tapones mucosos ni edema submucoso en la vía aérea en el examen **post mortem**.

Por otra parte, los pacientes que sufren de asma casi fatal generalmente tienen las vías aéreas ocupadas por tapones mucosos. El mecanismo en estos casos sería un proceso inflamatorio excesivo en la submucosa y en la luz que determina un estrechamiento severo de la vía aérea cuando se asocia con una contracción muscular normal o excesiva. En este sentido, se ha comprobado que en pacientes con asma fatal los eosinófilos son más abundantes en el músculo de la vía aérea central que en los espacios intraepiteliales. Se ha comprobado que los pacientes que mueren con crisis de menos de una hora de duración tienen más neutrófilos en la submucosa y menos eosinófilos cuando se comparan con pacientes que mueren luego de crisis de más tiempo. Estos hallazgos brindan el soporte inmunohistológico para los distintos mecanismos involucrados en la obstrucción de la vía aérea en el asma casi fatal o fatal. Sea por un acortamiento del músculo liso o por la presencia de inflamación excesiva la obstrucción severa conduce a alteraciones gasométricas importantes.

Dicha obstrucción severa de la vía aérea afecta directamente la mecánica pulmonar, resultando en un aumento dramático en el trabajo respiratorio a medida que el paciente utiliza sus músculos accesorios para vencer la resistencia al flujo de aire. En el asma severa no es infrecuente encontrar una

presión transpulmonar mayor de 50 cm H_2O. La expiración se hace muy activa, con flujos bajos y tiempos respiratorios progresivamente más largos. El paciente respira a volúmenes pulmonares progresivamente mayores para poder espirar el aire, resultando en el desarrollo de hiperinflación dinámica y atrapamiento aéreo.

La hiperinsuflación dinámica es frecuente en el asma grave aguda (AGA) como resultado de una constante de tiempo prolongada del sistema respiratorio, lo cual se asocia con la producción de presión positiva alveolar al final de la espiración (PEEPi). Existe también una hiperinsuflación regional debido a la falta de homogeneidad en las constantes de tiempo de diversas regiones alveolares. Estos factores aumentan el riesgo de barotrauma y de deterioro hemodinámico y tienen importantes implicaciones en relación con la ventilación artificial.

La hiperinsuflación dinámica tiene efectos deletéreos significativos en la mecánica pulmonar. Al desviar la respiración corriente hacia zonas de menor compliancia generando un mayor trabajo respiratorio, los efectos pueden resumirse como:

- Incremento del trabajo elástico pulmonar (efectos sobre la compliancia).
- Aumento de la carga umbral inspiratoria (en ventilación asistida y espontánea).
- Aumento del consumo de oxígeno.
- Aplanamiento diafragmático, con compromiso de la bomba respiratoria.
- Aumento del espacio muerto.
- Respiración rápida y superficial.
- Asincronía paciente/respirador.
- Acidosis respiratoria.
- Caída del retorno venoso y del volumen minuto cardiaco, hipotensión arterial.
- Barotrauma.

En resumen, el asma aumenta los 3 componentes de carga del sistema respiratorio que son la resistencia, la elastancia y el volumen minuto. Finalmente, en el asma aguda severo, el flujo sanguíneo diafragmático también se reduce. Bajo estas condiciones de sobrecarga, en el caso de persistencia del ataque, los músculos ventilatorios no podrán sostener un adecuado volumen corriente y se producirá la insuficiencia respiratoria.

El asma grave aguda altera profundamente el estado y la función cardiovascular durante la espiración forzada, el aumento en la presión intratorácica disminuye el retorno venoso y el llenado ventricular derecho, los cuales aumentan rápidamente la fase inspiratoria. El llenado ventricular derecho rápido en la inspiración, al desviar el septum interventricular hacia la izquierda, puede producir una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y un lleno incompleto. La gran presión intratorácica negativa generada durante la inspiración aumenta la poscarga ventricular izquierda y dificulta el vaciamiento sistólico. La presión en la arteria pulmonar también puede estar aumentada debido a la hiperinflación pulmonar, resultando en un aumento de la poscarga ventricular derecha.

Estos eventos en el asma grave aguda pueden acentuar la reducción inspiratoria normal en el volumen de eyección ventricular izquierdo y en la presión sistólica, llevando a la aparición del pulso paradójico. Se produce la fatiga de los músculos ventilatorios, finalmente, si la presión que rodea al corazón continúa aumentando con la hiperinflación progresiva. Se produce una compresión mecánica del corazón y de los vasos coronarios que puede asociarse con isquemia de miocardio y deterioro de la función cardiaca.

Siempre fue considerado que la asfixia y las arritmias cardiacas eran los eventos fisiopatológicos mayores relacionados con la muerte por asma grave fatal; sin embargo, los estudios que evalúan pacientes que sufren episodios de asma casi fatal pueden servir como inferencia para asumir que los mecanismos fisiopatológicos predominantes hallados en estas son similares a aquellos que se producen en pacientes que mueren por asma. Si se ha constatado en estos pacientes una marcada hipoxemia e hipercapnia, antes del inicio de la ventilación mecánica, así como una acidosis respiratoria severa, estas alteraciones parecen estar

relacionadas con el aumento del riesgo a desarrollar trastornos del ritmo cardiaco, aunque deben ser tratadas para prevenir el desarrollo de una forma severa o una posible evolución fatal.

Diagnóstico e identificación de asmáticos con riesgo de muerte

La muerte por asma es relativamente rara en los últimos tiempos, tanto en los pacientes ambulatorios como en los hospitalizados y solo entre el 5-15 % de todos los asmáticos requieren hospitalización, pero ciertamente, todo facultativo debe estar en condiciones de identificar a los pacientes que están en riesgo de morir por asma. Su adecuado reconocimiento, la admisión inmediata y la implementación de medidas terapéuticas de forma rápida y precisa pueden prevenir o revertir la insuficiencia respiratoria en la mayor parte de los casos.

El empeoramiento del broncoespasmo y la inflamación de las vías aéreas disminuyen la capacidad del paciente para espirar, produciéndose trastornos importantes de ventilación y oxigenación de diferente magnitud, apareciendo hipoxemia y consecuentemente trastornos de la ventilación-perfusión (V/Q), también hiperinsuflación pulmonar y aumento de la resistencia al flujo inspiratorio con incremento del trabajo respiratorio. En general, se recomienda buscar los signos físicos y de alarma, así como pruebas sencillas sin que provoquen pérdida de tiempo en las acciones terapéuticas.

El factor epidemiológico más específico asociado con un aumento del riesgo de muerte por asma es la necesidad de hospitalización en el año que precede al evento fatal o casi fatal; particularmente cierto si las admisiones son recurrentes y si el sujeto ha requerido ventilación mecánica en alguna de ellas. Por tanto, las características específicas de la enfermedad que ponen al paciente en riesgo de muerte aún no han sido definidas del todo.

El asma grave agudo se reconoce mediante las características siguientes:

- Crisis de asma casi fatal previa, con intubación y acidosis respiratoria persistente.
- Ingresos hospitalarios previo por asma y más preciso en el año previo.
- Requerir tres o más medicamentos para el control del asma.
- Uso excesivo de inhaladores agonistas β_2 (consumo de 1 inhalador/mes).
- Haber llegado varias veces a urgencia médica para tratamiento del asma, más preciso en el año previo.
- Crisis asmática de comienzo rápido (3 h).

Factores de asma casi fatal

Los factores precipitantes de episodios de asma casi fatal son:

- Alérgenos.
- Infecciones.
- Falta de adecuada evaluación o tratamiento.
- Polución aérea dentro o fuera del hogar.
- Cambios estacionales.
- Estrés emocional.
- Empleo de drogas.

Los factores demográficos y epidemiológicos hallados en sujetos que sufren ataques de asma casi fatal y pueden predisponer la muerte por asfixia son:

- Edad, raza.
- Instauración brusca de la crisis.
- Comorbilidad cardiovascular.
- Episodios previos de ingreso en la unidad de cuidados intensivos o intubación/ventilación mecánica.
- Exacerbaciones previas fulminantes.
- Manejo general inadecuado de problemas psicológicos y sociales.
- Falta de acceso al sistema de cuidado médico.
- Polimorfismo de dos adrenoreceptores.
- Uso de altas dosis de -adrenérgico de acción corta.
- Uso de tranquilizantes mayores.
- Uso habitual de esteroides por vía oral o destete reciente de un ciclo esteroideo.

Reconocimiento clínico de un ataque de asma casi fatal

El ataque casi fatal es posible reconocerlo mediante los hallazgos siguientes:

- Hallazgos que potencialmente comprometen la vida. Cualquiera de los siguientes indica un ataque de asma severo:
  - Actividad de los músculos accesorios de la respiración.
  - Aumento de las sibilancias y dificultad respiratoria.
  - Pacientes incapaces de completar una sentencia sin respirar o que no pueden levantarse de una silla o de la cama.
  - Frecuencia respiratoria >25 resp/min.
  - Frecuencia cardiaca persistente fijada en >110 lat/min.
  - Pico flujo espiratorio <50 % del predecible o bien <200 L/min.
  - Pulso paradójico >25 mm Hg.
  - Saturación arterial de oxígeno >91 %.
- Hallazgos que comprometen la vida de forma inminente. Cualquiera de los siguientes indica un ataque de asma muy severo:
  - Tórax silencioso a la auscultación.
  - Cianosis.
  - Bradicardia.
  - Agotamiento, confusión o alteraciones de la conciencia.
  - Desaparición del pulso paradójico.

Signos de alarma en el asma grave aguda

Los signos de alarma en el asma grave aguda son:

- Taquipnea: Frecuencia respiratoria mayor de 30/min, al hablar el paciente se expresa en monosílabos o frases cortas. La bradipnea es un signo premonitorio de paro respiratorio.
- Taquicardia: Frecuencia mayor de 110/min en ausencia de medicación, pudiera llegar a mayor de 130/min con mal pronóstico para el paciente. Una bradicardia puede expresar una acidosis respiratoria y depresión cardiaca y, por lo tanto, ser el heraldo de una parada cardiaca.
- Pulso paradójico: Normalmente hay una disminución de la presión sistólica con la inspiración hasta unos 10 mm Hg. La caída exagerada es el llamado pulso paradójico. Se describen casos con 20 mm Hg o más. Se produce como consecuencia de la obstrucción de las vías aéreas, con aumento de las presiones intratorácicas, la hiperinsuflación pulmonar o atrapamiento de aire y el aumento del trabajo de los músculos respiratorios. Con relación a este signo, muchas veces se hace difícil constatarlo en los pacientes; su ausencia no excluye el diagnóstico de asma grave aguda (AGA).
- Uso de los músculos accesorios: En particular el esternocleidomastoideo y la musculatura abdominal y diafragmática, así como el tiraje intercostal son marcadores de severidad, incluyéndose también el aleteo nasal.
- Diaforesis y rechazo al decúbito supino: La sudoración como la imposibilidad del decúbito guarda una correlación con obstrucción severa de las vías aéreas.
- Silencio auscultatorio: Su hallazgo indica una reducción del flujo aéreo, resultado de un gran estrechamiento de las vías aéreas y disminución del esfuerzo respiratorio por fatiga de los músculos respiratorios, muchas veces mal interpretado por el facultativo como una mejoría.
- Cianosis: Importante signo de alarma al indicar hipoxemia, aunque se describe en solo un tercio de los pacientes graves.
- Alteración del estado mental: En el asma grave indica hipercapnia e hipoxemia severas, constituyendo la antesala del fallo respiratorio total. Frecuentemente se ve ansiedad, intranquilidad, estado confusional agudo, insomnio y puede llegar al coma en pacientes graves.
- Agotamiento físico: Expresa cambios importantes en los gases sanguíneos y fatiga muscular.
- Hipotensión arterial: Expresa no solo hipovolemia sino también atrapamiento pulmonar severo.

A pesar del mejor control del asma, el número de episodios de asma agudo casi fatal se ha incrementado en los últimos años en ciertas partes del mundo. Ello podría corresponder a cambios estacionales o a factores de contaminación ambiental.

Cuadro clínico

La mayor parte de los pacientes que presentan un asma grave aguda o potencialmente fatal, y que requiere terapéutica intensiva, se presenta con una constelación de síntomas que incluyen disnea, expectoración y sibilancias. Los primeros dos pueden ocurrir como entidades aisladas. Estudios realizados han encontrado también que la disnea está ausente en el 18 % de los casos y las sibilancias, en el 5 %. Los signos físicos que se encuentran habitualmente son taquipnea, taquicardia, broncoespasmo, hiperinflación, empleo de músculos accesorios, pulso paradójico, diaforesis, cianosis y obnubilación. El empleo de los músculos accesorios se observa en alrededor del 30 % de los casos, el pulso paradojal (paradójico) en el 15-20 %, la sudoración en el 12 % y la cianosis en menos del 1 %. Los cambios en el estado mental deben ser considerados como una alerta de una catástrofe inminente.

La sudoración, el uso de los músculos accesorios, el pulso paradójico y la incapacidad de comunicarse con el medio exterior se asocian con la presencia de un estrechamiento significativo de la vía aérea, aunque la ausencia de estos signos no excluye un episodio grave. Está bien establecido que los pacientes con un broncoespasmo severo pueden tener síntomas mínimos. La sibilancia es un indicador del deterioro funcional y generalmente aumenta a medida que la obstrucción se resuelve y la capacidad del paciente para movilizar aire en sus pulmones mejora. Pero más importante es la ausencia de sibilancias, que es indicativa de la gravedad del cuadro. Un tórax de poco movimiento o inquieto en un paciente asmático disneico u obnubilado es indicativo de un evento grave. Por último, se debe tener en cuenta que algunos individuos no asocian la magnitud de su obstrucción con la intensidad de los síntomas y, como resultado, pueden retardar la asistencia al médico hasta que la reserva pulmonar está exhausta.

También se ha definido por algunos autores el "asmático catastrófico" como al sujeto que desarrolla un ataque de asma brusco y severo a pesar de estar recibiendo tratamiento, demostrándose en este grupo de pacientes una rápida declinación en la función ventilatoria antes del inicio del ataque catastrófico, haciendo que estos episodios sean muy difíciles de prever y tratar. Otros asmáticos desarrollan un deterioro progresivo del flujo aéreo aun cuando están en tratamiento en el departamento de urgencia o de cuidados intensivos, demostrándose un aumento de la disnea, una disminución de las sibilancias, valores normales o altos de la presión parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), una disminución en la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) y en las determinaciones del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1). En este sentido, colaboradores estudiaron la incidencia de episodios de paro ventilatorio inesperado, algunos de los cuales condujeron a la muerte súbita en un gran número de admisiones consecutivas por asma (tabla 2.4).

Los criterios clínicos aceptados de ataque severo no estuvieron presentes en algunos de estos episodios, los cuales parecieron ser leves. El riesgo de muerte súbita en algunos pacientes no siempre estuvo relacionado con la severidad del ataque, sin embargo, se demuestra una relación con la presencia de una variación diurna excesiva en el flujo espiratorio pico (PEFR). Otros estudios que examinaron el asma casi fatal demostraron que estos episodios se asocian con un deterioro más rápido o más severo que el observado en los ataques que no comprometen la vida, sugiriéndose que el tiempo que transcurre hasta que el paciente recibe un tratamiento adecuado puede ser crítico para evitar el asma fatal, puesto que la severidad de la obstrucción, aunque no evidente de inicio, puede aumentar muy rápidamente.

Tabla 2.4. Evaluación y conducta del cuadro clínico según criterios de gravedad

	Leve	**Moderada**	**Parada cardiorrespiratoria inminente**
Acción sugerida	Depende de evolución	Hospitalizar	Terapia intensiva
Disnea	Leve/moderada	Intensa	Muy intensa
Habla	Párrafos	Frases/palabras	No o palabras
Cianosis	Ausente	Presente	Presente
Fc respiratoria	Aumentada	>25	---
FC	<100/min	100-120/min	>120 min, bradicardia o arritmias
Uso de músculos accesorios	Ausente	Presente	Disociación toracoabdominal
Sibilancia	Presente	Presente o disminuido	Silencio auscultatorio
Conciencia	Normal	Normal o agitación	Somnolencia, agitación o coma
FEV_1/PEFR	33-60 %	Al llegar <33 % A la hora de tratamiento <50 %	<25 % o no logra soplar
$SatO_2$ (pulsoximetría %)	90-95 %	<90 %	<85-88 %
PO_2 (mm Hg)	Normal	80-60	<60
pCO_2	<40	Primero <30 o normal	>40
pH	Normal	Primero >7,45	<7,35

Leyenda: Fc: frecuencia, FEV_1: volumen espirado forzado en 1 s, PEFR: flujo espiratorio máximo, $SatO_2$: saturación de oxígeno, PO_2: presión parcial de oxígeno, pCO_2: presión parcial de dióxido de carbono, pH: potencial hidrógeno, FC: frecuencia cardiaca.

Exámenes complementarios de laboratorio, de ventilación y radiológicos

Los complementarios de laboratorio, de ventilación y radiológicos dan una valoración complementaria más exacta de la gravedad, aunque insistimos en dar prioridad al examen clínico, lo cual es una actitud lógica siempre que no provoque demoras innecesarias en la conducta. Algunas de las pruebas más útiles se reflejan en la tabla 2.5.

Otra posibilidad es la clasificación de Bocles, presentada en la tabla 2.6.

Resumiendo lo antes expuesto, se señala en la tabla 2.7 qué alteraciones indican riesgo inminente para la vida.

Tabla 2.5. Nivel de gravedad

Pruebas	Nivel de gravedad del ataque			
	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Gasometría A				
PO_2	>70	55-70	45-55	<45
pCO_2	35-45	30-35	25-55	>55
HCO_3	24	22-24	20-24	<20
pH	7,35-7,45	7,45-7,55	7,30-7,55	<7,30
Función pulmonar				
FEV(1) (L)	1,5-3,5	0,8-2	<1	<0,5
FEV (L)	3-5	2-4	0,8-2	<1
PEFR (L/min)	>200	100-200	50-100	<50
Radiología	---	---	---	---
Atrapamiento	x	xx	xxx	xxxx
Aire extrapulmonar	---	---	-/+	+

Leyenda: FEV_1: volumen espiratorio forzado en 1 s, PEFR: flujo espiratorio pico.

Tabla 2.6. Clasificación de Bocles

Grado	PO2	pCO2	pH	Diagnóstico
I	Normal	Hipocapnia	Elevado	Alcalosis respiratoria
II	Hipoxemia leve	Hipocapnia	Elevado	Alcalosis respiratoria
III	Hipoxemia moderada	Normal	Normal	Normal
IV	Hipoxemia severa	Alta	Bajo	Acidosis respiratoria

Tabla 2.7. Indicadores de riesgo inminente para la vida

Clínicos	Complementarios
Pulmón bloqueado	PEFR <100 (L/min) <33 % de base
Taquicardia >135 lat/min o bradicardia	PaO_2 <60 mm Hg o 8 kPa
Bradipnea	Sat. Hb <92 %
Hipotensión arterial	pH <7,30 $[H^+]$ >50 nEq/L
Confusión mental o coma	pCO_2 >55 mm Hg o 6 kPa

Leyenda: PEFR: flujo espiratorio pico, Sat. Hb: saturación de la hemoglobina.

En la siguiente tabla 2.8 se muestran pruebas complementarias establecidas o recomendadas por todas las guías y consensos internacionales para el diagnóstico del asma grave.

Medidas de función pulmonar

La determinación de medidas de función pulmonar provee una evaluación más clara de la obstrucción, pero ello depende del empleo de una buena técnica y de una adecuada colaboración del paciente.

Las determinaciones objetivas de la ventilación y del intercambio gaseoso son útiles para establecer un nivel basal de compromiso y evaluar la respuesta al tratamiento. Los exámenes que cuantifican la obstrucción de la vía aéreas son:

- Volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1): Volumen exhalado en el primer segundo de una espiración forzada en un espirómetro, expresado en litros.
- Flujo espiratorio máximo (PEFR): Se obtiene luego de espiración forzada, permite conocer el estado de obstrucción en vías respiratorias de gran calibre.

Tanto el volumen exhalado en 1 s de una espiración forzada (FEV_1) y el flujo espiratorio máximo (PEFR) constituyen los parámetros más utilizados en la actualidad para medir la obstrucción de las vías aéreas, por su fácil medición en los pacientes, pero ambos parámetros varían con la edad, el sexo y la talla. Los mismos dependen del esfuerzo del paciente; aunque en los más críticos, algunos estudios plantean que el flujo espiratorio máximo puede subvalorar la realidad de la obstrucción de las vías aéreas en el paciente.

Tabla 2.8. Pruebas complementarias para el diagnóstico del asma grave

Pruebas	Diagnóstico
Demostrar variabilidad excesiva en la función pulmonar (una o más de las siguientes pruebas) y documentar obstrucción al flujo aéreo	Cuanto mayor sean las variaciones, o más veces se observen, más fiable será el diagnóstico. Al menos una vez durante el proceso diagnóstico, ante un FEV_1 bajo, confirmar que existe obstrucción (FEV_1/FVC reducido)
Prueba BD positiva (más probable demostrarla si se suspende medicación BD antes: SABA 6 h/LABA 12 o 24 h según LABA, anticolinérgicos/LAMA 36-48 h	Adultos: aumento en FEV_1 ≥12 % y ≥200 mL respecto al basal, 10-15 min tras 200-400 µg salbutamol o equivalente (mayor fiabilidad si es ≥15 % y ≥ 400 mL)
Variabilidad excesiva en el PEFR domiciliario (mañana-noche) durante 2 semanas	Adultos: promedio de variabilidad diaria en el PEFR ≥20 %
Aumento significativo de la función pulmonar tras 4 semanas de tratamiento (GCO o GCI a dosis muy altas)	Adultos: aumento en el FEV_1 ≥12 % y ≥200 mL (o una variación diurna circadiana de PEFR ≥20 %) respecto al basal tras 4 semanas de tratamiento, en ausencia de infección respiratoria
Prueba de ejercicio positiva. Test de provocación positivo (en adultos)	Adultos: caída en el FEV_1 ≥10 % respecto al basal. Caída en el FEV_1 respecto al basal ≥20 % (con metacolina o histamina) o ≥15 % (con hiperventilación isocápnica, salino hipertónico o manitol)
Variación excesiva en la función pulmonar entre visitas (menor fiabilidad)	Adultos: variación en el FEV_1 ≥12 % y ≥200 mL entre visitas, en ausencia de infección respiratoria

Leyenda: BD: broncodilatador, FEV_1: volumen espiratorio forzado en 1 s, GCI: glucocorticoides inhalados, GCO: glucocorticoides orales, LABA: agonistas β_2 de acción prolongada, PEFR: flujo espiratorio pico (mejor de 3 intentos), SABA: agonistas β_2 de acción corta.

Especialmente, estas mediciones son importantes en los pacientes con compromiso persistente y severo de la función respiratoria. Se debe tener en cuenta que no existen valores absolutos de volumen espiratorio forzado en 1 s, flujo espiratorio máximo, que permitan predecir adecuadamente la severidad de la hipoxemia, por lo que estas determinaciones deben realizarse en forma conjunta con la evaluación de gases en sangre u oximetría de pulso. El volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) es más sensible para la severidad de la obstrucción total de la vía aérea y de la ventilación, además del más exacto (fig. 2.1).

La correlación del volumen espiratorio forzado en 1 s y el flujo espiratorio máximo (FEV_1/PEFR) con la gravedad de la obstrucción de las vías aéreas es la siguiente:

- VEF_1 o PEFR: >70 %, 40-69 %, <40 %.
- Gravedad de la obstrucción: leve, moderada, severa.

Otros exámenes complementarios

Entre las pruebas auxiliares para diagnosticar el asma están:

- Hemogasometría arterial: Las anormalidades características de los gases en sangre en el ataque de asma agudo incluyen una combinación de hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria. Es de gran utilidad, como criterio de ingreso, para decidir intubación; como criterio evolutivo y de destete, su periodicidad depende del estado del paciente y las medidas que se apliquen. Una decisión importante de emergencia nunca debe esperar por este estudio. La acidosis respiratoria está presente en los pacientes hipercápnicos que sufren un deterioro rápido.

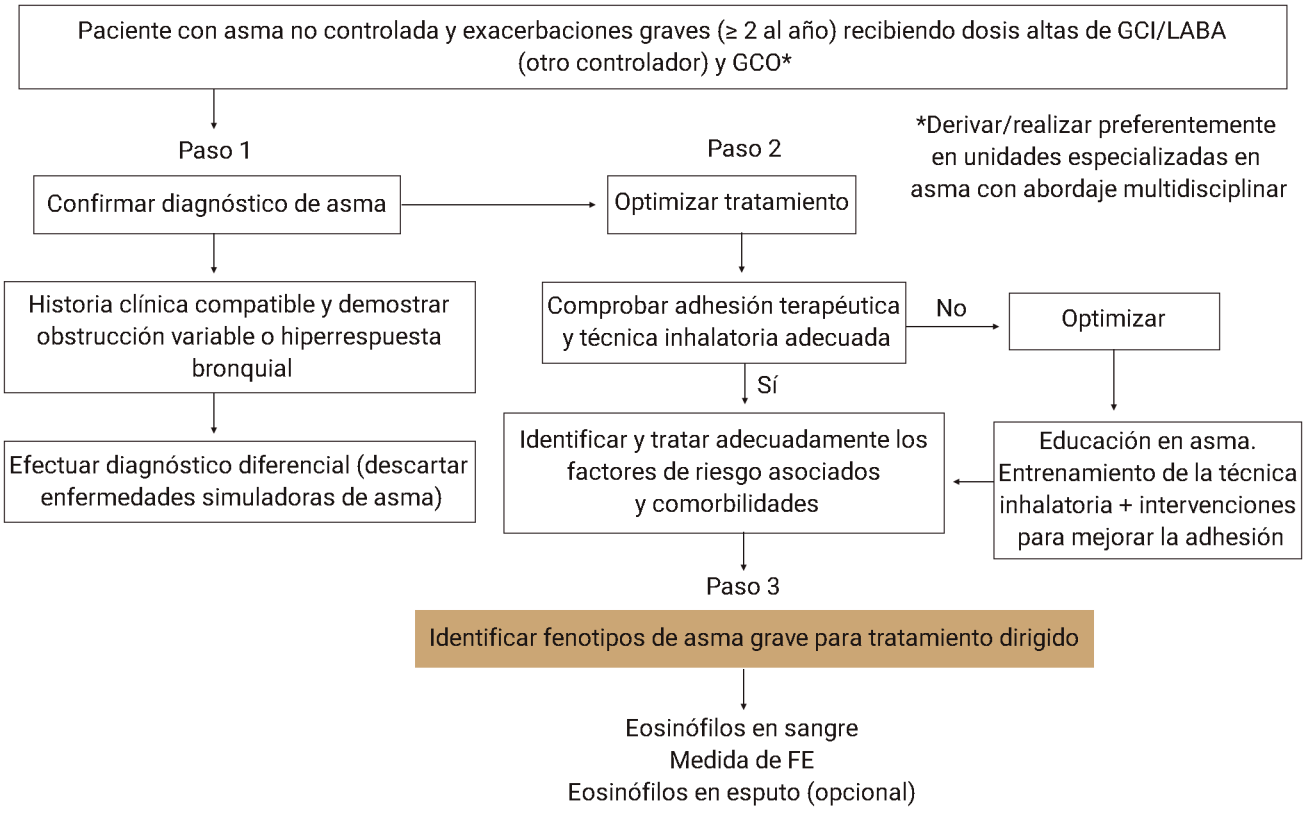

Fig. 2.1. Algoritmo diagnóstico de decisión secuencial por pasos en el abordaje del asma grave (GEMA 5.0).

Leyenda: GCI/LABA: glucocorticoides inhalados/agonistas β_2 de acción prolongada, GCO: glucocorticoides orales.

En la forma severa o avanzada de la enfermedad coexiste una acidosis láctica, además de varios mecanismos, probablemente involucrados como el empleo de altas dosis de agonistas, el aumento en el trabajo respiratorio resultante en un metabolismo anaerobio de los músculos ventilatorios y la sobreproducción de ácido láctico; la coexistencia eventual de una profunda hipoxia tisular, la presencia de alcalosis intracelular y la disminución del aclaramiento de lactato por el hígado debido a la hipoperfusión. La presencia de acidosis respiratoria siempre indica un ataque asmático que potencialmente compromete la vida y que requiere una intervención urgente.

- Hemograma completo: Resulta útil en pacientes con fiebre y esputo purulento.
- Rayos X de tórax: Además de valorar la hiperinsuflación pulmonar es vital para diagnosticar o descartar complicaciones como neumonías o bronconeumonías, atelectasias, neumotórax y neumomediastino. Es de utilidad evolutiva en los pacientes con mayor estadía; en pacientes ventilados se indica por lo menos una vez al día.
- Electrocardiograma (ECG): Puede descubrir complicaciones coexistentes como son el infarto agudo de miocardio (IMA), arritmias, etc. Muestra anormalidades como taquicardia sinusal, eje a la derecha, ondas P pulmonares y cambios inespecíficos del segmento del electro (ST-T); estos trastornos son reversibles con la terapia y no deben limitar la terapéutica. Se observan complejos supraventricular y ventriculares prematuros, taquicardia supraventricular como complicaciones del tratamiento con simpaticomiméticos y metilxantinas. Se indica una vez al día en pacientes ventilados y cuando la monitorización detecte alteraciones eléctricas.
- Estudio del esputo: Al inicio es viscoso, pegajoso y blanco, luego puede ser amarillo por la presencia de eosinófilos y finalmente purulento, indicando sepsis. Microscópicamente predominan los eosinófilos más que los neutrófilos y bacterias, cristales de Charcot-Leyden (fosfolipasa cristalizada liberada de eosinófilos degenerados), espirales de Curshman (moldes bronquiales) y cuerpos de cróela (secuestros de células epiteliales). Es necesario realizar tinción Gram y cultivos. Ocasionalmente se identifican aspergillus.

Marcadores recomendados en el seguimiento de pacientes con asma grave

Entre los marcadores se encuentran:

- ACT/ACQ: Según la Iniciativa Global para el Asma (GINA) recomiendan estimar síntomas a través de los cuestionarios válidos, como son el de control de asma (ACQ) y el test de control de asma (ACT).
- Número de exacerbaciones de espirometría.
- Cumplimiento del test de adhesión a inhaladores (TAI) receta electrónica.
- Examen de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}): Punto de corte ≥25 ppb, verificar que el paciente se autoadministra correctamente la medicación inhalada.
- Eosinofilia en sangre: Al menos debe haber una determinación de más de 300 eos/µL en el último año y ≥2 % de eosinófilos en esputo.
- Inmunoglobulina E.

Criterios de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

Estos criterios constituyen una ayuda para determinar el ingreso, pero debe predominar el criterio del médico. La internación en una unidad de terapia intensiva es aconsejable cuando el paciente presenta algunas de las condiciones siguientes:

- Falta de respuesta a la terapéutica inicial en el departamento de emergencia o nivel de ataque moderado que no mejora con tratamiento adecuado en 4 h o que empeora.
- Presencia de confusión, excitación, otros signos que presagien un paro respiratorio o deterioro del nivel de conciencia.
- Presagio de paro respiratorio: Hipoxemia a pesar del empleo de oxígeno adicional (PaO_2

<60 mm Hg) y $PaCO_2$ >45 mm Hg (aunque puede existir insuficiencia respiratoria con niveles normales o bajos de $PaCO_2$).
- Paro respiratorio.
- Asma y embarazo.
- Estadios III y IV de Bocles.
- Nivel de ataque grave o muy grave.
- Asma y neumonía o bronconeumonía.
- Un signo o síntoma de alto riesgo para la vida. Si la frecuencia cardiaca es mayor de 135/min se requiere de al menos otro.
- Tres de los signos de gravedad o de alarma.

Criterios de alta

Para el alta se deben tener en cuenta los aspectos siguientes:
- Pacientes con buena respuesta al tratamiento.
- Sin disnea.
- Sin síntomas o leves.
- Cuadro estable a los 30-60 min del último tratamiento.
- No uso de músculos accesorios.
- Incremento de los ruidos respiratorios.
- Volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF_1) o flujo pico >70 % del basal.

Diagnóstico diferencial

Existen varias enfermedades cardiopulmonares que cursan con disnea y sibilancias y pueden confundirse. Será muy importante siempre una historia detallada y un buen examen físico para el diagnóstico. A veces es necesario una radiografía o rayos X de tórax para descartar otras posibilidades y más raramente se requiere de tomografía axial computarizada (TAC) y broncoscopía fibróptica (tabla 2.9).

Otras enfermedades simuladoras de asma pueden ser:
- Infestaciones parasitarias (strongiloides, áscaris).
- Síndrome carcinoide.
- Inhalación de cocaína.
- Angeitis granulomatosa alérgica (síndrome Churg-Strauss).

Tabla 2.9. Enfermedades simuladoras de asma y sus correspondientes pruebas diagnósticas

Diagnóstico diferencial	Pruebas diagnósticas
Enfermedad orgánica vía superior Colapso dinámico de la vía aérea Obstrucción bronquial	Espirometría con asa inspiratoria Tomografía computarizada en inspiración/espiración de vía superior Fibrobroncoscopía
OLI	Laringoscopia/videoestroboscopia durante la crisis o tras provocación con metacolina o tras ergometría
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema)	Tomografía computarizada de tórax Pletismografía y difusión CO
Bronquiolitis obliterante	Tomografía computarizada de tórax en inspiración/espiración. Pletismografía/atrapamiento aéreo. Biopsia transbronquial/pulmonar
Disneas funcionales/síndrome de hiperventilación	Cuestionario de hiperpercepción (de Nijmegen). Valoración psicológica
Insuficiencia cardiaca izquierda	Tomografía computarizada de tórax. Electrocardiograma/ecocardiograma

Tabla 2.9 (cont.)

Diagnóstico diferencial	Pruebas diagnósticas
Bronquiectasias	Tomografía computarizada de tórax
Fibrosis quística	Test del sudor/estudio genético
ABPA	IgE total y específica a aspergillus/precipitinas
GEPA	p-ANCA/biopsia de órgano(s) afectado(s).
Eosinofilias pulmonares	Fibrobroncoscopía (con lavado broncoalveolar)

Leyenda: OLI: obstrucción laríngea inducible, ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica, GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, CO: monóxido de carbono, IgE: inmunoglobulina E, p-ANCA: patrón de fluorescencia perinuclear de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

Pronóstico

Debemos tener en cuenta que la mayoría de las muertes son prevenibles y una práctica útil es asumir que cada exacerbación es potencialmente fatal. En los últimos años la mortalidad de los pacientes con asma grave aguda, y que requieren ventilación mecánica, ha disminuido significativamente. Esta disminución puede reflejar un diagnóstico más precoz, un agresivo tratamiento médico y una mejoría en las técnicas de asistencia ventilatoria. La muerte por asma grave aguda, en los pacientes ventilados, parece haber disminuido aún más luego de la aplicación de técnica en la ventilación con hipercapnia permisiva.

Manejo del asma grave aguda

Los objetivos son:

- Revertir lo más rápida y efectivamente la sintomatología.
- Estabilizar lo antes posible la función pulmonar.
- Prevenir la recaída.
- Evitar la muerte del paciente.

Tratamiento

La estrategia para el manejo del asma grave aguda (AGA) tiene dos categorías: terapia medicamentosa y terapia ventilatoria, si es necesario. La primera tiene, a su vez, tres componentes fundamentales: medidas generales, terapia convencional y terapia no convencional.

Medidas generales

Se incluyen acciones de sostén y terapéuticas comunes en muchas enfermedades graves. Entre ellas están:

- Reposo.
- Monitoreo constante (electrocardiograma, presión no invasiva, oximetría de pulso, frecuencia respiratoria y frecuencia cardiaca con límites de alarma ajustados adecuadamente).
- Canalización de la vena periférica, en su defecto abordaje venoso profundo que requiere de personal adiestrado.
- Sondaje vesical y Levine según la situación. Son imprescindibles cuando hay alteraciones mentales y durante la ventilación mecánica.
- Oxigenoterapia: La colocación de un oxímetro de pulso y la administración de oxígeno suplementario deben ser las primeras acciones al comenzar la evaluación y tratamiento de un ataque severo de asma. Considerando que la muerte de estos pacientes es causada por hipoxemia, la neutralización de la misma es el objetivo del tratamiento inicial. Manteniendo una saturación de oxígeno de pulso (SpO_2) mayor de 92 % (mayor del 95 % en mujeres embarazadas) se puede utilizar cánula nasal con bajo flujo. Generalmente, 3-6 L/min es suficiente para corregir hipoxemia y mantener una saturación de oxígeno de pulso adecuada, también es posible usar máscara Venturi para lograr una fracción

de oxígeno inspirada (FiO_2) más alta y lograr este propósito.
- Hidratación: Debe ser racional, para mantener un adecuado balance hídrico como promedio entre 2000-3000 mL de solución salina 0,9 % en 24 h. La hidratación es necesaria para reponer las pérdidas insensibles por la taquipnea y para lograr secreciones de las vías aéreas más fluidas.
- Antibióticos: No usar de rutina en el asma severa. Aunque están indicados ante cualquier indicio de infección, hay que recalcar que el esputo amarillento no necesariamente indica infección. En el paciente severamente enfermo con fiebre o infiltrados pulmonares está indicado el tratamiento con antibiótico empírico para neumonía adquirida en la comunidad.
- Fisioterapia torácica y drenaje postural.
- Opcional: El uso de mucolíticos. Después del tratamiento con aerosol broncodilatador se le aplica aerosol con acetilcisteína 1 mL al 10 %.

Terapia convencional

Los pacientes con ataques agudos de asma potencialmente fatal ingresan en las unidades de cuidados intensivos para recibir tratamiento broncodilatador, antinflamatorio y ventilación mecánica si es necesario.

Agonistas β

Los agonistas β-adrenérgicos son los broncodilatadores más potentes y de acción más rápida que existen. Son de primera línea y se clasifican a su vez en β_1, β_2 y β_3. De estos, los receptores β_2 son los más importantes.

El efecto terapéutico mayor de los agonistas β es mejorar la función de la vía aérea por la relajación del músculo liso bronquial. El significado clínico de estas acciones es incierto. Los agonistas β disminuyen la liberación de histamina tanto de los basófilos como de las células cebadas y de la prostaglandina D2 por las células cebadas. Inhiben la explosión oxidativa y la liberación de tromboxano y leucotrieno C4 por los eosinófilos y la liberación de citoquina por los monocitos y linfocitos. Los receptores β_2 en los macrófagos alveolares son desensibilizados por el tratamiento con agonistas β. Tanto la función oxidativa de los neutrófilos como la liberación de mediadores también son inhibidas por los agonistas β. El empleo regular de agonistas β de corta duración puede resultar en tolerancia; esta se desarrolla a los efectos sistémicos incluyendo taquicardia, hipokalemia, hiperglucemia, temblor y arritmias (tablas 2.10 y 2.11).

Tabla 2.10. Vías de administración de los agonistas β

Vía	Comienzo acción	Pico efectivo	Duración (h)
Inhalación	1-6 min	30-60 min	4-6
Subcutánea	1-3 min	15-30 min	2
Oral	30 min	1-2 h	3-6

Tabla 2.11. Vías de administración de los β_2

Droga	Inhalación	Subcutánea	Bolo vía intravenosa 10 min	Infusión vía intravenosa
Salbutamol 0,5 %	2,5 mg	0,5 mg	4 µg/kg	3-20 µg/min
Terbutalina	5 mg	0,25-0,5 mg	0,25-0,5 mg	3-20 µg/min
Isoetharina 1 %	5 mg	---	---	---

Tabla 2.11 (cont.)

Droga	Inhalación	Subcutánea	Bolo vía intravenosa 10 min	Infusión vía intravenosa
Bitolterol	1-2 mg	---	---	---
Metaproterenol	15 mg	---	---	---

La vía oral no se usa en el asma grave aguda. Las vías subcutánea y endovenosa son empleadas solo cuando la inhalatoria no puede ser usada, como en los pacientes apneicos y en los intubados con ventilación inefectiva, al no poder vencer la alta resistencia de las vías aéreas.

En ausencia de los agonistas β selectivos se ha usado la epinefrina, la orciprenalina y el isoproterenol en aerosol y por otras vías:

- Epinefrina: 0,5 mg en nebulización que se puede repetir a los 30 min. Por vía subcutánea 0,3 mg c/30 min hasta 3 dosis y por vía intravenosa 0,3 mg/1 min, seguidos de una infusión a 0,13 µg/kg/min.
- Orciprenalina: 15 mg para nebulización continua.
- Isoproterenol: vía intravenosa 0,1-0,7 µg/kg/min en aerosol 0,5 cc c/2 h.

Aunque la dosis ideal de estos medicamentos, así como su frecuencia de administración, es difícil de determinar recomendamos:

- Salbutamol: 5 mg en aerosol, se repite c/20 min si es necesario a la dosis 2,5 mg por 3 dosis, de forma que se administra 12,5 mg en 1 h y 20 min. Después, en la medida que el paciente mejora, se indica c/1 h, luego c/2 h y finalmente c/4 h a la dosis 2,5-5 mg.
- Terbutalina: 5-10 mg c/20 min por 1 h por vía inhalatoria, después se continúa con 0,5 mg por vía subcutánea c/4-6 h.
- Isoetharina: 5 mg en aerosol c/3-4 h.

Para pacientes con más de 40 años se contraindica el uso de los β no selectivos para tratar la cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, angina y otras formas); y usar con precaución los agonistas β_2. Entre los efectos colaterales más frecuentes tenemos taquicardia sinusal, complejos supraventriculares prematuros, taquicardia supraventriculares, hipopotasemia y arritmias auriculares.

Específicamente, en el uso de epinefrina o terbutalina parenteral se debe considerar la administración subcutánea en pacientes que no responden adecuadamente al salbutamol nebulizado en forma continua y en aquellos incapaces de colaborar por depresión del estado mental. También se puede utilizar en pacientes intubados que no responden a la terapéutica inhalatoria. Igualmente, la epinefrina se administra de manera efectiva a través del tubo endotraqueal en situaciones extremas; si se aplica por vía subcutánea es en dosis de 0,3-0,4 mL de la solución 1:1000 c/20 min por 3 dosis. La terbutalina puede ser administrada por vía subcutánea (0,25 mg) o en infusión intravenosa, comenzando con una dosis de 0,05-0,10 g/kg/min; si se suministra por vía subcutánea es recomendable en el embarazo debido a que resulta más segura que la epinefrina.

Corticoesteroides sistémicos

Las guías actuales de tratamiento del asma recomiendan el empleo de corticoides inhalados como primera línea de terapéutica para todos los estadios de asma persistente. Los corticoides por vía sistémica mejoran la función pulmonar, disminuye la frecuencia de ingresos y previenen la recurrencia de los episodios. Constituyen una medicación esencial en el tratamiento del acceso agudo de asma. Su efecto se ejerce por medio de mecanismos variados como:

- Acción antinflamatoria reduciendo la activación y el reclutamiento celular, potenciación de los receptores β_2.
- Disminución de la permeabilidad capilar, reducción de la producción de moco.

Para obtener estos efectos el mecanismo molecular implica la unión del glucocorticoide con el receptor citoplasmático, seguido de su transferencia al núcleo e interacción con el ácido desoxirribonucleico (ADN) para la posterior transcripción genética y síntesis de nuevas proteínas, lo cual lleva cierto tiempo. Por lo tanto, la acción terapéutica deseada no es inmediata; su efecto se observa entre las 6-12 h después. No obstante, su acción beneficiosa ha sido probada en forma concluyente, no debiendo omitirse su pronta administración al iniciarse el episodio. La demora en indicarlos ha sido señalada como uno de los factores de riesgo de muerte en el acceso agudo de asma.

La utilidad de los corticoides por vía inhalatoria en el asma aguda nunca había sido demostrada ni recomendado su uso con tal fin. Recientemente, varios estudios sugieren la administración de flunisolida 1 mg y salbutamol 400 µg cuatro disparos de cada aerosol c/10 min por un lapso de 3 h, alcanzando una dosis total de 18 mg de flunisolida. La mejoría obtenida en el flujo espiratorio pico y en el volumen espiratorio forzado en 1 s (VEF_1) entre los 90-120 min fue muy evidente, sugiriendo un efecto tópico del fármaco como vasoconstricción, disminución de la permeabilidad de la membrana capilar y disminución de la producción de moco. Los esteroides más utilizados son:

- Metilprednisona: 60-125 mg por vía intravenosa c/6 h.
- Prednisona: 40-60 mg c/4-6 h.
- Hidrocortisona: 400 mg inicial, 200 mg c/4-6 h.

En los pacientes con vía oral disponible se recomienda 60 mg de prednisona c/8 por 36 h, luego reducir 1 mg/kg/día y retirar escalonadamente.

De los efectos colaterales merece la pena destacar la debilidad muscular que puede llegar a la miopatía esteroidea, cuando se usa asociados a los relajantes musculares.

Anticolinérgicos

Este grupo de medicamentos, derivados de la atropina, ejercen su acción mediante el bloqueo de los receptores muscarínicos, por competición con la acetilcolina liberada por acción vagal, impidiendo su efecto broncoconstrictor. Su estructura de amina cuaternaria, en contraposición a las aminas terciarias como la atropina, limita su absorción sistémica minimizando sus posibles efectos colaterales.

Actualmente, se debe considerar el uso del bromuro de ipratropio (atrovent) en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a agonistas β y corticoides, son considerados drogas de segunda línea y tienen efecto broncodilatador, menos potente que el de los β_2. El bromuro de ipratropio se administra 0,5 mg en nebulización que se repite c/1 h por 2 o 3 dosis, luego se mantiene c/8 h. Otro medicamento de este grupo es el glicopirrolato, su dosis recomendada es 2 mg en 2,5 mL de solución salina 0,9 % por nebulización c/2 h por 3 dosis.

Metilxantinas (teofilina)

La teofilina es un derivado de las metilxantinas que se ha reconocido como un útil y potente agente broncodilatador. La droga actúa aumentando la actividad de la adenilil ciclasa por un mecanismo distinto del de la epinefrina y las drogas b estimulantes. El rol de la aminofilina en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma permanece controvertido; aunque se ha demostrado que no brinda ningún efecto aditivo sobre las dosis adecuadas de agonistas β_2, puede beneficiar el estímulo respiratorio central o la función de los músculos respiratorios y prolongar la respuesta a los agonistas β_2 entre dosis. No es recomendable la administración intravenosa de aminofilina, pero puede tener un rol en el tratamiento de pacientes hospitalizados con asma grave en terapia intensiva.

Como monoterapia es inferior en todos los estudios a los agonistas β_2. La dosis recomendada es

de 5 mg/kg (6 mg de aminofilina) por vía intravenosa lenta, seguidos de una infusión de 0,5-0,9 mg/kg/h. Se consideran drogas de tercera línea. Por presentar una estrecha relación tóxico-terapéutico hay que usar las dosis previamente mencionadas y reducirlas en pacientes con aclaración reducido, como vemos en ancianos, infecciones, insuficiencia cardiaca, enfermedad hepática y drogas como la eritromicina, ciprofloxacina, cimetidina, carbenicilina, alopurinol y anticonceptivos orales. La aclaración renal está aumentada y, por lo tanto, las dosis son insuficientes en los fumadores y cuando se asocia a drogas como la fenitoina y los barbitúricos. Este grupo de medicamento es más utilizado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) descompensada.

Los efectos tóxicos de la aminofilina son raros por debajo de 20 µg/L de suero, aunque en el inicio de la terapéutica pueden aparecer temblor, nerviosismo e insomnio. Estos efectos colaterales son bien tolerados y no indican toxicidad. Los signos precoces de toxicidad consisten en náuseas, vómitos, diarrea, calambre abdominal, cefaleas, nerviosismo y taquicardia. Los efectos más serios incluyen extrasístoles ventriculares, confusión mental y convulsiones. Los efectos cardiovasculares tóxicos ocurren más frecuentemente en pacientes con hipoxia y acidosis (tabla 2.12).

Tabla 2.12. Dosis de mantenimiento de la aminofilina

Caso	Dosis
Adulto fumador	0,8-1 mg/kg/h
Adulto no fumador	0,5-0,9 mg/kg/h
No fumador y otras enfermedades	0,5-0,6 mg/kg/h
Insuficiencia cardiaca, enfermedad hepática	0,2-0,4 mg/kg/h

Terapia no convencional

Para la terapia no convencional del asma potencialmente fatal se recomienda:

- Sulfato de magnesio: Su uso intravenoso ha sido reportado útil en el tratamiento adjunto de las drogas ya descritas en el asma rebelde. Se usa 1-2 g/10 min por vía intravenosa lenta, seguidos de una infusión de 1 g/h/12 h, con seguridad si la diuresis es 30 mL/h, reflejos osteotendinosos presentes y seguimiento por el electrocardiograma. Si es posible determinar los niveles sanguíneos, se usan dosis mayores como una de ataque de 10 g/1 h por vía intravenosa, seguidos de infusión de 10 g/12 h.
- Heliox: Es una mezcla de helio y oxígeno. Este gas tiene menor densidad que el aire (por el helio). Existen varias mezclas como 80:20, 70:30 y 60:40 que se puede administrar por medio de máscara con bolsa reservorio (tanque de helio y mezclador) o a través de la rama inspiratoria del ventilador.
- Anestesia general: Tienen una gran actividad relajante del músculo liso y en la mayoría de los hospitales reportan su uso como excepcional, incluyendo nuestro medio, debido a que gran número de asmáticos responden al tratamiento broncodilatador. Los gases anestésicos como el halotane y el enflurano son broncodilatadores y reducen la P1 (ventilación mecánica) y presión parcial de dióxido de carbono pero tienen la desventaja de explosión y combustión, producen depresión miocárdica, vasodilatación arterial y arritmias y pueden ser usados en pacientes con estabilidad hemodinámica por anestesiólogos con experiencia. La ketamina es un anestésico

general con propiedades sedativas, analgésicas y broncodilatadoras con mejoría del broncoespasmo. Este efecto puede lograrse a los minutos (hasta los 20-30 min) tras su administración. Entre los efectos colaterales más frecuente encontramos isquemia coronaria, aumento de la frecuencia cardiaca, de la tensión arterial y de la presión intrabdominal (tabla 2.13).

Tabla 2.13. Relación de los principales anestésicos en el asma grave aguda

Drogas	Dosis	Comentario
Midazolam	1 mg en bolo, repetido c/2-3 min	Hipotensión arterial Depresión respiratoria
Ketamina	1-2 mg/kg, ritmo 0,5 mg/kg/min	Efectos simpaticomiméticos
Propofol	60-80 mg/min hasta 2 mg/kg, seguidos de infusión 5-10 mg/kg/h	Depresión respiratoria

Antibióticos

No se ha demostrado diferencia en la evolución de los pacientes con exacerbaciones asmáticas entre grupos que recibieron o no antibióticos en lo referente a la función pulmonar, evolución o duración de la internación. Los antibióticos no parecen desempeñar un rol de importancia, dado que las infecciones respiratorias que desencadenan el asma son habitualmente virales. Su indicación debe reservarse para pacientes con evidencias clínicas de neumonía, sinusitis aguda o hallazgos que sugieran infección. También en aquellos internados en las unidades de cuidados intensivos donde circulan gérmenes agresivos causantes de la sobreinfección y en pacientes con asma grave aguda (AGA) con asistencia ventilatoria artificial que pudieran ser candidatos a las neumonías asociadas a la ventilación por estadías prolongada con asistencia respiratoria artificial.

Modificadores de los leucotrienos

Los modificadores de los leucotrienos ejercen sus efectos inhibiendo la acción de los leucotrienos, que producen broncoconstricción. Se incluyen en este grupo los antagonistas de los receptores de leucotrienos como montelukast, zafirlukast y pranlukast; e inhibidores de la 5-lipooxigenasa como el zileuton.

Sus efectos beneficiosos incluyen la mejoría en la función pulmonar, mejoría en los síntomas y disminución de los requerimientos de agonistas β de acción corta. Estudios con este grupo de medicamentos han demostrado en el tratamiento del asma agudo, en departamento de emergencias, mejoría en la función pulmonar y en la disnea y una disminución en la admisión hospitalaria, así como una mejoría modesta en el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1).

A pesar de sus beneficios en el tratamiento de largo tiempo del asma, su empleo en el ataque agudo no es recomendable hasta que se realicen nuevos estudios.

Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma

En el año 2003, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y en 2005 la Agencia Europea de Medicamentos aprobaron el omalizumab para el tratamiento del asma. Se trata de un anticuerpo monoclonal cuyo mecanismo de acción consiste en la unión a la inmunoglobulina E (IgE). El complejo formado por el omalizumab y la inmunoglobulina E impide la unión de esta última al receptor específico de alta afinidad (FcεRI) de la superficie del mastocito y de los basófilos, por lo que impide la liberación de mediadores inflamatorios almacenados en estas

células y que son responsables de la reacción inflamatoria en la vía aérea tras la exposición a los alérgenos. De igual modo, el omalizumab disminuye la expresión del receptor FcεRI de los mastocitos. El medicamento no puede actuar sobre la inmunoglobulina E que se encuentra unida al receptor FcεRI.

Varios estudios han comparado el uso de omalizumab con el tratamiento habitual usando esteroides inhalados y agonistas β_2. En todos se ha hecho seguimiento a los pacientes por más de 16 semanas. Se describe una disminución del infiltrado de eosinófilos en la mucosa bronquial, en el esputo; así como una disminución de los linfocitos T CD3, CD4, CD8 y de las citoquinas liberadas por los linfocitos Th2 en los pacientes que tienen tratamiento con el anticuerpo monoclonal. No se encontró una modificación de la respuesta a la metacolina, por lo que todos concluyen que el omalizumab reduce la inflamación de la vía aérea provocada por reacciones alérgicas a partir de la disminución de la expresión de los FcεRI de los mastocitos y los basófilos, pero no modifica la hiperrespuesta de la vía aérea y se desconoce su efecto sobre el remodelado. Un estudio a largo plazo se encuentra en curso sin resultados concluyentes todavía.[1]

El omalizumab se administra por vía subcutánea (dosis de 150-375 mg) c/2-4 semanas para lograr el objetivo mensual. Precisamente dado que no modifica el remodelado de la vía aérea y que sus beneficios se han encontrado a mediano y largo plazo es que su uso en la exacerbación aguda del asma no está recomendado.

Se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma con fenotipo eosinofílico (mepolizumab, reslizumab y benralizumab con efecto anti-IL5; también el dupilumab, con efecto anti-IL4. Ver el algoritmo para el manejo de anticuerpos monoclonales).

[1] The Explore Study. Disponible en: www.clinicaltrials.govNCT00670930

Estrategia ventilatoria en el paciente con asma potencialmente fatal

En el asma grave aguda hay un incremento de la resistencia en la vía aérea debido al broncoespasmo, la inflamación del músculo liso bronquial y el incremento en la producción de moco. El flujo espiratorio se reduce considerablemente y se genera un proceso de hiperinflación dinámica. Existe un aumento del riesgo de aparición de barotrauma, neumotórax a tensión y compromiso hemodinámico.

La hipoxemia que aparece en la exacerbación del asma obedece a un trastorno de la relación ventilación-perfusión (V/Q), con áreas que van a estar bien perfundidas pero mal ventiladas y la hipercapnia aparecerá como consecuencia de un incremento del espacio muerto debido a la sobredistensión alveolar.

En el medio de este contexto, la terapéutica ventilatoria constituye una herramienta fundamental en el tratamiento de estos pacientes. Dicha terapia puede ser:

- Ventilación no invasiva (VNI).
- Ventilación invasiva.

Ventilación no invasiva en el asma grave aguda

La efectividad de la ventilación no invasiva en el asma no ha sido tan bien estudiada como en el caso de la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la insuficiencia cardiaca aguda. Estudios retrospectivos han demostrado que el uso de ventilación no invasiva en el asma grave aguda se ha asociado con una mejoría en el pronóstico del paciente. Sin embargo, no existen estudios randomizados que apoyen esta afirmación y el riesgo de muerte puede ser mayor en pacientes que ya se encuentran en franca insuficiencia respiratoria. Por tal motivo, el empleo de la ventilación no invasiva no se recomienda actualmente en el tratamiento de una exacerbación aguda de asma.

No obstante, en pacientes cooperativos que no responden al tratamiento y que no requieren una intubación de inmediato, en los que se decide

emplear la ventilación no invasiva, esta se puede aplicar por los siguientes métodos:

- Presión positiva continua en vías aéreas (CPAP/PS): Su uso no tiene evidencia. Se recomienda iniciar con niveles de presión positiva al final de la espiración bajos (5±2 cm H_2O) con un nivel de soporte de presión de 14±2 cm H_2O. La fracción de oxígeno inspirada inicial puede ser de 100 %. Se debe disminuir posteriormente al menor valor posible que logre saturación de oxígeno mayor de 92 %.
- Presión positiva con dos niveles de presión (BiPAP): Se programa la presión positiva de la vía aérea (CPAP) 20 cm de H_2O, la mayoría de los equipos admiten hasta 22 cm de H_2O y la presión espiratoria se ajusta en 5 cm de H_2O, se aumenta progresivamente c/5 min hasta 10 cm de H_2O. El empleo de la presión positiva con dos niveles de presión disminuye la necesidad de sedación, permite la nebulización y se ha visto que disminuye la necesidad de ventilación. Sin embargo, como se comentó anteriormente, falta evidencia científica que justifique su empleo en los protocolos de actuación de asma grave aguda.

Intubación y ventilación mecánica

El soporte ventilatorio es una herramienta útil en el paciente con hipoxemia e hipercapnia en el curso de una insuficiencia respiratoria aguda. La mortalidad se incrementa en pacientes con necesidad de ventilación mecánica en un rango que puede ir desde 0 hasta un 38 %. La decisión de intubar depende del juicio clínico del médico de asistencia y del estado de cada paciente. Si bien una intubación precipitada puede ser mala, una intubación demorada puede ser peor.

Algunos signos clínicos que indican un agravamiento del cuadro asmático y que, por tanto, pueden ayudar en la toma de decisiones son:

- Alteración del estado de conciencia.
- Empleo de músculos accesorios de la ventilación.
- Antecedentes de parada cardiorrespiratoria.
- Hipercapnia mayor de 55 mm Hg con hipoxemia menor de 60 mm Hg.
- pH menor de 7,3.
- Pobre respuesta a la terapia broncodilatadora.

Se recomienda utilizar una técnica de intubación de secuencia rápida. Varias drogas se han utilizado para lograr la sedación del paciente y facilitar la intubación. Las más administradas son las benzodiacepinas (midazolam), que tienen, como elemento en contra, la depresión que causan sobre el centro respiratorio. La ketamina se ha empleado por no causar depresión respiratoria ni hipotensión, sin embargo, exacerba el reflejo laríngeo y puede provocar un laringoespasmo severo por la manipulación de la vía aérea superior. El propofol disminuye la resistencia en la vía aérea, pero tiene el inconveniente que provoca una marcada hipotensión arterial.

Los principales objetivos que se persiguen con la ventilación mecánica son:

- Mejorar la hipoxemia.
- Disminuir el trabajo de los músculos respiratorios.
- Disminuir los efectos de la hiperinflación dinámica.

Patrones ventilatorios en el asma grave aguda

Se han identificado dos patrones ventilatorios en el asma grave aguda:

- Patrón tipo A: Es el asma hiperaguda fulminante, se ve en el 25-30 % de los casos, más frecuente en jóvenes y en el sexo masculino. Se produce un deterioro rápido y progresivo, casi siempre antes de las 3 h, constituyendo una verdadera emergencia. Se caracteriza por un broncoespasmo severo con gran obstrucción al flujo aéreo, una mejor respuesta a agonistas β_2 y el componente inflamatorio es menor. Generalmente la

ventilación mecánica es de corta duración, por lo que la estadía en las unidades de cuidados intensivos suele ser corta.

- Patrón tipo B: Asma severa aguda vista en el 70 % de los afectados. Hay historia de asma mal controlada con obstrucción moderada y persistente del flujo aéreo. La secreción de moco y el componente inflamatorio son mayores. Hay un infiltrado eosinofílico y edema, por lo que la respuesta a los agonistas β_2 es menor. Requieren de esteroides y su respuesta es lenta, llegando a varios días cuando están ventilados en unidades de cuidados intensivos.

Las consideraciones sobre la intubación en el asmático son:

- Vía: Se prefiere la oro-traqueal sobre la nasal.
- Tubo: El de mayor calibre que permita el paciente, nunca menor de 8 mm de diámetro.
- Cuff de baja presión: La presión de llenado del cuff debe medirse y ser menor o como valor máximo igual a 25 mm de Hg.
- La hipotensión que aparece luego de la intubación: Esta puede obedecer a empleo de sedantes, aparición de un neumotórax, fenómeno de hiperinflación dinámica o hipovolemia.

Ventilación mecánica tradicional

El soporte con ventilación artificial del paciente con asma grave aguda puede resultar en un proceso complejo. Los principales parámetros que se programan en el ventilador son:

- Modo ventilatorio: Controlado por volumen. Los modos presiométricos no son recomendados por el riesgo de hipoventilación (dada la disminución de la diferencia de presión entre el paciente y el ventilador).
- Volumen tidal: entre 6-9 mL/kg.
- Flujo inspiratorio: Alrededor de 60-70 L/min. El incremento de la velocidad del flujo inspiratorio puede generar turbulencias y broncoespasmo. No obstante, se puede incrementar su valor en caso de que se acorte el tiempo inspiratorio para garantizar que se pueda entregar todo el volumen tidal programado durante la inspiración.
- Frecuencia respiratoria: 10-14/min.
- Relación inspiración/expiración (I:E): 1:3.
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP): <5 cm de agua, se prefiere no dar presión positiva al final de la espiración (presión positiva al final de la espiración) inicialmente, dado que el paciente presenta una autopresión positiva al final de la espiración (por el fenómeno de hiperinflación dinámica). Evolutivamente se recomienda dar luego menos del 80 % de la presión positiva al final de la espiración (presión positiva al final de la espiración) intrínseca.
- Fracción de oxígeno inspirada (FiO_2): aquella que garantice una saturación arterial de oxígeno ($SatO_2$) de 92-94 %.

Como se mencionó anteriormente, en el asma grave aguda ocurre un atrapamiento aéreo que incrementa el trabajo respiratorio y genera una autopresión positiva al final de la espiración. Las principales causas del mismo son:

- Programación de un tiempo inspiratorio prolongado.
- Elección de un volumen minuto elevado.
- Prolongación de constantes de tiempo (dado por un aumento de la resistencia en la vía aérea).

Dos métodos se han descrito para la medición de la autopresión positiva al final de la espiración:

- Por medio de la medición del volumen total exhalado durante una apnea prolongada.
- Por medio de la medición de las presiones en la vía aérea.

La meta a alcanzar con la terapia ventilatoria es la disminución de la hiperinflación dinámica y los efectos de la misma. Varias estrategias pueden ser útiles para lograr este fin, como:

- Hipoventilación controlada: Consiste en la disminución del volumen tidal y de la frecuencia respiratoria. Es una estrategia recomendable en pacientes con compromiso hemodinámico (el incremento de la presión transpulmonar repercute sobre la performance cardiaca, por lo que se ven afectados el gasto cardiaco y la tensión arterial). Se disminuye el volumen tidal en 1 mL/kg y la frecuencia respiratoria puede disminuir hasta 8 respiraciones por minuto. Esta maniobra trae como resultado un incremento de la $PaCO_2$ (hipercapnia permisiva). La hipercapnia en el paciente asmático es bien tolerada hasta valores de 90-100 mm Hg, con pH mayor de 7,2.
- El acortamiento del tiempo inspiratorio y la prolongación del tiempo espiratorio. La reducción de la hiperinflación dinámica basada en la manipulación del tiempo espiratorio no es sencilla, pues en el fenómeno se encuentran involucrados 2 componentes: uno dinámico, que puede ser tratado con la modificación de los parámetros ventilatorios y otro estático, conformado por el gas que queda atrapado detrás de la obstrucción y que no se modifica con la prolongación del tiempo espiratorio. Se han realizado estudios donde se ha demostrado que la reducción de la autopresión positiva al final de la espiración y de la presión meseta en la vía aérea no es tan significativa cuando se prolonga la espiración (reducción de 2-3 cm H_2O con la reducción de la frecuencia de 12-6 resp/min).
- Incremento de la velocidad del flujo inspiratorio para garantizar el volumen tidal programado en un menor tiempo.

Una vez logrado el control de la vía aérea es necesario continuar con una sedación adecuada para permitir una buena adaptación al respirador. La sedación mejora el confort del paciente, disminuye el consumo de oxígeno y la producción de CO_2. La misma se puede lograr con los siguientes fármacos:

- Benzodiacepinas: El midazolam es de los más utilizados en el paciente con ventilación asistida. Este se administra con un bolo inicial de 0,01-0,05 mg/kg en 1-2 min, seguido de una dosis de mantenimiento de 0,02-0,1mg/kg/h.
- Propofol: Dosis inicial de 5 µg/kg/min en 5 min, luego una infusión continua de 5-50 µg/kg/min.
- Empleo de relajantes neuromusculares: Algunos prefieren asociar la sedación con relajantes musculares como el pancuronio a dosis de 0,06-0,15 mg/kg. El principal inconveniente con el uso de estas drogas es que puede incrementar la debilidad muscular y retrasar la separación del ventilador.

Otras opciones en el tratamiento del asma grave aguda

Teniendo en cuenta la fisiopatología del asma, se está investigando en nuevas dianas terapéuticas dirigidas contra moléculas específicas que intervienen en la cascada inflamatoria, tales como los receptores celulares y las interleucinas (fig. 2.2).

Así, en la actualidad, existen estudios acerca de la eficacia de anticuerpos monoclonales frente a la IL-4, IL-5 e IL-13. Pero se trata todavía de fármacos experimentales, como:

- Anestesia general.
- Broncoscopía con lavado bronquial (BAL).
- Oxigenación por membrana extracorpórea veno-venosa con removedor de CO_2.

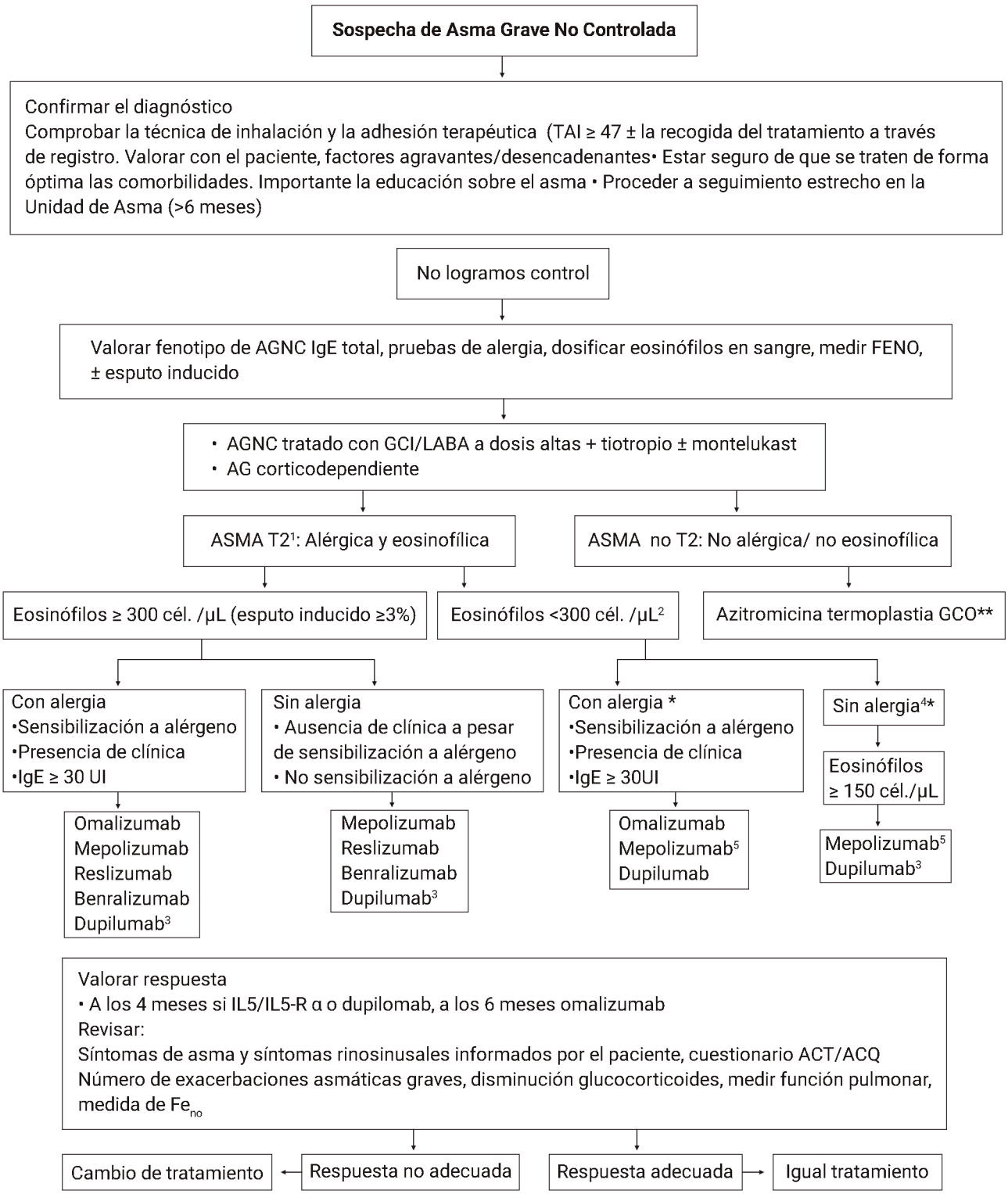

Fig. 2.2. Algoritmo terapéutico en el asma grave.

Interpretación: [1] Puede caracterizarse por niveles de eosinófilos o FE_{NO} elevados y puede existir atopia; [2] Pensar en pacientes tratados con corticoides, el nivel de eosinófilos puede disminuir; [3] Dupilumab si eosinófilos >300/uL, FE_{NO} ≥50 ppb y entre 150-300 eosinófilos y FE_{NO} >25 ppb (tener al menos tres medidas de FE_{NO}); [4] Valorar uso compasivo de omalizumab si niveles de IgE ≥75 uL y los de eosinófilos <150 cel./µL; [5] Mepolizumab, indicado en pacientes con ≥150 eos/µL cuando los valores son siempre de ≥300 eos/µL; * En pacientes con <300 eosinófilos/µL

pensar en benralizumab como posible tratamiento de segunda línea, si están bajo tratamiento con GCO; ** Última posibilidad terapéutica por necesidad en el paciente y por la clínica y siempre a la dosis mínima.

Leyenda: AGNC: asma grave no controlada, AG: asma grave, GCO: glucocorticoides orales, TAI: test de adhesión a inhaladores, GCI: glucocorticoides inhalados, LABA: broncodilatadores de larga duración, ACT: test de control del asma, ACQ: cuestionario de control del asma.

Destete o weaning

Recomendamos como estrategia para el destete tener, en cada servicio de atención al paciente con asma grave aguda intubado y ventilado, un protocolo de deshabituamiento de la ventilación artificial en el paciente crítico, guiado por los estándares y trabajos internacionales, así como las guías de buenas prácticas. Estos protocolos de manejo no lo consideramos como normas rígidas, solo que deben adecuarse correctamente ante cada situación y paciente en particular.

Tan pronto exista una mejoría del paciente, con una respuesta terapéutica y hayamos logrados alcanzar las metas óptimas en el tratamiento con asma grave aguda, cuanto antes debemos pensar en la retirada de la ventilación artificial, teniendo en cuenta la alta incidencia de infecciones respiratorias del paciente ventilado, así como el resto de las complicaciones del paciente crítico. Pilares en este proceder también lo constituye la retirada de la sedación y el cambio de las modalidades ventilatorias de controladas a de interacción ventilador-paciente o a modalidades espontáneas. Se debe pasar a regímenes de presión, bajar lentamente el nivel de presión prefijada hasta aproximadamente 8-10 cm de H_2O y luego se desconecta auxiliado por un tubo en T. Si la ventilación fue corta (<72 h) se mantiene la espontánea y luego se extuba; si se prolongó por varios días, primero se alternan periodos de espontánea con tubo en T (progresivos en duración) con periodos de ventilación en régimen de presión, hasta la extubación (según protocolos establecidos en las unidades de atención al paciente grave). Se debe vigilar en la unidad de cuidados intensivos por 12-24 h después de la extubación.

Complicaciones en el asma grave aguda

Desde el punto de vista práctico las dividimos en dos grupos:

- Iniciales:
  - Posibilidad de laringoespasmo y empeoramiento del broncoespasmo en el momento de la intubación.
  - Mayor riesgo de barotrauma sin intubación selectiva del broncotronco derecho.
  - Compromiso hemodinámico al iniciar la ventilación mecánica.
- Generales:
  - Barotrauma: Neumotórax que, cuando se produce a tensión, constituye una emergencia médica, neumomediastino, enfisema subcutáneo.
  - Atelectasias.
  - Taquiarritmias
  - Hipofosfatemia.
  - Neumonía.
  - Embolismo pulmonar.
  - Úlceras gastrointestinales.
  - Acidosis latica.
  - Miopatía esteroidea aguda.

Las principales causas de muerte en el paciente con asma grave aguda son:

- La lesión cerebral hipóxica secundaria en la mayoría de los casos a un paro cardiorrespiratorio es la principal causa de muerte, seguidas de hipotensión con fallo circulatorio.
- Neumonía y septicemia.
- Hipotensión arterial/fallo respiratorio.
- Malfuncionamiento del ventilador o complicaciones técnicas.
- Neumotórax.

- Arritmias graves.
- Infarto agudo de miocardio.
- Extubación fallida.
- Embolia pulmonar.
- Complicaciones gastrointestinales.
- Misceláneas (aspiración, complicaciones de la traqueotomía).

Condiciones especiales

Las condiciones especiales del asma potencialmente fatal son:

- Asma y embarazo (puntos claves):
  - Generalmente las mujeres embarazadas con asma tienen un embarazo normal.
  - Las mujeres embarazadas con control total de la enfermedad asmática deben ser inmunizadas con vacunación de la influenza en el tercer trimestre del embarazo.
  - El control de la enfermedad debe lograrse desde la planificación del embarazo, preferiblemente antes de la concepción. Deben administrarse las menores dosis de medicamentos que garanticen una adecuada oxigenación materna y, si durante el transcurso del embarazo mejoran los síntomas, disminuir dicha dosis.
  - Se ha visto que la presencia de síntomas en mujeres asmáticas es variable durante el embarazo. Un tercio de las pacientes puede empeorar, un tercio puede mejorar y un tercio puede mantenerse igual. Los síntomas del asma mejoran durante las últimas cuatro semanas, siendo sus principales causas la broncodilatación mediada por la progesterona, la disminución de los niveles plasmáticos de histamina, una mayor respuesta a los agonistas β_2 mediada por la progesterona, una mejor respuesta al cortisol y la broncodilatación mediada por prostaglandinas E. Entre los factores que empeoran el asma en las gestantes tenemos una menor capacidad residual funcional y el agonismo competitivo entre la progesterona y el cortisol a nivel de los receptores de cortisol en el pulmón.
  - El asma no controlada en el embarazo puede estar relacionada con complicaciones maternas (preeclampsia) y fetales (parto pretérmino, bajo peso al nacer).
  - La crisis asmática en la embarazada es una urgencia; por lo tanto, es crucial su ingreso en unidades de atención al paciente grave y el tratamiento enérgico.
  - No se ha demostrado relación entre malformaciones congénitas mayores o efectos adversos perinatales con el uso de glucocorticoides inhalados (CEI) y uso de β_2. No se recomienda el uso de epinefrina en el primer trimestre de la gestación por el riesgo de malformaciones congénitas.
  - La relación entre el labio leporino o paladar hendido y el uso de corticoesteroides inhalados es dudosa. Se recomienda su uso en las crisis de asma o asma grave si se tiene en cuenta que es mayor el beneficio que el daño que producen, tanto para la madre como para el feto. El de elección es la prednisolona que se metaboliza en la placenta; solo el 10 % del fármaco activo llega a la circulación fetal. La metilprednisolona puede ser una alternativa.
  - No se ha encontrado una relación entre la aparición de malformaciones congénitas y el uso de teofilina. Se sabe que puede atravesar la placenta y provocar palpitaciones y temblor en el recién nacido.
  - Es vital el monitoreo del embarazo en pacientes con asma grave o moderada.
  - Debe existir un conocimiento y educación sanitaria en las mujeres embarazadas para evitar complicaciones maternas y fetales.
- Asma exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE):
  - Se observa en el 7 % de los pacientes asmáticos y en el 15 % de asma grave.
  - Se debe a una inhibición en la producción de prostaglandinas E_2 (PgE_2) por la ciclooxigenasa 2 (COX_2). Esta PgE_2 juega un papel fundamental en las células cebadas al inhibir la enzima 5-lipoxigenasa. Si disminuyen las

concentraciones de prostaglandinas E_2, disminuye el control sobre la 5-lipoxigenasa y aumenta la producción de leucotrienos, algunos de los cuales provocan broncoconstricción y estimulan la respuesta inflamatoria.
- Tétrada clínica: rinosinusitis crónica eosinofílica.
- Poliposis nasosinusal agresiva y recurrente.
- Asma grave-moderada.
- Intolerancia a aspirina y antiinflamatorios no esteroideos.
- Las crisis aparecen en las primeras 3 h luego de haber ingerido la aspirina.
- Edad de presentación entre 30-40 años.
- Necesidad del uso de esteroides inhalados y sistémicos para control de las crisis.
- Tienen buena respuesta al tratamiento con antagonistas de los leucotrienos (montelukast, zileuton).
- Algunos pacientes presentan alergia al succinato de los corticoesteroides y mejoran con dexametasona.
- La desensibilización mejora las crisis y condiciones generales del paciente. En aquellos casos que requieren de aspirina (pacientes con enfermedades cardiovasculares), tratar de disminuir la dosis de ser posible.
- El acetaminofén tiene poco efecto sobre la COX (inhibidores de la ciclooxigenasa). Los pacientes con asma inducida por antiinflamatorios no esteroideos pueden tolerar dosis de 500 mg y 1 g de acetaminofén sin la aparición del cuadro asmático. En caso de que este se presente, la intensidad del mismo es menor en comparación con otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Eosinofília en sangre >0,5 x 10^9 células/L.

– Asma inducida por ejercicios:
  - Este tipo de asma parece estar relacionada con la deshidratación de la vía aérea durante el ejercicio. La misma constituye un estímulo para la liberación de histamina, leucotrienos y otros mediadores que modulan la respuesta inflamatoria en la vía aérea. Otro factor que puede estar involucrado en la patogenia es un fenómeno de disregulación autonómica que se incrementa proporcionalmente a la intensidad y la duración del ejercicio físico. Aquellos pacientes con predominio del tono parasimpático (bradicárdicos) pueden presentar cuadros de inflamación y obstrucción de la vía aérea con mayor facilidad.
  - Cuadro clínico: Aparece entre 3-8 min luego de haber practicado algún tipo de ejercicio y alcanza un pico máximo a los 15 min. Se caracteriza por la presencia de tos, disnea y sibilancias, que pueden ser durante y después del ejercicio, periodo refractario de 2-3 h.
  - Diagnóstico: Caída del FEV_1 >10 % del basal a los 30 min de comenzar el ejercicio físico.
  - Tratamiento: Calentamiento previo al ejercicio, uso de mascarillas con humidificadores de aire y evitar los alérgenos ambientales. Se recomienda el uso de salbutamol o esteroides inhalados antes del ejercicio, ajustar el tratamiento de mantenimiento del asma.

– Asma perimenstrual:
  - Afecta a cerca del 40 % de las mujeres asmáticas en edad fértil.
  - Se debe a las fluctuaciones en las concentraciones de estrógeno y progesterona. El primero provoca disminución de la degranulación de eosinófilos y disminución de la activación de leucotrienos, mientras que la segunda tiene un efecto broncodilatador y antinflamatorio.
  - El control de las crisis se logra con la administración de agonistas β_2 de acción prolongada, antagonistas de leucotrienos y anticonceptivos orales.

Bibliografía

Althoff, M. D., Holguin, F., Yang, F., Grunwald, G. K., Moss, M., Vandivier, R. W. et al. (2020). Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. American journal of respiratory and critical care medicine, 202(11), 1520–1530. Recuperado de: https://doi.org/10.1164/rccm.201910-2021OC

Álvarez-Gutiérrez, F. J., Blanco-Aparicio, M., Plaza, V., Cisneros, C., García-Rivero, J. L., Padilla, A., et al. (2020). Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. Open Respiratory Archives, 2(3), 158–174. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.005

Cáceres, E., y Varón, F. A. Ventilación mecánica no invasiva en crisis asmática. Rev Colombiana Neumol. 2015, 27(3), 266-71. Recuperado de: https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/view/86/82

Global Initiative for Asthma. (2019) Global strategy for sthma management and prevention, 2019. Recuperado de: https://ginasthma.org/gina-reports/

Larenas-Linnemann, D., Salas-Hernández, J., Vázquez-García, J. C., Ortiz-Aldana, I., Fernández-Vega, M., Del Río-Navarro, B. E., et al. (2017). Guía mexicana del asma: GUIMA 2017 [Mexican Asthma Guidelines: GUIMA 2017]. Rev Alergia Mex (Tecamachalco, Puebla, México), 64 Suppl 1, s11–s128. Recuperado de: https://doi.org/10.29262/ram.v64i0.272

Le Conte, P., Terzi, N., Viglino, D., Mortamet, G., Abroug, F., Carteaux, G., et al. (2019). Management of severe asthma exacerbation: guidelines from the Société Française de Médecine d'Urgence, the Société de Réanimation de Langue Française and the French Group for Pediatric Intensive Care and Emergencies. Ann Intensive Care, 9(1), 115. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s13613-019-0584-x

Leatherman, J. W., McArthur, C., Shapiro R. S. (2004). Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. Critical Care Medicine, 32, 1542–1545.

Leatherman, J. W., McArthur, C., y Shapiro, R. S. (2004). Effect of prolongation of expiratory time on dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients with severe asthma. Critical care medicine, 32(7), 1542–1545. Recuperado de: https://experts.umn.edu/en/publications/effect-of-prolongation-of-expiratory-time-on-dynamic-hyperinflati

Madison, J. M., Irwin R. S. (2018) Acute exacerbation of asthma En: Irwin R. S., Lilly C. M, Mayo P. H., Rippe, J. M. Intensive Care Medicine. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, pp.1568-80.

Nowak, R. M., y Tokarski, G. F. (2018) Asthma, En: Walls R M, Hockberger R. S., Gausche-Hill, M. Rosen´s Emergency Medicine. 9th ed. Philadlephia: Elsevier, pp.833-47.

Oliveira, M. J., Vieira, M., Coutinho, D., Ladeira, I., Pascoal, I., Ferreira, J., et al. (2019). Severe asthma in obese patients: Improvement of lung function after treatment with omalizumab. Pulmonology, 25(1), 15–20. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.01.005

Olmos, M., Varela, D., y Klein, F. (2019). Enfoque actual de la analgesia, sedación y el delirium en Cuidados Críticos. Revista Médica Clínica Las Condes, 30(2), 126-39.

RodriguezRoisin, R., Ferrer A. (2013). Efect of mechanical ventilation on gas exchange. En: Tobin, M. J (Eds) Principles and practice of mechanical ventilation. 3rd Ed. Chicago: McGrawHill, pp.851–867. Recuperado de: https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=520&sectionid=41692280

Thomson, N. C., y Chaudhuri, R. (2012). Omalizumab: clinical use for the management of asthma. Clinical medicine insights. Circ, Resp Pulm Med, 6, 27–40. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382304/ https://doi.org/10.4137/CCRPM.S7793

Villarejo, F., Blasco, M. (2010) Ventilación en el paciente con obstrucción al flujo aéreo, En Chiappero GR, y Villarejo F. Ventilación mecánica. 2ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, pp: 273-90.

Wankhede, U., y Wadate, A. (2016) Bronchial Asthma in pregnancy, En: Gandhi A, Malhotra N, Malhotra J, Gupta N, Malhotra Bora N. Principles of critical care in obstetrics. V. 2. Nueva Delhi: Springer, pp.5-7.

Capítulo 3

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Imilsys La O Herrera / Humberto Cívico Quintero

El primer intento de definición y categorización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se remonta a 1958, aunque históricamente se habían utilizado los términos bronquitis crónica o enfisema para designar una serie de procesos que se caracterizaban por expectoración o dificultad respiratoria crónica. En una reunión internacional, celebrada en 1958 y auspiciada por los laboratorios Ciba, es la primera vez que se ordenan y clasifican algunos conceptos y terminologías sobre lo que se denomina a partir de ese momento enfermedad pulmonar obstructiva persistente o irreversible. En 1962, la American Thoracic Society (ATS) propuso el término **obstrucción crónica de vías aéreas** y en 1965 se publicó definitivamente la clasificación propuesta por el Medical Research Council de Londres. En 1975, bajo el auspicio de la American Thoracic Society y el American College of Chest Physicians, surge el acrónimo EPOC como una enfermedad de etiología incierta caracterizada por persistente enlentecimiento al flujo aéreo durante la espiración forzada. En 1987 se acepta de forma general el concepto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En los últimos años, fruto de nuevos conocimientos en el campo de la etiología y la patogenia de la enfermedad, se han ido proponiendo y aceptando diferentes definiciones de esta enfermedad. Uno de estos aspectos patogénicos se introdujo desde 2004 en el documento de consenso elaborado conjuntamente por la ATS y la European Respiratory Society (ERS) y explica que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se acompaña de consecuencias sistémicas significativas; es decir, que los fenómenos inflamatorios que se producen no solo afectan al árbol bronquial y parénquima pulmonar, sino que también conllevan una afectación sistémica asociada a la enfermedad.

En las actuales guías de buena práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en sus últimas ediciones, se hace referencia a los síntomas persistentes siendo estos la disnea, la tos y la expectoración.

Así, la Estrategia global para diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, 2016), guía de práctica clínica, la define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada por alteraciones a nivel de la vía aérea y alveolar, producidas por una exposición significativa a partículas nocivas o gases.

En la "Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica" (GesEPOC, 2017) se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco.

Se hace referencia a que la limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea y, por lo general, es progresiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica suele presentarse con otros síntomas respiratorios como la tos crónica acompañada o no de expectoración. También menciona la historia de exposición a otros agentes tóxicos inhalados en el hogar o en el lugar de trabajo, aunque con menor frecuencia, como factores de riesgo en nuestro medio.

Así, la Guía de práctica clínica latinoamericana de EPOC (ALAT, 2019) basada en la evidencia, plantea que:

> (...) la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad de alta prevalencia, prevenible y tratable que se caracteriza por una limitación crónica persistente al flujo de aire, de presentación clínica y evolución heterogéneas, producida principalmente por la exposición al humo del tabaco, ocupacional y al humo del combustible de biomasa.

Epidemiología

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un problema de salud pública de primer orden, una causa mayor de morbilidad y mortalidad con un impacto socioeconómico importante. En la actualidad es la tercera causa de muerte a nivel mundial; además, se ha postulado que es la única enfermedad crónica cuya morbimortalidad mantiene un incremento sostenido. Sin embargo, estudios recientes indican que las tasas de mortalidad han aumentado a un ritmo más lento o inclusive disminuido sobre todo en los hombres. Datos provenientes de estudios epidemiológicos de diferentes regiones permiten estimar la prevalencia global de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 10 %. Un análisis sobre los datos de estudios poblacionales nacionales e internacionales de prevalencia de la enfermedad mostró que, a pesar de la variabilidad en la prevalencia, el bajo uso de la espirometría y el subdiagnóstico son universalmente altos.

Cuatro estudios epidemiológicos, el Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), la Prevalencia de EPOC en Colombia (PREPOCOL), la Prevalencia de EPOC en Perú (CRONICAS) y la Prevalencia de EPOC en Argentina (EPOC.AR) han proporcionado información sobre la prevalencia de la enfermedad en Latinoamérica. PLATINO es un estudio sobre prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en individuos ≥40 años, realizado en cinco ciudades de Latinoamérica como Ciudad de México (México), San Pablo (Brasil), Montevideo (Uruguay), Santiago de Chile (Chile) y Caracas (Venezuela). PREPOCOL evaluó la prevalencia en cinco ciudades de Colombia. EPOC.AR determina la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y rasgos clínicos relevantes en Argentina mediante una muestra representativa aleatoria de seis conglomerados urbanos como son La Plata, Rosario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Zona Norte del Gran Buenos Aires, Córdoba y Mendoza. El estudio CRONICAS fue realizado en Perú en centros urbanos, semiurbanos y rurales. Utilizando como criterio diagnóstico la relación entre volumen espiratorio forzado en 1 s y capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) <0,70 posbroncodilatadora, la prevalencia global de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en PLATINO es 14,3 % (desde 7,8 % en Ciudad de México a 19,7 % en Montevideo). PREPOCOL reporta una prevalencia en Colombia de 8,9 % (desde 6,2 % en Barranquilla a 13,5 % en Medellín). EPOC.AR en Argentina reporta 14,5 % y CRONICAS 6,2 % en diferentes poblaciones rurales y urbanas en Perú (desde 3,6 % en Tumbes semiurbanos a 9,9 % en Puno rural).

En Cuba en el año 2018 ocurrieron 4079 defunciones por enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores.

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son:

- El consumo de tabaco, exposición al combustible de biomasa, polvos y gases ocupacionales.
- Factores relacionados al crecimiento y desarrollo pulmonar.
- La prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres está en aumento.
- La tuberculosis (TB) es un factor de riesgo para la obstrucción al flujo de aire. Existen diferentes factores genéticos en particular la deficiencia de α-1 antitripsina (DAAT) que probablemente

influyan en la variación de la función pulmonar especialmente en sujetos no fumadores.
- Los datos sobre prevalencia en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son escasos.

Anatomía patológica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica está caracterizada por una limitación permanente al flujo aéreo. La causa fundamental puede asentar tanto en la vía aérea, por aumento de la resistencia al flujo aéreo, como en el parénquima pulmonar, por pérdida de retracción elástica o destrucción del parénquima.

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se produce un proceso inflamatorio crónico que afecta a las vías aéreas, al parénquima pulmonar y a las arterias pulmonares. El infiltrado inflamatorio característico de esta enfermedad está constituido principalmente por macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+). Se acompaña de cambios estructurales en las vías aéreas de gran calibre (bronquitis crónica), de pequeño calibre (bronquiolitis) y en el parénquima pulmonar (enfisema).

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los cambios de las vías aéreas de gran calibre consisten en la hipertrofia de las glándulas de la submucosa, la hiperplasia de las células caliciformes y la metaplasia escamosa.

En las vías respiratorias de pequeño calibre, definidas como las vías sin cartílago y con un diámetro interno menor de 2 mm, son los sitios donde se incrementa más la resistencia de las vías respiratorias en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los cambios que predisponen al estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas incluyen hiperplasia de células caliciformes, hipertrofia del músculo liso, exceso de moco, edema e infiltración celular inflamatoria. La fibrosis subepitelial con deposición de colágeno en las vías respiratorias pequeñas parece ser el factor más crítico en su estrechamiento.

La bronquiolitis respiratoria puede ser de particular importancia, ya que las células inflamatorias mononucleares pueden causar la destrucción proteolítica de las fibras elásticas en los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares. El estrechamiento resultante de estas estructuras parece estar involucrado en la obstrucción temprana del flujo de aire en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además, la permeabilidad de la vía aérea pequeña se mantiene gracias al parénquima pulmonar circundante que proporciona tracción radial en los bronquiolos en los puntos donde se unen los septos alveolares. La pérdida de las conexiones bronquiolares y alveolares debido a la destrucción de la matriz extracelular también causa distorsión y disminución de la luz de las vías respiratorias en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los pacientes con esta enfermedad o fumadores pueden presentar una destrucción parenquimatosa conocida como enfisema. Se define al enfisema pulmonar como la condición caracterizada por el agrandamiento permanente y anormal de los espacios aéreos respiratorios distales a los bronquiolos terminales, acompañado de destrucción del parénquima pulmonar sin fibrosis obvia.

El enfisema se ha clasificado en cuatro tipos, dependiendo de cómo se halle implicado el acino:
- Enfisema acinar proximal (o centroacinar): Cuando los bronquiolos respiratorios y los ductos alveolares están involucrados.
- Enfisema panacinar: Cuando todo el acino está involucrado uniformemente.
- Enfisema acinar distal: Cuando los sacos alveolares y los ductos están predominantemente afectados.
- Enfisema irregular: Cuando el acino se encuentra irregularmente implicado.
- El enfisema centroacinar (ECA) ocurre prácticamente solo en fumadores y es probable que represente más de la mitad de los enfisemas diagnosticados en estos pacientes. En el examen macroscópico del pulmón la característica más distintiva es la notable irregularidad de los lóbulos implicados e incluso de los segmentos del

mismo lóbulo. Las zonas más afectadas son el lóbulo superior, particularmente los segmentos posterior y apical, y el segmento superior del lóbulo inferior.

En el enfisema panacinar (EPA), también denominado enfisema panlobulillar, el acino está involucrado de forma más o menos uniforme, de modo que tanto los ductos como los sacos alveolares aumentan de tamaño y evidencian destrucción de sus paredes.

En general, todos los autores están de acuerdo en que el enfisema es la asociación anatómica más importante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sin embargo, no es el único responsable del cuadro clínico ni funcional de los pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo.

La acción del humo del tabaco sobre las células epiteliales y los macrófagos alveolares provoca la liberación de citocinas proinflamatorias y atrae células circulantes (neutrófilos, monocitos y linfocitos) hacia el pulmón, desencadenando un proceso inflamatorio crónico persistente en el tiempo. Un gran número de citocinas están involucradas. Las células epiteliales liberan factor de necrosis tumoral α (TNF-α), IL-1β, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), leucotrieno B4 e interleucina 8 (IL-8). Los macrófagos también liberan diferentes quimiocinas tales como CCL2, CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10 y CXCL11. Además de estos mecanismos, se generan en respuesta al estrés oxidativo de enzimas proteolíticas (metaloproteinasas MMP-2, MMP-9, MMP-12 y catepsinas) que contribuyen al daño pulmonar.

En algunos pacientes con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los eosinófilos pueden jugar un rol importante en la inflamación crónica. Si bien este mecanismo inflamatorio ha sido fundamentalmente asociado con asma, se calcula que, hasta en un tercio de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, puede tener eosinofilia en el esputo dependiendo del umbral que se establezca. La inflamación eosinofílica ha sido relacionada con un incremento en la frecuencia de exacerbaciones y un deterioro de la función pulmonar. No está establecido el mecanismo exacto a través del cual se producen estos efectos. También ha sido descrita la presencia de eosinofilia en esputo durante las exacerbaciones y se la ha relacionado con las infecciones virales. Se ha propuesto el uso de la eosinofilia en sangre periférica como biomarcador para la predicción de las exacerbaciones y la utilidad del uso de corticoides inhalados (CIS) en la prevención de las mismas. En relación con enfisema pulmonar, el envejecimiento acelerado, la autoinmunidad y los cambios epigenéticos en la expresión de diversas enzimas potencian el desbalance proteasas-antiproteasas generado por la inflamación, aumentando la destrucción de las paredes alveolares.

Independientemente de cuál sea el mecanismo patogénico, el sitio principal de afectación son los bronquios de diámetro menor a 2 mm y el esqueleto elástico de los pulmones. La infiltración inflamatoria de la vía aérea, la hipersecreción mucosa y la remodelación de la pared bronquial contribuyen a la obstrucción de la vía aérea. El daño de estas estructuras es precoz en la evolución de la enfermedad y lleva a todas las alteraciones funcionales respiratorias y sus manifestaciones clínicas. La obstrucción de la vía aérea tiene componentes reversibles e irreversibles. La inflamación daña el epitelio respiratorio y estimula las fibras nerviosas expuestas (fibras sensitivas C, receptores de adaptación rápida), liberando neurocininas.

Este mecanismo aumenta la estimulación aferente vagal y como consecuencia la respuesta eferente con broncoconstricción por aumento del tono broncomotor. Este es el principal componente reversible de la obstrucción al flujo de aire y puede ser manipulado farmacológicamente. Los mecanismos vagales, reflejos también, aumentan la secreción mucosa contribuyendo a la obstrucción bronquial. Tanto la respuesta constrictora del músculo liso como la hipersecreción bronquial están reguladas por los receptores muscarínicos M3.

La estimulación de receptores muscarínicos actúa en forma sinérgica con el factor de crecimiento epitelial (EGF, siglas en inglés) en la activación de células mucosecretantes. A través de este mecanismo la secreción aumentada de acetilcolina puede intervenir en la hipertrofia e hiperplasia de células caliciformes y glándulas submucosas, contribuyendo a la remodelación de las paredes bronquiales. Estos cambios estructurales son permanentes y difíciles de modificar.

El resultado final de la inflamación crónica y demás mecanismos es el engrosamiento de la pared bronquial con disminución del calibre, la destrucción alveolar con agrandamiento de los espacios aéreos y la pérdida de los anclajes bronquiales. Las consecuencias funcionales son obstrucción al flujo de aire, colapso espiratorio del árbol bronquial y pérdida del retroceso elástico.

Simultáneamente con las alteraciones respiratorias y por diversos mecanismos se activan manifestaciones sistémicas que provocan efectos extrapulmonares. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen evidencias de inflamación sistémica con aumento en sangre de citoquinas (IL-8, IL-6, factor de necrosis tumoral α, IL-1β), quimoquinas (CXCL8), proteínas de fase aguda (proteína C-reactiva), neutrófilos, monocitos y linfocitos (102-104). No está bien establecida la relación entre estos cambios y los efectos extrapulmonares. La inflamación es un mecanismo activo y progresivo, con picos de aumento durante las exacerbaciones. La desactivación de este mecanismo es más difícil a medida que la enfermedad progresa y se establece el daño estructural. El efecto de dejar de fumar es más positivo en las etapas tempranas de la enfermedad.

Diagnóstico

Habitualmente, el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es o fue fumador durante un tiempo prolongado. La intensidad de la exposición al tabaco debe ser cuantificada por el índice de paquetes/año. En los casos de tener esta enfermedad por inhalación de combustión de biomasa, en ambientes cerrados, se debe recoger el tiempo de exposición de al menos 10 h al día.

Cuadro clínico

En la primera consulta el paciente es interrogado y examinado, definiéndose los siguientes aspectos: fumador o exfumador; riesgo laboral, comorbilidad y escala de disnea. En todo adulto de 40 años o más con historia de exposición a estos factores, con o sin síntomas respiratorios, se debe considerar el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y solicitar una espirometría con broncodilatador confirmatoria. La presencia de limitación al flujo de aire posbroncodilatador confirma el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los aspectos principales a precisar son duración, intensidad y continuidad de la exposición. Con estos se calculan los índices de paquetes/año para el humo de tabaco (número promedio de cigarrillos fumados al día multiplicado por el número de años que fumó o ha fumado el paciente dividido por 20), el de horas-año para humo de leña (número promedio de horas al día cocinando con fogón de leña multiplicado por el número de años que cocinó con leña) o el número de años usando leña como combustible para cocinar. Un sujeto de 40 años o más y fumador de ≥10 paquete/año o expuesto a humo de leña por más de 200 h/año o 10 años tiene riesgo elevado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Síntomas y signos

Los síntomas más frecuentes de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son:

- Disnea y sus grados (es progresiva a lo largo de la evolución de la enfermedad):
  - Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso.
  - Grado 1: Disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada
  - Grado 2: Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o

tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
  - Grado 3: Tener que parar a descansar al andar unos 100 m o a pocos minutos de andar en llano.
  - Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.[2]
- La tos es, generalmente, uno de los síntomas que aparece de manera más precoz. Puede ser productiva o seca. Se caracteriza por ser crónica, persistente o episódica; de predominio matutino y frecuentemente productiva con expectoración mucosa.
- Expectoración: Si su presencia es importante y persistente, es un criterio que define la presencia de bronquitis crónica (al menos, 3 meses de expectoración en los últimos 2 años). Las características de las secreciones pueden ser variadas como blanquecina, mucoide, purulentas, herrumbrosas o con restos de sangre.

Evaluación de los signos

Los signos posibles que se han de detectar en el examen físico son poco expresivos en la enfermedad leve o moderada; pero, habitualmente, sí están presentes en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave:

- En las fases iniciales de la enfermedad la presencia e intensidad de los signos clínicos (cianosis, respiración con labios fruncidos, uso de músculos accesorios, tiempo espiratorio prolongado, tórax en tonel y limitación para la expansibilidad del tórax) se asocian generalmente con mayor obstrucción e hiperinflación pulmonar.
- Presencia de estertores roncos y sibilantes. Estos síntomas pueden mostrar una variabilidad significativa a lo largo del día e incluso la semana y suelen ser más importantes por la mañana y por la noche.

Otras características de la enfermedad grave son:

- La presencia de edema en extremidades inferiores sugiere la posibilidad de compromiso del ventrículo derecho por hipertensión pulmonar (cor pulmonale).
- La fatiga, la pérdida peso y la anorexia son frecuentes en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave y muy grave.

Exámenes complementarios

Entre las pruebas complementarias destinadas a valorar la afectación de esta enfermedad se encuentra la espirometría posbroncodilatador. Para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es imprescindible realizar una espirometría que permita confirmar la presencia de limitación al flujo de aire. Esta se establece por una relación entre volumen espiratorio forzado en 1 s y capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) <0,70 posbroncodilatadora.

Este criterio, por su fácil aplicabilidad, es el parámetro de elección para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, puede subdiagnosticar la presencia de limitación al flujo de aire en jóvenes con factores de riesgo y sobrediagnosticarla en personas mayores de 65 años sin factores de riesgo. Por esta razón se han propuesto criterios alternativos como la relación entre volumen espiratorio forzado en 1 s y capacidad vital forzada posbroncodilatadora por debajo del LIN (<P_5) o la relación entre volumen espiratorio forzado en 1 s y 6 s (FEV_1/FEV_6) <0,70 posbroncodilatadora. Recomendamos la primera relación mostrada como criterio diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ser de fácil aplicación y no requerir el uso de valores de referencia que difieren de una población a otra.

Una vez establecido el diagnóstico de esta enfermedad, la espirometría permite determinar el grado de limitación al flujo aéreo según el valor del volumen espiratorio forzado en 1 s. Puntos de corte arbitrarios permiten clasificar a los pacientes en cuatro grados, como se muestra en la tabla 3.1.

[2] Se considera que un valor de la escala mMRC > o = 2 separa a los pacientes "muy disneicos" de los "menos disneicos".

Tabla 3.1. Clasificación de EPOC (FEV_1/FVC <0,7)

Nivel de gravedad	FEV_1 pos-BD (%)
EPOC leve	≥80 %
EPOC moderada	≥50 y <80 %
EPOC severa	≥30 y <50 %
EPOC muy severa	<30 %

Leyenda: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, BD: broncodilatador, FEV_1: volumen espiratorio forzado en 1 s, FVC: capacidad vital forzada.

Se recomienda realizar las pruebas siguientes:

- Rayos X de tórax anteroposterior: No es una prueba para realizar el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero sí una herramienta útil para el diagnóstico de otras enfermedades respiratorias que se incluyen en el diagnóstico diferencial. Sugiere presencia de enfisema (hiperinsuflación, hiperclaridad retroesternal, atenuación vascular o aplanamiento diafragmático) o ayudar a valorar complicaciones de la enfermedad, así como realizar el diagnóstico de neumonía durante una exacerbación de la enfermedad.
- Tomografía axial computarizada (TAC) de pulmón: Permite identificar de una forma no invasiva alteraciones estructurales inherentes a la propia enfermedad, así como diagnosticar comorbilidades asociadas.
- Hemoglobina y hematocrito: Para descartar policitemia asociada a hipoxemia.
- Determinación de las concentraciones de α-1-antitripsina sérica, sobre todo en los casos con fenotipo enfisema.
- Pulsioximetría: Sirve como herramienta de cribado de hipoxemia porque permite identificar aquellos pacientes que puedan necesitar oxigenoterapia.
- La gasometría arterial basal (prueba de referencia para el diagnóstico de insuficiencia respiratoria, su grado, su tipo (hipoxémica y hipercápnica) y su tiempo de instauración (aguda, crónica o crónica agudizada).
- Test de la marcha de 6 min (para medir capacidad de ejercicio y actividad física).
- Electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma (buscando signos de hipertensión pulmonar, cor pulmonare como complicación de la enfermedad).
- Esputos seriados BAAR (bacilo ácido alcohol resistente), bacteriológico y citológico.
- Ultrasonido de hemiabdomen superior (para evaluar movilidad diafragmática).
- Biomarcadores en sangre: Diferentes compuestos biológicos, especialmente marcadores de inflamación y de actividad proteolítica, han sido estudiados. El incremento de la proteína C-reactiva, el fibrinógeno o el recuento de leucocitos se asocia con desenlaces clínicos significativos tales como el aumento de exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad. Los resultados con las interleuquinas IL-6 e IL-8 han sido menos consistentes. Los marcadores de recambio del colágeno se han asociado con mala función pulmonar y mayor mortalidad, por lo cual son un área de interés en desarrollo. En general, la mayor parte de estos biomarcadores se incrementan en las exacerbaciones. A pesar de ser un campo de interés y conocimiento creciente, ante la falta de evidencia más clara y robusta no se recomienda el uso rutinario de biomarcadores sanguíneos en la evaluación y seguimiento en todos los pacientes.
- Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO): La disminución de esta capacidad se correlaciona con la gravedad del enfisema medida con tomografía computarizada de tórax de alta resolución. Su medición puede ser útil para el diagnóstico diferencial con asma. Algunos estudios han mostrado que, a diferencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de tabaco, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica por humo de leña, la capacidad de difusión de monóxido de carbono es mayor y la relación de esta con el volumen alveolar (DLCO/VA) es normal o levemente reducida. Esto es el resultado de la menor extensión de enfisema y el mayor compromiso de la vía

aérea que caracteriza a los pacientes por humo de leña.

Diagnóstico diferencial

Es importante hacer una valoración global del paciente y tener en cuenta otros diagnósticos que pueden manifestarse con síntomas similares, como el asma, la insuficiencia cardiaca congestiva, las bronquiectasias, la enfermedad intersticial pulmonar difusa, entre otras. Las pruebas complementarias que se comentan más adelante ayudarán a confirmar la presencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, descartar diagnósticos alternativos e identificar comorbilidades asociadas (tabla 3.2).

Tabla 3.2. Diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Diagnóstico	Características
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Inicio a una edad media de la vida. Síntomas levemente progresivos. Antecedentes de tabaquismo o exposición a otros tipos de humos
Asma	Inicio en etapa temprana de la vida (a menudo en la infancia). Los síntomas varían ampliamente de un día a otro. Los síntomas empeoran por la noche/primera hora de la mañana. También hay alergias, rinitis y eccema. Antecedentes familiares de asma. Coexistencia de obesidad
Insuficiencia cardiaca congestiva	La radiografía de tórax muestra dilatación cardiaca, edema pulmonar. Las pruebas de la función pulmonar indican una restricción de volumen y no una limitación del flujo aéreo
Bronquiectasias	Volúmenes elevados de esputo purulento. Se asocia con frecuencia a infección bacteriana. La radiografía/ tomografía computarizada de tórax muestra dilatación bronquial, engrosamiento de la pared bronquial
Tuberculosis	Inicio a cualquier edad. La radiografía de tórax muestra un infiltrado pulmonar. Confirmación microbiológica. Prevalencia local elevada de tuberculosis
Bronquiolitis obliterante	Inicio a una edad más temprana, no fumadores. Puede haber antecedentes de artritis reumatoide o de exposición aguda a humos. Se observa después de trasplante de pulmón o de médula ósea. La tomografía computarizada a la espiración muestra áreas hipodensas
Panbronquiolitis difusa	Se observa predominantemente en pacientes de origen asiático. La mayor parte de ellos son varones y no fumadores. Casi todos tienen sinusitis crónica. La radiografía y la tomografía computarizada de alta resolución del tórax muestran opacidades nodulares centrolobulillares pequeñas y difusas, así como hiperinsuflación

Nivel de riesgo

Para determinar la probabilidad de que el paciente pueda presentar exacerbaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad se recomienda evaluar:

- Índice de masa corporal (IMC= peso [kg]/talla $[m]^2$): En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los valores del índice de masa corporal >20 kg/m^2 se asocian con mayor mortalidad. Además, un índice de masa corporal >20 kg/m^2 o <30 kg/m^2 se asocia con peor calidad de vida,

mayor disnea, menor distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 min (C6M) y mayor expresión clínica de las comorbilidades.

- Frecuencia y gravedad de las exacerbaciones y hospitalizaciones por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el año anterior: Aunque se requiere mayor precisión en la definición de las exacerbaciones, la mayor frecuencia y gravedad de estas y hospitalizaciones relacionadas se asocia con peor calidad de vida, altos costos sanitarios y mayor mortalidad. Su registro es parte esencial de la estratificación de la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Identificación de comorbilidades, su impacto clínico y pronóstico (índice EPOC COTE): Las comorbilidades son frecuentes en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tienen un impacto negativo en síntomas, calidad de vida, mortalidad y costos de atención.
- Gravedad de la disnea: Para su cuantificación se recomienda la escala modificada del Medical Research Council (mMRC) que es autoadministrada y se correlaciona bien con la mortalidad, los cambios en el tiempo y otras variables clínicas y funcionales.
- Prueba de evaluación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (CAT): El COPD Assessment Test es una medida unidimensional de deterioro del estado de salud en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y contiene ocho elementos. La puntuación varía de 0-40, se correlaciona bien con el cuestionario de Saint George's (SGRQ).
- Prueba de marcha o caminata de 6 min (PM6M o C6M): Esta prueba mide la distancia en metros recorrida por el paciente en ese periodo de tiempo. Refleja la capacidad funcional del paciente y se correlaciona con la calidad de vida y la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se recomienda esta prueba para evaluar la tolerancia al esfuerzo, determinar el índice BODE, medir el efecto del entrenamiento en los programas de rehabilitación pulmonar y otras intervenciones terapéuticas
- Índice BODE (body mass index, air flow obstruction, dysnea and exercise capacity index in copd, según sus siglas en inglés): Este índice se desarrolló como respuesta al interés de encontrar un modelo multidimensional para predecir con mayor certeza la mortalidad en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Es un índice que utiliza variables con gran poder pronóstico, de fácil medición, no invasivas y bajo costo (disnea mMRC, volumen espiratorio forzado en 1 s, índice de masa corporal y prueba de marcha de los 6 min). Su puntuación oscila entre 0 (mejor pronóstico) y 10 (peor pronóstico). El incremento en una unidad de su puntuación aumenta la mortalidad por cualquier causa o respiratoria en 34 y 62 %, respectivamente. El índice BODE se correlaciona bien con calidad de vida, cuestionarios clínicos, variables funcionales y otros índices multidimensionales por lo cual se ha planteado su uso, no solo para la determinación del pronóstico sino para el seguimiento y la evaluación del resultado de algunas intervenciones como la rehabilitación (tablas 3.3 y 3.4).

Tabla 3.3. Índice BODE (body mass index, air flow obstruction, dysnea and exercise capacity index in copd)

Marcadores		**Puntuación**			
0		1	2	3	
B	IMC	>21	≤21	---	---
O	FEV_1 (%)	≥65	50-64	36-49	≤35

Tabla 3.3. (cont.)

Marcadores 0		Puntuación			
		1	2	3	
D	Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
E	6 MM (m)	≥350	250-349	150-249	≤149

Leyenda: IMC: índice de masa corporal, FEV_1: volumen espiratorio forzado en 1 s, MRC: escala modificada del Medical Research Council, 6 MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 min (marcha).

Tabla 3.4. Estratificación de riesgo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

	Riesgo bajo (debe cumplir todos los criterios)	Riesgo alto (debe cumplir al menos un criterio)
Grado de obstrucción por FEV_1	>50 %	<50 %
Disnea por mMRC	0-2	>2 si no ha recibido tratamiento, >2 si está con tratamiento
Exacerbaciones en el último año	0-1 sin ingreso hospitalario	>2 ambulatorios o 1 con ingreso

Leyenda: FEV_1: volumen espiratorio forzado en 1 s, mMRC: escala modificada del Medical Research Council.

En el caso del documento GOLD (estrategia global para diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructica crónica), los niveles de riesgo son cuatro: A, B, C y D. El nivel de riesgo va a estar determinado por el impacto de los síntomas, expresado por mMRC, por la puntuación en el cuestionario CAT y por el número de exacerbaciones en el último año, utilizando los mismos puntos de corte que en la GesEPOC (fig. 3.1).

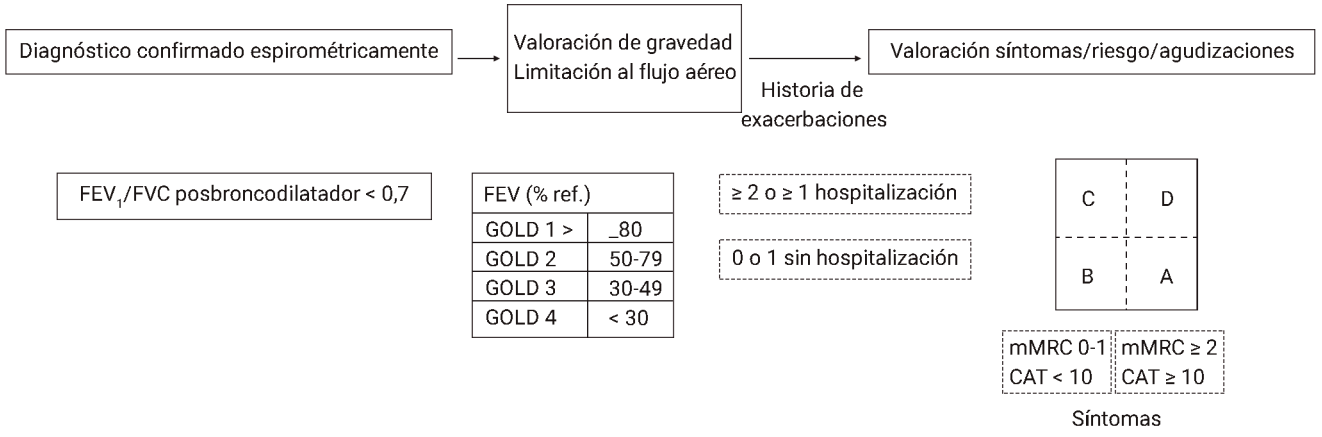

Fig. 3.1. Esquema de la nueva valoración ABCD propuesta.

Leyenda: FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 s, FVC: capacidad vital forzada, GOLD: estrategia global para diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructica crónica, mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council, CAT: COPD Assessment Test (cuestionario de evaluación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Fenotipos clínicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Se identifican cuatro fenotipos (formas clínicas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) que determinan un tratamiento diferenciado:

- Fenotipo no agudizador (con enfisema o bronquitis crónica).
- Fenotipo mixto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica-asma.
- Fenotipo agudizador con enfisema.
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con que presente dos o más agudizaciones moderadas o graves al año, definidas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o aquellas que precisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y antibióticos. Estas exacerbaciones han de estar separadas al menos cuatro semanas desde la resolución de la exacerbación previa.

El fenotipo mixto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica-asma se define como la obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo, acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada a la obstrucción. Los criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico de fenotipo mixto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica-asma en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son:

- Criterios mayores:
  - Prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del volumen espiratorio forzado en 1 s >15 % y >400 mL).
  - Eosinofilia en esputo.
  - Antecedentes personales de asma.
- Criterios menores:
  - Cifras elevadas **de** inmunoglobulina E total.
  - Antecedentes personales de atopia.
  - Prueba broncodilatadora positiva en al menos dos ocasiones (incremento del volumen espiratorio forzado en 1 s >12 % y >200 mL).[3]

El fenotipo enfisema incluye aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con diagnóstico clínico, radiológico y funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes.

El fenotipo bronquitis crónica incluye a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en el cual la bronquitis crónica es el síndrome predominante.

Además, se establecerá el estado de la enfermedad según:

- Enfermedad controlada: Presencia de síntomas mínimos, o libre de síntomas bajo tratamiento.
- Enfermedad exacerbada: Se detecta aparición de un deterioro de la situación clínica del paciente que curse con aumento de la expectoración, la disnea, esputo purulento o combinaciones de estos síntomas.
- Enfermedad complicada: Se detectan complicaciones como cor pulmonale, apneas durante el sueño (síndrome de solapamiento), desaturación nocturna de la oxihemoglobina, neumotórax y bullas gigantes.

Tratamiento

El tratamiento integral de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debe contemplar la intervención terapéutica sobre el tabaquismo como medida prioritaria.

Tratamiento no farmacológico

Los principales tratamientos que se recomiendan en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son los siguientes:

Supresión del tabaco

El tratamiento integral de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica debe contemplar la intervención terapéutica sobre el tabaquismo como medida prioritaria. Existen trabajos que demuestran un menor descenso en el volumen espiratorio forzado en 1 s y menos síntomas respiratorios al cabo de cinco años del cese del hábito tabáquico, en relación con los pacientes fumadores. Si el

[3] Para el diagnóstico se deben cumplir dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.

paciente fuma hay que ofrecerle ayuda para dejarlo, en cualquier oportunidad que se presente. La terapia cognitivo-conductual, enfocada a aumentar la motivación y la confianza del paciente al abandono del tabaco, puede implementarse de forma individual o en terapia de grupo.

Las alternativas farmacológicas se dividen en la terapia sustitutiva de nicotina (TSN) o en los fármacos de actuación central (vareniclina y bupropión).

Vacunas

La vacuna antigripal ha demostrado reducir las hospitalizaciones por neumonía y gripe, así como la mortalidad. La vacuna antineumocócica se le debe ofrecer al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con 65 años y más, ya que reduce la posibilidad de bacteriemia y previene la aparición de neumonías; especialmente a los que tienen menos de 65 años y presentan obstrucción grave.

Apoyo nutricional

Tanto la obesidad como la desnutrición son frecuentes en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por lo que es importante ayudar al paciente a perder peso con dieta hipocalórica y ejercicio, mejorando la disnea y disminuyendo la probabilidad de presentar síndrome de apneas del sueño asociado. Un índice de masa corporal <20 es predictor de mortalidad, sobre todo en pacientes con volumen espiratorio forzado en 1 s <50 %, por lo que es necesario valorar los factores que contribuyan a la pérdida de peso y favorecer una nutrición adecuada.

Rehabilitación pulmonar

Los programas de rehabilitación pulmonar deben incluir un abordaje multidisciplinario como entrenamiento físico (entrenamiento a fuerza y resistencia de extremidades, entrenamiento de los músculos respiratorios), educación sanitaria, tratamiento nutricional y psicoterapia. Existen estudios que demuestran que mejoran la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la capacidad máxima al mismo y reducen la disnea. Ni la edad del paciente ni el volumen espiratorio forzado en 1 s serán contraindicaciones para participar en estos programas, que suelen iniciarse en el hospital en régimen ambulatorio y duran entre 8-12 semanas con 3-4 sesiones semanales, seguidos de programas domiciliarios.

Oxigenoterapia domiciliaria

Es la única medida que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Está indicada en:

- Pacientes con presión parcial de oxígeno (PO_2) <55 mm Hg.
- Presión parcial de oxígeno entre 55-60 mm Hg en situación estable y policitemia.
- Hipoxemia nocturna (saturación de oxígeno <90 % en 30 % del periodo nocturno evaluado).
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Cor pulmonale crónico.

Además, deberá valorarse en:

- Todos los pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo.
- Pacientes con obstrucción moderada.
- Pacientes con policitemia.
- Pacientes con clínica sugestiva de hipertensión pulmonar.
- Pacientes con saturación de oxígeno ≤92 %.

Su indicación se realizará con el paciente en situación estable (pasados tres meses desde la última reagudización si es que la tuvo) y tras la realización de dos gasometrías arteriales separadas entre sí al menos tres semanas. Los beneficios de la oxigenoterapia se obtienen utilizándola al menos 15 h diarias y son mayores si su uso se amplía a las 24 h.

Soporte ventilatorio

La ventilación mecánica no invasiva (presión positiva de la vía aérea, CPAP y presión positiva con dos niveles de presión, BiPAP), aunque es una técnica utilizada preferentemente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante las exacerbaciones, existen estudios que indican

que, junto con la oxigenoterapia, reduce la disnea de reposo, mejora la calidad de vida y disminuye la presión parcial de dióxido de carbono diaria. En pacientes correctamente tratados, que durante las exacerbaciones precisaron de ventilación invasiva o no invasiva, o aquellos que tienen hipercapnia o acidosis con oxigenoterapia domiciliaria, podrían ser evaluados para indicarles ventilación no invasiva en su situación estable.

Tratamiento quirúrgico

En situaciones muy específicas puede plantearse el tratamiento quirúrgico del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las técnicas tienen una elevada morbimortalidad posoperatoria, por lo que la selección de los pacientes ha de ser muy cuidadosa. Estas técnicas mejoran el volumen espiratorio forzado en 1 s, la disnea y la calidad de vida, pero todavía no se ha demostrado su efecto sobre la supervivencia de los pacientes. Pueden realizarse tres tipos de intervenciones:

- Bullectomía: Recomendada cuando existe una sola bulla que ocupa $^1/_3$ del hemitórax, con un volumen espiratorio forzado en 1 s <50 % y evidencia de restricción sobre el pulmón normal, en pacientes que mantienen un nivel normal de la presión parcial de dióxido de carbono y una aceptable difusión de carbónico (DLCO).
- Cirugía de reducción de volumen pulmonar: Puede valorarse esta posibilidad en pacientes que, estando con tratamiento a dosis máxima (incluyendo rehabilitación pulmonar), presentan el volumen espiratorio forzado en 1 s <20 %, presión parcial de dióxido de carbono <55 mm Hg, presencia de enfisema severo y difusión de carbónico <20 % del de referencia.
- Válvulas intrabronquiales: Es una técnica alternativa segura y menos invasiva, en fase de investigación, que ha demostrado mejoría en la calidad de vida.

Trasplante pulmonar

Puede ser uni o bipulmonar y para su valoración influye la comorbilidad de cada paciente, así como los protocolos de cada área de transplante. De todas formas, ha de valorarse siempre la edad del paciente, el volumen espiratorio forzado en 1 s, la presión parcial de dióxido de carbono, la presencia de enfisema y la presencia de hipertensión pulmonar.

Cuidados paliativos

La depresión y ansiedad son dos patologías con una elevada prevalencia en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y que se deben tener en cuenta principalmente en pacientes con nivel de saturación de oxígeno inferior a 92 %, con disnea severa o que hayan precisado ingreso hospitalario. El tratamiento, en estos casos, será el convencional.

Tratamiento farmacológico

El importante desarrollo farmacológico en el campo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ha permitido disponer de diferentes opciones de tratamiento, entre ellos:

- Agonistas β_2:
  - Agonistas β_2 de acción corta (SABA) (salbutamol): Pueden ser utilizados tanto a demanda como de forma regular, asociados a otros broncodilatadores. Disminuyen la disnea y mejoran el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1).
  - Agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) (salmeterol, formoterol, indacaterol): Mejoran la disnea, la función pulmonar y la calidad de vida. Reducen el número de exacerbaciones por paciente y año, además del número de exacerbaciones que precisa tratamiento con corticoides orales.
- Anticolinérgicos: Prácticamente no poseen absorción sistémica, por lo que sus efectos secundarios son menores:
  - De acción corta (SAMA) (bromuro de ipatropio): Incrementa el volumen espiratorio forzado en 1 s.
  - De acción prolongada (tiotropio, bromuro de aclidinio, bromuro de glicopirronio): Un

incremento significativo del volumen espiratorio forzado en 1 s y de la capacidad vital forzada (FVC), mejoría en la disnea y en la calidad de vida, disminución de la necesidad de medicación de rescate y menor número de exacerbaciones. El empleo de preparados que asocian bromuro de ipatropium y agonistas β_2 de acción corta brindan mayor broncodilatación que cada uno de forma aislada.

- Metilxantinas: De preferencia las formulaciones de acción prolongada. Aumenta el volumen espiratorio forzado en 1 s y la presión parcial de oxígeno (PO_2), disminuye la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2). Debemos realizar determinaciones de teofilinemia tratando de mantenerla en valores entre 5-15 µg/mL, ajustando la dosis de fármacos principalmente si durante las exacerbaciones utilizamos macrólidos o quinolonas y cimetidina.
- Corticoides: Aunque puede existir un cierto grado de reacción inflamatoria en las vías aéreas, es difícil conocer qué pacientes podrían beneficiarse de este tratamiento.
- Corticoides inhalados (CI): Se observa su utilidad cuando el volumen espiratorio forzado en 1 s es inferior a 50 % o si se producen dos o más exacerbaciones al año que precisen de uso de antibióticos o corticoides orales, por lo que podrían prescribirse en estas situaciones.
- Combinaciones agonistas β_2 de larga duración con corticoides inhalados (LABA/CI): La combinación de estos dos fármacos ha sido ampliamente estudiada. El efecto de su asociación es superior al de cada uno por separado. Esta combinación ha tenido efectos sobre la función pulmonar y, especialmente, en la reducción de las exacerbaciones.
- Doble broncodilatación (LAMA/LABA): La doble broncodilatación con fármacos de larga acción ha demostrado superioridad frente a los monocomponentes aislados, tanto en función pulmonar como en calidad de vida y en la reducción de las exacerbaciones
- Triple terapia (LAMA/LABA/CI): El uso de la triple terapia dista mucho de ser nueva, pero hasta la fecha no había existido un fármaco que aúne los tres compuestos en un único inhalador. En el último año (2021) se han publicado los primeros estudios que evalúan la eficacia de la triple terapia inhalada aun no disponible en el país.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (IPD 4): Fármaco antiinflamatorio oral que actúa mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 4 y previene las agudizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave que presentan tos y expectoración crónica con agudizaciones frecuentes. Incremento significativo del volumen espiratorio forzado en 1 s, indicado en el fenotipo agudizador con bronquitis crónica.

Tratamientos complementarios

Otros tipos de tratamiento son:

- Corticoides orales: Tienen su papel en el tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sin embargo, no se ha demostrado beneficio en el tratamiento de la fase estable de esta enfermedad.
- Agentes mucolíticos (N-acetilcisteína, carbocisteína): Reducen el número de exacerbaciones, los síntomas y el riesgo de hospitalización, aunque no varían los parámetros de función pulmonar ni la necesidad de uso de otros broncodilatadores. Por estas razones, este tratamiento debe considerarse en pacientes con tos productiva crónica y se mantendrá de forma crónica si disminuye la frecuencia de tos y la producción de esputo.
- Tratamiento sustitutivo con α-1-antitripsina (AAT) en los pacientes con enfisema pulmonar con un déficit de α-1-antitripsina grave y con fenotipo homocigótico PiZZ o variantes raras deficitarias.

Bibliografía

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019). Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Recuperado de: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf

Grupo de Trabajo de GesEPOC. Task Force of Ges EPOC (2017). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Archivos de Bronconeumologia 48(Supl. 1), 2-58. 10.1016/S0300-2896(12)70035-2

Asociación Latino–Americana de Tórax (ALAT–COPD) (2019). Guia de Práctica Clínica Latinoamericana de EPOC basada en la evidencia. Recuperado de: https://drjaviermora.com/wp-content/uploads/2020/12/521-614sbr-gpc-epocalat2020-1.pdf

Harrison, T. R. (2012). Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana.

Johnston, K. N., Young, M., Grimmer, K. A., Antic, R., Frith, P. A. (2013). Barriers to, and facilitators for, referral to pulmonary rehabilitation in COPD patients from the perspective of Australian general practitioners: a qualitative study. Primary Care Respiratory Journal, 22(3), 319–324. Recuperado de: https://doi.org/10.4104/pcrj.2013.00062

Maddocks, M., Gao, W., Higginson, I. J., Wilcock, A. (2013). Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease. The Cochrane database of systematic reviews, (1), CD009419. Recuperado de: https://doi.org/10.1002/14651858.CD009419.pub2

Montes de Oca, M., López Varela, M. V., Acuña, A., Schiavi, E., Casas, A., Tokumoto, A., et al. (2020). Incorporating New Evidence on Inhaled Medications in COPD. The Latin American Chest Association (ALAT) 2019. Incorporando nuevas evidencias sobre medicamentos inhalados en la EPOC. Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) 2019. Arch Bronconeumol, 56(2), 106–113. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.09.023

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 4

Tuberculosis

Fidel Ramón Rodríguez Cala / Ismael Robainas del Pino

La tuberculosis (TB) es una enfermedad probablemente tan antigua como el hombre, sigue siendo una amenaza para la salud pública en el mundo y constituye la principal causa de muerte entre las enfermedades infecciosas a nivel global, con estimados de 10 millones de casos al año y 1,5 millones de decesos que la ubican dentro de las primeras diez causas de muerte. Se cataloga como una enfermedad remergente con alta prevalencia en su forma latente de hasta un cuarto de la población mundial (1700 millones de personas) y complicada con el fenómeno del síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la resistencia a los antibióticos, ya que se calcula que cada año surgen cerca de 500 000 nuevos casos resistentes a la rifampicina y multidrogorresistentes con un elevado subregistro de cerca del 30 % de las cifras reales.

En 1882, Robert Koch escribió: "Si el número de víctimas que cobra una enfermedad fuera la media de su significancia, entonces todas las enfermedades, incluyendo las más temidas tales como la peste bubónica y el cólera asiático, deberían colocarse muy por debajo de la tuberculosis".

La Organización Mundial de la Salud está implementando la estrategia Fin de la Tuberculosis"que tiene tres grandes pilares:

- Atención y prevención integrada de la tuberculosis centrada en el paciente: Se enfoca en el diagnóstico precoz de pruebas de sensibilidad a los medicamentos, tamizaje sistemático de los contactos y grupos de alto riesgo, tratamiento de las personas con tuberculosis incluido la drogorresistencia, apoyo centrado en el paciente, tratamiento preventivo para las personas en alto riesgo y vacunación, actividades de colaboración con el programa de VIH/SIDA y manejo de las comorbilidades.
- Políticas audaces y sistemas de soporte: Aborda el compromiso político con recursos suficientes para la atención y prevención de la tuberculosis, la participación de las comunidades, organizaciones de la sociedad civil y todos los proveedores de atención pública, la protección social, mitigación de la pobreza y acciones dirigidas a otros determinantes de la enfermedad, también las políticas de cobertura universal de salud y marcos normativos para la notificación de casos, registros vitales, medicamentos de calidad y uso racional de los mismos y control de infecciones.
- Intensificación de la investigación e innovación: Busca el descubrimiento, desarrollo y rápida adopción de nuevas herramientas, intervenciones y estrategias además de la investigación para optimizarla implementación y el impacto, así como promover la innovación.

Para todo ello se trazaron hitos en algunos indicadores como es la reducción del porcentaje de muertes por tuberculosis respecto a una línea base de 2015 de un 35 % para 2020 y de un 75 % para 2025, reducción de la tasa de incidencia de la enfermedad 20 % para 2020 y 50 % para 2025; además de lograr un 0 % de hogares con costos catastróficos por la enfermedad.

Historia

La tuberculosis es la enfermedad de la que más se ha escrito a lo largo de la historia, ha sido el origen de la gran mayoría de las especialidades médicas. Existe constancia según los datos obtenidos de sus restos de que, en el antiguo Egipto, Akhenaten y su esposa Nefertitis murieron de tuberculosis (1360 a. C.). Otra momia egipcia de la XXI dinastía correspondiente al sacerdote de Amón (1000 años a. C.) tenía signos de tuberculosis vertebral (mal de Pott), al igual que una momia peruana (700 años d. C.) ubicada en el Museo de Ica (Perú) que además tenía diseminación visceral, y pudieron aislarse los bacilo ácido alcohol resistentes. Hipócrates, en el 460 a. C., escribió: "La tisis es la enfermedad más extendida y fatal de todos los tiempos". Ya en el continente americano existía la enfermedad desde etapas precolombinas, según estudios de paleontólogos publicados en 2015 basados en hallazgos de huesos en Tierra del Fuego (Chile).

Debido a la frecuente concurrencia de enfermos en la misma familia, el fisiólogo, anatomista, traumatólogo y probablemente primer neumólogo de la historia, Galeno de Pergamo (131-200) escribió que la tuberculosis era una enfermedad hereditaria, lo cual se mantuvo por casi 1500 años hasta que Franciscus Deleboe Sylvius (1614-1672), anatomista y químico, desarrolló la llamada **teoría unitaria de la tuberculosis**. Él fue el primero en identificar la lesión primaria, el tubérculo en el pulmón de los tísicos, y en sospechar la relación con las escrófulas ganglionares, lo cual es curioso, ya que no era ni siquiera médico; su mayor logro, y por el cual pasa a la historia, es por descubrir la ginebra.

La idea de que la tuberculosis era una enfermedad infecciosa y de que se contagiaba por el esputo surgió gracias al anatomista y cirujano Pierre Desault (1679-1737). René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826), padre de la neumología moderna, defendió la teoría unitaria de la tuberculosis, demostrando que escrófulas, tubérculos y tisis correspondían a la misma enfermedad. Separó a la tuberculosis de las demás afecciones pulmonares y en 1818 concluyó: "No hay más tisis que la tuberculosis". Antes de morir de tuberculosis a los 45 años de edad, también apreció el origen infeccioso de la enfermedad, declarando: "Me he infectado. Cuidado con las disecciones de cadáveres que han muerto de tisis, porque la tisis es contagiosa".

Jean Antoine Villemin (1827-1892), médico militar y científico, probó, en base a un riguroso método de experimentación, la contagiosidad de la tuberculosis y la transmisión de humano a humano (1865) en un artículo de casi 80 páginas, lo cual propició una gran revolución científica y fue acusado incluso de hereje.

Robert Koch (1843-1910), descubridor del **Mycobacterium tuberculosis** el 24 de marzo de 1882, enunció los postulados de Koch, confeccionó la primera tuberculina llamada Linfa Koch en 1890 y fue Premio Nobel de Medicina en 1905. La gran contribución de Robert Koch a la ciencia fue demostrar al mundo que los gérmenes existen como causa de enfermedad y que deben ser derrotados, si no ellos derrotarán a la humanidad. Además, junto con Louis Pasteur creó la bacteriología, base fundamental de la infectología moderna.

Posteriormente llegó la vacunación con el bacilo Calmette-Guérin (BCG) gracias a Albert Calmette (1863-1933), bacteriólogo e inmunólogo, y Camille Guérin (1872-1961), médico y patólogo. En 1943 se descubrió la estreptomicina por el Dr. Selman A. Wasksman, junto con su ayudante A. Schatz, lo cual mereció el Premio Nobel de Medicina en 1952 y abrió el camino a una cadena de más de 20 fármacos antituberculosos que se han venido utilizando a través de los años.

En 1948, el ácido 5-aminosalicílico (PAS) fue el segundo medicamento efectivo y se asoció a la estreptomicina, que ya mostraba fracasos terapéuticos en monoterapia, lográndose mejores tasas de curación con la terapia combinada. El fenómeno de la resistencia antimicrobiana siguió obligando al empleo de tratamientos con varias drogas y en 1952 se comienza a usar la isoniacida que se había empleado por psiquiatría como antidepresivo. En 1954 llegó la pirazinamida y un año

después la cicloserina; en 1957, la kanamicina; en 1960, la etionamida; en 1961, el etambutol; en 1963, la capreomicina y la rifampicina.

A principios del siglo XXI se unieron a la lista otras rifamidas, fluoroquinolonas, carbapenemicos, clofazimina y los más recientes bedaquilina, delamanid y pretomanid. El tiempo de duración de los esquemas terapéuticos se fue acortando a través del tiempo comenzando por 24 meses en la década del 50 hasta los 6 meses o incluso menos en la actualidad, todo gracias a la asociación de fármacos y las pruebas de sensibilidad a drogas.

Etiología

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, curable y prevenible, causada por M. tuberculosis que con mayor frecuencia se localiza en los pulmones, pero puede afectar cualquier órgano de la economía humana.

La bacteria **Mycobacterium tuberculosis** pertenece al género Mycobacterium, familia **Mycobacteriaceae** y orden **Actynomicetales**. Es una de las especies que integran el taxón **Mycobacterium tuberculosis complex**, junto con **M. bovis** (**M. bovis**, subespecie **bovis**, **M. bovis**, subespecie **caprae**, **M. bovis**, subespecie bacilo Calmette-Guerin), **M. africanum**, **M. microti**, **M. canetti** y **M. pinnipedii**. Es una bacteria en forma de bacilos delgados, bastones rectos o curvados de 3 x 0,3 µm, no móviles ni encapsulados; un aerobio obligado, bacteria intracelular facultativa. Su tiempo de generación es de 20 h en laboratorio. Es un patógeno intracelular que infecta células fagocíticas. Su pared celular tiene un alto contenido lipídico que le confiere una escasa permeabilidad celular y que es responsable de la propiedad característica de ácido alcohol resistencia. Le da nombre a la micobateria, limita eficacia de medicamentos hidrófilos como antibióticos comunes y detergentes, protege a la bacteria de la respuesta inmune y permite su crecimiento intracelular, haciéndola más resistente al daño químico y a la deshidratación y determina su virulencia. La pared tiene, además, el lipoarabinomanano, un complejo liposacarido que se excreta por orina, lo permite el diagnóstico de enfermedad activa (LAM test). El componente proteico del bacilo explica el fenómeno de la hipersensibilidad retardada y el que condiciona la típica reacción tuberculínica. No produce factores de virulencia clásicos como toxinas y sí grandes cantidades de niacina detectables con el test de laboratorio del mismo nombre, que ha permitido tipificar la micobacteria desde hace años. El daño a los tejidos se produce por los efectos destructivos de la hipersensibilidad retardada incesante del hospedero, cuya respuesta inmunitaria celular no puede restringir el crecimiento del **Mycobacterium**. El bacilo es también resistente al frío, congelación, desecación, ácidos, álcalis y amonio cuaternario. Muy sensible al calor, pasteurización, alcohol, formaldehído, glutaraldehído, hipoclorito, desinfectantes fenólicos y radiación ultravioleta, en específico las ondas C que no penetran a la atmósfera porque son retenidas por la capa de ozono. Es la adaptabilidad, quizás, su propiedad más curiosa ya que logra un comportamiento polivalente según el entorno y estado de infección/enfermedad, además de la capacidad de desarrollo de resistencia a drogas antituberculosas.

Se cultiva en medio de Löwenstein-Jensen, a base de huevo y glicerol con verde malaquita que inhibe el crecimiento de contaminantes. Otro medio es el Middlebrook, basado en agar (sólido) o líquido (MGIT), suplementado con albúmina, que acelera el crecimiento con mayor riesgo de contaminación. El crecimiento de una cepa adulta tarda entre 2-4 semanas como promedio, pero se debe llegar hasta 8 en ocasiones. Las colonias son de color blanquecino, apariencia a miga de pan, crecimiento amontado exuberante (eugónico) a una temperatura óptima de 35-37 °C que mejora con dióxido de carbono al 10 %. Tiene un tasa de mutación mucho menor que otros microrganismos frecuentemente asociados a enfermedades respiratorias como el neumococo, Klebsiella, **E. coli**, **S. aureus**, etc.

Desde la era de los estudios genéticos se han logrado identificar las principales familias genotípicas

de M. tuberculosis con las cepas Beijing (W), Haarlem (H), Latin American and Mediterranean (LAM), Africa y East-African-Indian; las dos primeras se asocian a mayor drogorresistencia y brotes epidémicos. Para argumentar, la familia Beijing es el 50 % de las cepas en Asia y el 13 % en el resto del mundo y le confieren un grupo con ventajas evolutivas que le permiten escapar de la vacuna bacilo de Calmette-Guérin, quedando el paciente menos protegido, con mayor inmunogenicidad (escape del sistema inmune y más difícil de matar); paso de infección a enfermedad más virulenta, con más cavidades, mayor transmisión, más asociación a multidrogorresistencia (en varios países), mayor frecuencia de mutaciones y cambios en la pared lipídica celular que bajan las concentraciones de los medicamentos.

Patogénesis

Una persona no infectada, es decir que no ha estado en contacto con el bacilo, al interactuar con un tuberculoso bacilífero puede ser que inhale microgotas cargadas de bacilos tuberculosos cuando la persona habla, tose o estornuda. Las partículas más pequeñas que 5 µm son capaces de llegar al alveolo pulmonar, donde son fagocitadas por los macrófagos de su pared. Posteriormente dependiendo del volumen del inóculo, de la virulencia del germen y de la capacidad microbicida del macrófago el bacilo puede sobrevivir y multiplicarse dentro del macrófago, lo que conduce a la destrucción de esta célula y a la liberación de numerosos bacilos. Localmente, y como mecanismo de defensa, se constituye un foco inflamatorio, que al inicio es inespecífico. Desde este sitio, los bacilos libres o fagocitados por los macrófagos son transportados hacia los ganglios linfáticos regionales (hiliares y mediastinales), a veces supraclaviculares o retroperitoneales. Siguiendo el conducto torácico son vertidos en el torrente sanguíneo, con la consecuente siembra bacilar de los pulmones y de todo el resto del organismo. Algunos tejidos favorecen la retención y la multiplicación bacilar, como son ganglios, riñón, epífisis de huesos largos, cuerpos vertebrales y áreas meníngeas yuxtaependimarias adyacentes a los espacios subaracnoideos; pero fundamentalmente, los segmentos ápicoposteriores de los pulmones. La consecuencia más importante de esta diseminación linfohemática es la siembra de dichos segmentos pulmonares, donde la enfermedad puede progresar sin interrupción o después de un periodo latente de meses o años. Solo el 5 % de los pacientes sufren la enfermedad, mientras que en la mayoría de los casos se produce una infección latente donde la bacteria puede persistir dentro de macrófagos (espumosos) y se desencadenan mecanismos de protección que requiere activación mediada por citoquinas de los macrófagos infectados, interferón gamma y alfa (IFN-γ y TNF-α), producidas por el linfocito T que son citoquinas. Se piensa que la inmunidad no es esterilizante y una vez producida la infección se forman granulomas tisulares de larga duración que contienen un bajo número de bacterias viables.

La longevidad del granuloma depende de la presencia continua del agente patógeno, por tanto desaparece después de la erradicación esterilizante; están conformados por células T, B, M y células dendríticas y su función es controlar la diseminación de las bacterias cuando ha fallado su eliminación completa, pudiendo interferir con la función fisiológica del órgano. Los infectados pueden desarrollar la enfermedad muchos años después por reactivación de bacilos quiescentes. El 10 % de los infectados inmunocompetentes desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida, un 5 % por progresión de la enfermedad inicial (tuberculosis primaria) y otro 5 % a lo largo de su vida, por reactivación de los bacilos latentes que lleva alojados en el interior (tuberculosis posprimaria).

La transmisión o contagio de la enfermedad depende de cuatro elementos:

- La fuente de infección: Carga bacilar, presencia de cavitaciones, frecuencia e intensidad de la tos, características de la persona expuesta, infección previa por M. tuberculosis, resistencia

innata a M. tuberculosis, susceptibilidad genética a infección o enfermedad por el bacilo; edad, ya que los niños emiten pocos bacilos; tiempo de tratamiento, pues a los 15 días se deja de ser contagiante, someterse a procederes médicos que liberan grandes cantidades de aerosoles.
- La bacteria: Algunas cepas son más virulentas, la resistencia antimicrobiana puede mermar el fitness del bacilo y las mutaciones compensatorias.
- El sujeto susceptible: Proximidad, tiempo de exposición, edad, características genéticas, estado nutricional sobre todo la desnutrición; estado inmunológico como el caso de los VIH/SIDA, el tabaquismo o alcoholismo.
- El ambiente: Hacinamiento o mala ventilación con poco recambio de aire, humos de contaminación ambiental y endemicidad de la enfermedad en la zona.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud en el Informe Mundial de Tuberculosis 2019 reportó 10 millones casos nuevos con la enfermedad. De ellos, 558 000 con resistencia a la rifampicina, de los cuales el 82 % fueron multidrogorresistentes. Fallecieron 1,2 millones de enfermos con tuberculosis sin VIH y 251 000 personas coinfectados. La incidencia por regiones geográficas fue sudeste asiático (44 %), África (24 %), Pacífico occidental (18 %), Mediterráneo oriental (8 %), Europa (3 %) y las Américas (3 %). En esta última región, según el informe regional de 2019, se estimó una incidencia de 289 000 casos de tuberculosis, de ellos el 64 % fueron hombres y el 5,5 % menores de edad; unas 22 900 muertes para una tasa de letalidad de 7,9 %.

Los países de más alta carga en la región fueron Brasil con 95 000 casos representando el 32,9 % de todos los enfermos del continente, seguido por Perú con 39 000 para un 13,5 % y México con 29 000 para un 10 %. En el caso de los países de baja carga Cuba figura en el segundo lugar con 820 casos estimados y una tasa de 7,2/100 000 habs.

Resistentes a drogas antituberculosas notificados en 2018 fueron el 2,5 de todos los casos nuevos y el 12 % de los previamente tratados; es decir, 4791 pacientes en total y de ellos 150 fueron extremadamente drogorresistentes. Se les realizó pruebas de laboratorio para sensibilidad a drogas de segunda línea al 44,5 % de los resistentes y el 88,3 % iniciaron tratamiento.

Los resultados de tratamiento en pacientes con VIH en 2018 en las Américas fueron que se curaron el 75,6 %, fracasaron el 8,5 %, fallecieron el 7 % y sin evaluar quedaron el 8,4 %. En los coinfectados de tuberculosis con VIH se curaron el 56,4 %, fallecieron el 19,6 %, fracasaron el 13,2 % y sin evaluar quedaron el 10,4 %. Las tasas de curación, según el grado de resistencia entre multidrogorresistentes y extremadamente drogorresistentes, fueron de 59,1 % y 61,7 % respectivamente.

En Cuba la incidencia de casos en 2019 fue de 5,61/100 000 habs, con una tasa de mortalidad de 0,29. Las provincias de mayor incidencia en ese mismo año fueron La Habana y Ciego de Ávila con tasas 9,4, Mayabeque con 8,9 y Cienfuegos con 8,2 por 100 000 habs. Los grupos de edades más afectados fueron entre 45-54 años con el 22,8 %, seguido del de 55-64 años con 19,5 %, mientras que menores de 15 años solo se presentaron el 0,95 % de los casos. La resistencia a drogas antituberculosas en el país se reportó en un 5,6 % de los enfermos y multidrogorresistentes se diagnosticaron 9 pacientes. El porciento de coinfectados de tuberculosis y VIH/Sida fue el 10,7 % de todos los casos reportados con tuberculosis. La tasa de letalidad en Cuba es de 6,8 %.

Los grupos vulnerables identificados en Cuba son:
- Contactos de casos con tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva.
- Personas viviendo con el VIH/Sida.
- Niños menores de 5 años y adultos ≥60 años.
- Alcohólicos, diabéticos y fumadores.
- Privados de libertad y exprivados de libertad.
- Casos sociales y económicamente vulnerables.

- Personas de unidades de salud con internamiento prolongado.
- Personas con lesiones radiográficas pulmonares antiguas.
- Colaboradores cubanos que prestan servicios en países de mediana y alta carga de tuberculosis.
- Extranjeros residentes temporales procedentes de países de mediana y alta carga de tuberculosis.
- Trabajadores del sector salud relacionados con la atención a pacientes.

De estos grupos los que más aportaron casos en 2019 fueron fumadores con 20,3 %; privados y exprivados de libertad, 18,7 %; alcohólicos, 15,6 %; enfermos de VIH/Sida, 10,7 %; ancianos, 9,7 %; contactos, 8,7 %; trabajadores de salud, 5,2 %; diabéticos, 3,9 %; extranjeros, 2,1 %; casos sociales, 1,9 % y finalmente antiguos enfermos con tuberculosis, 1,8 %.

El programa nacional de control de la tuberculosis en Cuba tiene como fortalezas la cobertura de salud universal y esquemas de protección social, el compromiso político para el control y eliminación de la tuberculosis, la seguridad social que garantiza el 100 % del salario y una dieta hiperproteica subsidiada a paciente, la existencia de un plan estratégico nacional de programas tuberculosis y VIH, la pesquisa anual (las poblaciones vulnerables son identificadas y dispensarizadas), la incorporación de la sociedad civil en las acciones de pesquisa, el estudio de casos de tuberculosis y sus contactos (algoritmo diagnóstico de la infección tuberculosa latente y su tratamiento, comisiones provinciales para el análisis y discusión de casos y red nacional de laboratorios); así como también, recursos económicos para el control de la enfermedad, planificados desde el nivel provincial e investigaciones operacionales de líneas priorizadas.

Poblaciones bacilares

Las poblaciones bacilares son grupos de bacilos tuberculosos que coexisten en el mismo paciente con diferencias en cuanto a su tasa de replicación, resistencia y actividad metabólica, los cuales van a estar determinados por la localización, el pH, la concentración de oxígeno, etc.:

- Bacilos de multiplicación rápida: Aquellos en medio óptimo, extracelular en la pared de la caverna, con pH entre 6,5-7 y máxima oxigenación, son muy numerosos y por tanto con alta probabilidad de mutaciones espontáneas.
- Bacilos en multiplicación lenta: Los localizados dentro del macrófago, con pH ácido y población menor de 10^5.
- Bacilos de crecimiento intermitente: Bacilos que habitan en condiciones desfavorables como el caseum sólido a nivel extracelular, con poblaciones menores a 10^5 y que tienen capacidad de recidiva.
- Bacilos en estado latente: Bacilos durmientes que por su baja actividad metabólica no son susceptibles a fármacos y causan las reactivaciones y recidivas.

La población de bacilos de multiplicación rápida constituye la gran mayoría de los bacilos en una tuberculosis sintomática, sobre todo las cavitarias y solo estos son los responsables de la posibilidad de matar al paciente, causar los síntomas, la transmisión, dar la baciloscopia positiva y la selección de la resistencia natural si se hace un mal tratamiento. El fármaco que más actúa sobre esta población es la isoniacida, por ser el mejor bactericida con una excelente actividad bactericida precoz que condiciona una caída de las unidades formadoras de colonias de M. tuberculosis por mL esputo por día, en pacientes con baciloscopia positiva durante los primeros 15 días de tratamiento con un fármaco antituberculoso, pero desafortunadamente con muy pobre acción esterilizante. Otros medicamentos con buena acción bactericida son, por orden, rifampicina, levo y moxifloxacina, amikacina, linezolid, bedaquilina y delamanid.

Las poblaciones de bacilos en multiplicación lenta y bacilos de crecimiento intermitente la forman bacilos que habitan en condiciones desfavorables, siendo un número muy reducido y por ello no son los responsables de nada de lo que se achaca a la

población anterior; pero, si no se les elimina pueden crecer después de terminar el tratamiento y dar lugar a las recaídas. Sobre estas poblaciones se necesitan actuar con fármacos esterilizantes, siendo el mejor la rifampicina, seguido por la pirazinamida que actúa en medio ácido donde los demás medicamentos son inactivados. Después le siguen por orden de eficacia altas dosis levo o moxifloxacina, linezolid, clofazimina, bedaquilina y delamanid.

Los bacilos en estado latente se encuentran dentro del granuloma y, como no tienen prácticamente ninguna actividad metabólica, no son afectados por los fármacos y no causan ningún síntoma. Estos pueden coexistir con el individuo toda su vida y solo en casos de reinfección endógena causan la enfermedad, lo cual se piensa está relacionado con crisis de inmunodepresión que rompe la simbiosis.

Clasificación y definiciones de casos

Las categorías de casos son:

- Caso de tuberculosis bacteriológicamente confirmado: Aquel que tenga una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba rápida (WRD como el Xpert MTB/RIF). Todos estos casos deben ser notificados, independientemente si inició tratamiento o no.
- Caso de tuberculosis clínicamente diagnosticado: Aquel que no cumpla con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con tuberculosis activa por un médico u otro practicante médico, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de tuberculosis. Esta definición incluye casos diagnosticados sobre la base de anomalías a los rayos X o histología sugestiva y casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio. Si estos casos clínicamente diagnosticados posteriormente resultan ser bacteriológicamente positivos (antes o después de comenzar el tratamiento) deben ser reclasificados como bacteriológicamente confirmados.

Los casos bacteriológicamente confirmados o clínicamente diagnosticados de tuberculosis también se clasifican por localización anatómica de la enfermedad, historia de tratamiento previo, resistencia a los medicamentos y condición de VIH.

Clasificación basada en la localización anatómica de la enfermedad

Los casos pueden ser:

- Tuberculosis pulmonar: Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis, que implica el parénquima pulmonar o el árbol traqueo bronquial. La tuberculosis miliar se clasifica como tuberculosis pulmonar porque hay lesiones en los pulmones. Las linfadenopatías tuberculosas intratoráxicas (mediastínicas e hiliares) o derrame pleural tuberculoso, sin alteraciones radiológicas en los pulmones, constituyen un caso de tuberculosis extrapulmonar. Un paciente con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar debe clasificarse como un caso de tuberculosis pulmonar.
- La tuberculosis extrapulmonar: Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis que involucra otros órganos que no sean los pulmones, por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges.

Clasificación basada en la historia de tratamiento de tuberculosis

Los casos pueden ser:

- Pacientes nuevos: Los que nunca han sido tratados por tuberculosis o que han recibido medicamentos antituberculosos por menos de un mes.
- Pacientes previamente tratados: Los que han recibido 1 mes o más de los medicamentos antituberculosos en el pasado.

Se clasifican, además, por los resultados de su más reciente ciclo de tratamiento, de la siguiente manera:

- Pacientes con recaída: Los que han sido previamente tratados por tuberculosis, fueron

declarados curados o con tratamiento completo al final de su último ciclo de tratamiento, y ahora son diagnosticados con un episodio recurrente de tuberculosis (ya sea una verdadera recaída o un nuevo episodio de tuberculosis causado por reinfección).
- Pacientes con tratamiento después de fracaso: Aquellos previamente tratados por tuberculosis y que su tratamiento fracasó al final de su tratamiento más reciente.
- Pacientes con tratamiento después de pérdida al seguimiento: Los que fueron tratados previamente por tuberculosis y declarados pérdida al seguimiento al final de su tratamiento más reciente (conocidos previamente como pacientes tratados después de abandono).
- Otros pacientes previamente tratados: Aquellos que han sido previamente tratados por tuberculosis, pero cuyo resultado después del tratamiento más reciente es desconocido o indocumentado. Pacientes con historia desconocida de tratamientos previos por tuberculosis no encajan en ninguna de las categorías mencionadas anteriormente.

Clasificación basada en el estado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Los casos pueden ser:
- Paciente con tuberculosis y VIH: Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis y que tienen un resultado positivo de la prueba del VIH realizado al momento del diagnóstico de tuberculosis u otra evidencia documentada de inscripción a la atención de VIH, tales como la inscripción en el registro de pre terapia antirretroviral o en el registro de terapia antirretroviral una vez que esta se ha iniciado.
- Paciente con tuberculosis y sin VIH: Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis y que tiene un resultado negativo de la prueba del VIH realizada al momento del diagnóstico de la tuberculosis. Cualquier paciente con tuberculosis y sin VIH que posteriormente se encuentra que tiene el virus debe ser reclasificado.
- Paciente con tuberculosis y estado de VIH desconocido: Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis que no tiene ningún resultado de la prueba del VIH y no hay otra evidencia.

Clasificación basada en la resistencia a medicamentos

Los casos se clasifican en categorías en función de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos de los aislados clínicos confirmados como M. tuberculosis:
- Monorresistencia: Resistencia a solo un medicamento antituberculoso de primera línea.
- Polirresistencia: Resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea (que no sea isoniacida y rifampicina a la vez).
- Multidrogorresistencia: Resistencia al menos a la isoniacida y la rifampicina.
- Extensamente resistente: Resistencia a cualquier fluoroquinolona y al menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina), en casos con multidrorresistencia.
- Resistencia a la rifampicina: Detectada utilizando métodos fenotípicos y genotípicos, con o sin resistencia, a otros medicamentos antituberculosos. Incluye cualquier resistencia a la rifampicina, ya sea monorresistencia, multidrogorresistencia, polirresistencia o extensamente resistente.

Estas categorías no son todas mutuamente excluyentes. Al enumerar la tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR), por ejemplo, también se incluyen la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y la tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR). A pesar de la práctica actual de limitar las definiciones de monorresistencia y polirresistencia solo a fármacos de primera línea, los futuros esquemas de

medicamentos pueden hacer importante clasificar a los pacientes por los patrones de resistencia de sus cepas a las fluoroquinolonas, los inyectables de segunda línea y cualquier otro medicamento antituberculoso para los que haya disponibilidad de pruebas de sensibilidad a los medicamentos confiable.

Tipos de tuberculosis extrapulmonar

Aproximadamente el 20 % de los casos de tuberculosis en poblaciones no infectadas por el VIH se plantea que pueden ser extrapulmonares. En áreas con tuberculosis endémica, la tuberculosis extrapulmonar se da con frecuencia de modo concurrente con la tuberculosis pulmonar, siendo más común en niños y adultos jóvenes, en los que representa infección primaria progresiva. Por el contrario, en las áreas de baja prevalencia, la tuberculosis extrapulmonar aislada es más común y hay un cambio hacia las personas de edad avanzada que representa una tuberculosis de reactivación. La infección por el VIH se asocia con una mayor frecuencia de enfermedad extrapulmonar, incluidas las formas más graves de tuberculosis diseminada y de meningitis tuberculosa.

Meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa suele caracterizarse por menos de dos semanas de fiebre, cefalea y meningismo. Puede haber una disminución del nivel de conciencia, diplopía y, rara vez, hemiparesia. La exploración física muestra rigidez de nuca y, en ocasiones, neuropatía craneal (pares craneales VI, III, IV y VII, por orden de frecuencia) y signos de vías largas. Las radiografías de tórax pueden ser compatibles con tuberculosis pulmonaro tuberculosis miliar. La tomografía computarizada cefálica puede mostrar realce con contraste sobre las meninges basilares, áreas hipodensas compatibles con infartos, hidrocefalia y, en ocasiones, lesiones inflamatorias focales (tuberculomas). La angiografía con una tomografía computarizada puede revelar compresión de vasos o vasculitis.

Linfadenitis tuberculosa

La linfadenitis puede ser la única manifestación de la tuberculosis o, con mayor frecuencia, sobre todo en las personas infectadas por el VIH, puede acompañar la tuberculosis pulmonar. Los pacientes con enfermedad ganglionar aislada pueden estar afebriles. Los ganglios linfáticos supraclaviculares y de la región cervical posterior son los afectados con mayor frecuencia. Este hecho contrasta con la escrófula de las micobacterias atípicas o **M. bovis**, observada con frecuencia en niños, en los que predomina la adenopatía en la región submandibular y cervical anterosuperior. La linfadenitis no suele ser dolorosa y la aspiración del ganglio linfático con hallazgos de BAAR (bacilo ácido alcohol resistente) es un procedimiento excelente para establecer el diagnóstico.

Pericarditis tuberculosa

La pericarditis tuberculosa suele manifestarse de forma crónica, pero en ocasiones puede ser subaguda con fiebre, sudoración nocturna, dolor torácico, disnea, edema pedal y otros signos de insuficiencia cardiaca derecha. La exploración física muestra signos de afección pericárdica, insuficiencia cardiaca derecha y taponamiento (en ≈10 %). La aspiración pericárdica y la biopsia son los procedimientos diagnósticos de elección. Cuando hay taponamiento, una ventana pericárdica puede ser diagnóstica y terapéutica.

Peritonitis tuberculosa

La peritonitis tuberculosa puede acompañarse de dolor abdominal y fiebre, en ocasiones remedando un abdomen agudo. Otra posibilidad es que curse de manera insidiosa con dolor abdominal, hinchazón, sudoración nocturna y pérdida de peso. El síndrome clínico está causado por la apertura de ganglios linfáticos tuberculosos al espacio peritoneal. Suele haber ascitis exudativa a menos que la tuberculosis esté superpuesta sobre una ascitis trasudativa preexistente, como en la hepatopatía alcohólica. En la exploración física el abdomen ha

sido descrito como "pastoso" porque se pueden palpar asas intestinales apelmazadas. Una variante de este síndrome es denominada tal vez de modo más acertado como tuberculosis abdominal. En este caso el dolor abdominal es subagudo, los hallazgos asociados en la exploración física menos llamativos y la ascitis menos prominente o ausente. El mejor método para el diagnóstico cuando hay ascitis es la biopsia peritoneal con guía laparoscópica. En áreas endémicas de tuberculosis y VIH se emplea con frecuencia el hallazgo de linfadenopatía intraabdominal en la ecografía abdominal o la tomografía computarizada para apoyar el diagnóstico de tuberculosis abdominal.

Tuberculosis gastrointestinal

Los pacientes con tuberculosis gastrointestinal tienen fiebre, dolor abdominal, diarrea y hemorragia u obstrucción gastrointestinal. Las radiografías del intestino delgado y la tomografía computarizada abdominal muestran afectación del íleon terminal, similar a la de la enfermedad de Crohn. El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica en áreas endémicas de tuberculosis y VIH o por el hallazgo de tuberculosis en otra localización. En ocasiones, se utiliza la biopsia intraluminal del íleon terminal u otras localizaciones afectadas para establecer el diagnóstico.

Tuberculosis renal

Los síntomas y signos asociados con la tuberculosis renal pueden ser escasos, aunque en ocasiones hay disuria, hematuria y dolor en el flanco. Con frecuencia el diagnóstico viene sugerido por el hallazgo de una piuria estéril o hematuria como anomalías iniciales que desencadenan una evaluación. La exploración física suele ser poco llamativa. La tomografía computarizada muestra una cicatrización cortical renal, en ocasiones con lesiones de tipo masa o cavitarias, necrosis papilar con dilatación calicial y ureteral, o "uréter arrosariado" por las estenosis ureterales.

Osteomielitis vertebral

La localización inicial de la enfermedad es la región subcondral de la porción anterior del cuerpo vertebral. Las vértebras torácicas inferiores y lumbares son las afectadas con mayor frecuencia. El espacio discal está preservado inicialmente, pero se ve afectado más tarde con diseminación a las vértebras adyacentes. Los "abscesos fríos" paravertebrales pueden diseccionar a través de los planos tisulares. Los pacientes tienen dolor lumbar y en ocasiones dolor radicular. En ocasiones y con mayor frecuencia cuando hay afectación cervical puede haber debilidad de las piernas e incontinencia de heces y orina. La exploración física puede mostrar una deformidad en joroba causada por fracturas anteriores por compresión o paraparesia. Las radiografías de la columna vertebral, así como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, pueden mostrar anomalías en las vértebras adyacentes con compresión anterior. También puede apreciarse la presencia de abscesos fríos.

Otras formas de tuberculosis extrapulmonar

La tuberculosis del hueso o de las articulaciones puede manifestarse de modo subagudo o como combinación de sinovitis y osteomielitis. Las articulaciones afectadas pueden haber sufrido previamente algún tipo de traumatismo. La tuberculosis del tracto genital femenino puede dar lugar a dolor pélvico, menorragia, flujo vaginal o infertilidad. Los hombres pueden tener una masa epididimaria, en ocasiones observada en pacientes con tuberculosis miliar.

Otra manifestación extrapulmonar poco frecuente, pero a tener en cuenta, es la uveítis granulomatosa.

Diagnóstico

El diagnóstico se divide en dos vertientes que son el diagnóstico de infección tuberculosa latente y el diagnóstico de enfermedad tuberculosa. En el primer caso son fundamentales el Mantoux o prueba de tuberculina (derivado proteico purificado, PPD) y la detección de liberación de interferón gamma (IGRAS: Interferon Gamma Release Assay, por sus siglas en inglés), los dos métodos más usados.

Mientras que para el caso de la enfermedad existen seis pilares diagnósticos que son la clínica, la microbiología, la radiología, las pruebas inmunológicas, la anatomía patológica y otras como la adenosina deaminasa.

Las pruebas de diagnóstico de infección tuberculosa latente no se deben realizar de forma indiscriminada a toda la población, ya que solo se recomienda a los grupos vulnerables, en los cuales la identificación de la misma lleva aparejado una intervención terapéutica preventiva. Es importante para el clínico definir ante la detección de infección tuberculosa, quien debe hacer la quimioprofilaxis o terapia preventiva y que no sea un dogma. Aquí se valora riesgo beneficio si merece la pena el riesgo de toxicidad por el beneficio de eliminar la infección y es por ello que se logró identificar cuáles grupos vulnerables eran más tendentes a desarrollar la enfermedad.

En primer lugar están los coinfectados de tuberculosis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida con un riesgo entre 50-100 veces superior de enfermar que la población promedio, luego los casos con conversión tuberculínica reciente menor a dos años, sobre todo contactos de casos bacilíferos o personal sanitario; niños de contactos estrechos de bacilíferos, pacientes con lesiones fibróticas (tuberculosis residual inactiva no tratada), casos sometidos a tratamientos biológicos (antifactor de necrosis tumoral u otros inmunosupresores), pacientes en diálisis, silicosis, trasplantes y otros casos muy seleccionados de inmunodeficiencias. Un resultado positivo por cualquiera de los métodos no es por sí mismo un indicador del riesgo de progresión a la enfermedad activa.

Existen falsos negativos del Mantoux, los cuales son de la tercera edad por disminución de la memoria inmunológica inducida por la vacunación en el primer año de vida, inmunodeprimidos, enfermedad tuberculosa avanzada, infección muy reciente, errores en la administración y subjetividad en la interpretación de los resultados; mientras, los falsos positivos se caracterizan por micobacterias ambientales, vacunados y efecto Booster. Por ello se buscó otro método y surgieron los de detección de liberación de interferón gamma (IGRAS), empleando diferentes antígenos micobacterianos para la estimulación de las células T y poder detectar in vitro la liberación de IFN-γ, que es la citocina efectora clave en el control de la infección micobacteriana y la citocina esencial en el desarrollo de la inmunidad protectora contra **M. tuberculosis**. El QuantiFERON-TB Gold (método In-Tube) tiene sus resultados en positivo >0,35 UI/mL, negativo <0,35 UI/mL (control + >0,5) e indeterminado <0,35 UI/mL (control + <0,5) o control negativo >8 UI/mL. Después se introdujo el QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus), que es una nueva generación e incluye un tubo antigénico adicional (TB2) con péptidos cortos nuevamente diseñados, capaces de estimular la producción de interferón-γ por ambas células T CD4+ y CD8+. Las ventajas de los nuevos tests de detección de IFN-γ son no interferencia con la vacuna bacilo de Calmette-Guérin, no subjetividad en la interpretación, posibilidad de repetir determinaciones, resultados rápidos, eliminar la visita de lectura, controlar la falta de respuesta inmune y de fácil estandarización.

Cuadro clínico

El cuadro clínico depende de la etapa (infección o enfermedad), la forma de presentación (primaria, posprimaria o de reinfección), la localización y el estado inmunológico, sobre todo, en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Las personas infectadas son asintomáticas y solo presentan reacción a tuberculina o interferón gamma positivas. Estos no contagian y se plantea que de ser tratados pueden curar sin desarrollar la enfermedad. Las personas enfermas presentan síntomas pulmonares en el 85 % de los casos y 15 son extrapulmonares en zonas como ganglios, pleura, meningitis, peritoneo riñones, hígado, hueso, ojos, piel, mamas, etc. La tendencia es a una enfermedad crónica que puede curar hasta un 30 % de

los casos sin antibióticos causando cansancio fácil (fatiga), malestar general, pérdida de apetito y peso, sudoración nocturna, fiebre vespertina, tos seca o húmeda, expectoración en relación con la extensión lesional, dolor torácico (pleurítico), hemoptisis (tos con sangre o rasgos de sangre), disnea, adenomegalias, derrames, neumonías, cavernas, abscesos y signos propios del órgano afectado en las formas extrapulmonares.

La forma de primo infección o tuberculosis primaria puede tener tres variantes, las cuales son una forma de infección inactiva (granuloma calcificado), la activa no evolutiva (adenopatía hiliar con escasa lesión parenquimatosa) y la primo infección activa evolutiva (enfermedad florida como una tuberculosis del adulto o de reinfección).

La forma de reinfección puede ser por vía endógena o exógena. La tuberculosis primaria es más frecuente en niños, adolescentes y personas con inmunodeficiencias. Esta suele ser subclínica, da síntomas inespecíficos como fiebre, hiporexia, irritabilidad, sudor nocturno, síntomas respiratorios (tos-expectoración, disnea, dolor torácico), signos generales (fiebre, pérdida de peso, eritema nodoso) y otros signos respiratorios no específicos. Los síndromes más frecuentes son alveolitis, neumonía ganglionar, pleuritis, meningitis, meningoencefalitis y la miliar.

La forma posprimaria o del adulto tiene un comienzo insidioso y curso crónico, sin síntomas en 5-10 % de los casos. Los síntomas constitucionales no específicos (más frecuentes en niños y VIH+) son fiebre (65-80 % de casos), pérdida de peso, sudoración nocturna (más específica que en la primaria), fatiga, cansancio, hiporexia, síntomas respiratorios como tos persistente (habitualmente productiva), hemoptisis (esputo hemoptoico), dolor torácico (habitualmente pleurítico), disnea (enfermedad avanzada) y síntomas extrapulmonares (según lugar de afección).

Examen físico

En el examen físico hay cuatro aspectos de gran relevancia:

- Inspección: Puede ser un paciente delgado, con estigmas de algún grupo vulnerable, con tos y fascie (cara) asténica.
- Palpación: Posibles adenomegalias, expansibilidad torácica disminuida en los complicados con atrapamiento aéreo o derrame pleural de gran cuantía y en los casos de enfermedad extapulmonar alteraciones propias de la zona, yendo desde signos flogísticos hasta abscesos o necrosis en los tejidos.
- Percusión: Matidez en las zonas de consolidación o derrame pleural, timpanismo en casos de hiperinsuflación o grandes cavidades.
- Auscultación: Estertores secos o húmedos en las extensas lesiones muy exudativas con cavernas y neumonía.

Diagnóstico microbiológico y molecular de la enfermedad tuberculosa

El diagnóstico de certeza se obtiene por cultivo con crecimiento, GeneXpert, Genotype o leucemia promielocítica aguda (LPA) u otra prueba molecular positiva para M. tuberculosis, mientras que la alta probabilidad diagnóstica que justifica iniciar tratamiento se obtiene por baciloscopia positiva o granulomas caseificantes y célula de Langhans en biopsia. Entonces se pueden definir cuatro elementos diagnósticos fundamentales que son baciloscopia, GeneXpert y otras pruebas moleculares rápidas, cultivo e identificación. Una vez que se tiene la identificación, el siguiente paso corresponde al test de sensibilidad.

Baciloscopia

La baciloscopia tiene dos variantes. Una, la tinción de ZiehlNeelsen en un microscopio óptico convencional donde se observan los bacilos de color rojo en fondo azul y blanco; y dos, la tinción de Auramina que requiere un microscopio de fluorescencia y los bacilos se ven amarillos y brillantes en fondo verde oscuro.

La baciloscopia directa ha sido durante 50 años la técnica más empleada para el diagnóstico por

su rapidez, sencillez, bajo costo y determinante de contagiosidad. Necesita un umbral de 10 000 bacilos por mililitro de muestra para resultar positivo, por lo cual su sensibilidad varía entre 80-90 % en los cavitarios a 50-80 % en los infiltrados y menos del 50 % en las formas nodulares. Su especificidad es del 96-99 % si se correlaciona con la clínica, pero tiene falsos positivos ya que no permite discernir entre micobacterias ambientales, nocardias, hongos, restos de comida, suciedad o rayaduras en la lámina, ni entre bacilos muertos o viables. Puede tener falsos negativos en casos paucibacilares (que tienen pocos bacilos), mala muestra, emisión intermitente de bacilos por la expectoración o técnica inadecuada del laboratorista.

GeneXpert y otras pruebas moleculares rápidas

La Organización Mundial de la Salud recomienda que las pruebas moleculares reemplacen o complementen las pruebas convencionales por ser más sensibles, se deben utilizar como prueba diagnóstica inicial para detección de M. tuberculosis y la resistencia por lo menos a rifampicina, a fin de minimizar los retrasos en el inicio de tratamientos adecuados.

El GeneXpert se utiliza en el mundo desde 2011 para realizar un diagnóstico rápido y para detectar resistencia a la rifampicina. Detecta la presencia de ADN de M. tuberculosis (bacilos vivos y muertos) en la muestra y también identifica los cambios en el ADN que pueden producir la resistencia a la rifampicina a nivel del gen rpoB. Es una PCR cuantitativa (quantitative polymerase chain reaction, por sus siglas en inglés) o en tiempo real con rápido resultado en apenas 2 h; muy sencilla y reproducible, pudiendo realizarse en cualquier centro periférico con unas mínimas condiciones ambientales. Como amplifica el número de bacilos en muy corto tiempo puede ser positivo solo con 131 bacilos/cc de muestra y si se usan cartuchos Ultra basta con apenas 16 bacilos comparado con los 10 000 necesarios para una baciloscopia, por tanto, es clave en aumentar la detección de enfermos. Tiene, además, una elevada exactitud diagnóstica y confirmados mejores resultados de tratamiento como test inicial para el diagnóstico, por lo que reemplaza a la baciloscopia y, simultáneamente, detecta resistencia a rifampicina. Estudios (con 5 ensayos clínicos aleatorizados), incluyendo más de 30 000 participantes de 37 países (incluyendo 14 países de alta endemia), mostraron una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 98 % en todas las muestras de baciloscópicamente positivos y negativos (BK+ y BK-), mientras que para los casos de VIH en esputo alcanza una sensibilidad del 81 % y especificidad del 98 %. En niños debe usarse como prueba de diagnóstico y para testar sensibilidad a rifampicina en esputo, aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces. En adultos y niños se puede indicar en líquido cefalorraquídeo, aspirado y biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, peritoneal, pericárdico, sinovial y muestras de orina, incluso en sangre. Aunque las condiciones de procesamiento de la muestra requieren de la lisis previa a la realización de la prueba molecular, no se hace directamente de sangre debido a que se produce inhibición.

Otras pruebas moleculares son:

- Xpert MTB/RIF Ultra: Se desarrolla desde 2017 como una nueva generación para salvar las limitaciones del Xpert MTB/RIF. Para mejorar la sensibilidad utiliza dos dianas de amplificación multicopias diferentes (IS6110 y IS1081) y tiene una cámara de reacción de PCR más extensa (50 µL en Ultra, comparado con 25 µL en Xpert MTB/RIF). Esto ha permitido un límite de detección micobacteriano más bajo para el Ultra comparado con el Xpert MTB/RIF (16 unidades formadoras de colonia por mililitro y 131 respectivamente). Ultra utiliza las mismas categorías semicuantitavivas que Xpert MTB/RIF (alto, medio, bajo y muy bajo), pero le añade una nueva categoría semicuantitativa denominada trace call (TRAZAS, como una llamada de rastreo, pequeñísima cantidad) que se corresponde con la menor carga bacilar posible para la detección de M. tuberculosis. En personas con VIH, niños y tuberculosis extrapulmonar, los resultados trace calls deberían ser considerados resultados

verdaderos positivos para el uso en decisiones clínicas y del seguimiento de los pacientes. El Informe de la Organización Mundial de la Salud de una consulta a técnicos expertos concluyó: "La interpretación de los resultados del Ultra son los mismos que el Xpert MTB/RIF, con la excepción del resultado MTB trace detectado". Como el resultado MTB trace detectado (trazas) no aporta información de la resistencia a rifampicina, otros métodos deben ser realizados para excluir tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR), mejor cultivo, pues el GenoType-LPA suele ser negativo en estos casos. La recomendación actual de la Organización para el uso del Xpert MTB/RIF también aplica para el Ultra como la prueba diagnóstica inicial para todos los adultos y niños con signos y síntomas de tuberculosis y para el estudio de muestras extrapulmonares seleccionadas (líquido cefalorraquídeo, nódulos linfáticos, muestras de tejidos, esputo, heces, aspirado muestra nasofaríngeo y aspirado gástrico y tuberculosis extrapulmonar).

- GeneXpert MTB/RIF: No resulta válido para monitorear el tratamiento ya que no distingue bacilos vivos de muertos y es capaz de ser positivo con muy pocos bacilos (131/mL). Sin embargo, GeneXpert debe ser realizado como prioridad a lo largo del tratamiento en los pacientes que se mantienen positivos en baciloscopia al segundo y cuarto mes para detectar posible resistencia a rifampicina.
- GenoType-LPA: Se utiliza para realizar un diagnóstico rápido de y para detectar resistencia a rifampicina e isoniacida. Lo hace al detectar la presencia de ADN de M. tuberculosis (presente en bacilos vivos y muertos) en la muestra. Es una PCR convencional que necesita dos días y alta carga bacilar (menos sensible que el Xpert pero mejor para detectar resistencias). Se puede usar en muestras de esputo (directo) o en aislamiento en cultivo (indirecto) de pulmón o extrapulmonar. La detección de resistencia a isoniacida es mediante dos mutaciones que son la del gen katG y la del inhA. El primero, katG, se debe interpretar como moderado o alto nivel de resistencia, lo cual permite indicar altas dosis de isoniacida a la hora del tratamiento; mientras el inhA refleja bajo nivel de resistencias (habitualmente valen dosis normales de isoniacida), pero posible resistencia cruzada con etionamida y proteonamida. La resistencia a rifampicina es por medio de mutaciones en el gen rpoB. Además, puede buscar resistencia a drogas de segunda línea como fluoroquinolonas y aminoglucósidos con sensibilidad del 86,2 % y 87 % respectivamente y valores de especificidad elevados (98,6 y 99,5 % respectivamente). La Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de leucemia promielocítica aguda (LPA) como el test inicial para detectar resistencia a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea para pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina o multidrogorresistentes confirmados, en lugar de los métodos fenotípicos convencionales basados en el cultivo y el test de sensibilidad a fármacos. Más de 500 laboratorios de leucemia promielocítica aguda ya están establecidos en países de bajos o medios ingresos, el costo del equipo oscila entre 8000-40 000 USD y cada determinación entre 10-30 USD.
- TrueNat MTB: Se comienza a utilizarlo desde 2020, solo requiere 0,5 mL de muestra, mientras que el GeneXpert requiere 1 mL. Es una máquina portátil con batería incorporada que se puede utilizar en el nivel más periférico del sistema de salud. Demora alrededor de 25 min para la extracción del ADN, otros 35 min para el diagnóstico de tuberculosis y 1 h para testar resistencia a rifampicina. Los precios actuales que oferta la compañía son de 7000 USD para la máquina y 14 USD por prueba. La sensibilidad de TrueNat MTB es 83 % y de MTB Plus 89 %; especificidad de 99 % para MTB y 98 % para MTB Plus assay. El GeneXpert es más adecuado cuando se tienen que realizar varias pruebas a la vez.
- TB-LAMP: Se recomienda desde 2016, detecta la micobacteria en menos de 1 h por un procedimiento manual con lectura directa con luz

ultravioleta, requiere infraestructura mínima y es una alternativa a la baciloscopia recomendado para remplazarla en adultos con síntomas compatibles y seguimiento en baciloscopia (no supera al Xpert en sensibilidad y especificidad).

- BD MAX MDR-TB assay: Es un PCR en tiempo real, automatizada e integrada, que detecta AND del complejo **M. tuberculosis** y las mutaciones de los genes rpoB (asociada a resistencia a rifampicina), de katG y el promotor inhA (asociadas a resistencia a isoniacida). Puede ser positiva con un mínimo de 10 UFC/mL. Unas 24 muestras se pueden analizar a la vez, con una demora total de la prueba de 4 h. Requiere electricidad estable y, por lo tanto, debe estar en laboratorios de referencia, con una mínima experiencia del técnico.

Cultivo

El cultivo brinda como utilidades diagnóstico de certeza, identificación de especie y estudio de sensibilidad. El cultivo convencional en medio sólido tarda 8 semanas en dar su resultado. Es de bajo costo, baja contaminación, lectura manual y requiere especialización. Diagnostica 20-30 % más casos de tuberculosis pulmonar y 10-15 % en tuberculosis extrapulmonares, comparado con la baciloscopia directa. Requiere equipamientos de protección colectiva.

El cultivo en medio líquido se comenzó a usar en junio de 2007, la Organización Mundial de la Salud lo recomendó para el uso de medio líquido para cultivo y prueba de sensibilidad en países de medios y bajos recursos. Los retrasos para determinar la sensibilidad a drogas pueden reducirse a 10 días en comparación con 28-42 días, con los medios sólidos convencionales. El cultivo en medio líquido es más sensible para la detección de micobacteria y puede aumentar la detección de casos entre 20-30 % sobre medio sólido. Al compararlo con el medio sólido tiene un resultado más temprano, costo elevado, elevada contaminación, lectura automática, requiere especialización.

No debe olvidarse la adenosina desaminasa (ADA) que interviene en el catabolismo de las purinas, cuya principal actividad fisiológica ocurre en el tejido linfoide, su determinación es muy válida en líquido de serosas afectas de tuberculosis. En países de alta o moderada endemia ha mostrado una sensibilidad y una especificidad cercana al 100 %. No es una técnica compleja ni tampoco muy costosa. Los falsos positivos serían en derrames metaneumónicos, empiemas, artritisreumatoide, lupus y linfomas.

Por último, debe mencionarse el test de lipoarabinomanano en orina de flujo lateral (LF-LAM: lateral flow urine lipoarabinomannan assay, según sus siglas en inglés). Este test puede ayudar en el diagnóstico de dos grupos específicos de pacientes, en aquellos con VIH, signos y síntomas de tuberculosis y CD4 inferior o igual a 100 cel/µL o pacientes con VIH "gravemente enfermos", independientemente del número de CD4 o con CD4 desconocido. Se define como "gravemente enfermos" a los que tengan cuatro señales de peligro, como son frecuencia respiratoria >30/min, temperatura 39 °C, frecuencia cardiaca >120/min e incapaz de andar sin ayuda. Los resultados se ven en 30 min y es mucho más barato que GenXpert. En cuanto a sensibilidad, aumenta cuanto más inmunodepresión y especificidad (>98 %). No proporciona ninguna información sobre la resistencia a los medicamentos y puede dar falsos positivos por micobacterias no tuberculosas.

A modo de resumen se puede reflejar la sensibilidad de los métodos diagnósticos más usuales en el número de bacilos/mL de muestra necesarios para que las pruebas microbiológicas sean positivas, como son baciloscópicamente 10 000, GeneXpert 131, Truenat MTB 100, TrueNat MTB Plus 30, GeneXpert Ultra 16, BD Max 10 y Cultivo 10.

Pruebas de sensibilidad a drogas antituberculosas

Se hacen por métodos fenotípicos o genotípicos. Las pruebas de sensibilidad por métodos fenotípicos se dividen en tres grupos: las que se realizan en medio sólido (Löwenstein-Jensen; Middlebrook 7H10, 7H11), las que se realizan en medio líquido (BACTEC

MGIT 960) y las pruebas de sensibilidad en sistemas no comerciales como el ensayo de nitrato reductasa, el test de susceptibilidad a fármacos mediante observación microscópica (MODS) y los métodos colorimétricos. El método de las proporciones se basa en comparar el crecimiento de las cepas en medios con y sin antibiótico. Si el crecimiento en los medios que contienen los fármacos a una concentración establecida (que llamamos crítica) supera el 1 % en relación al desarrollo en los medios sin drogas, el aislamiento es considerado resistente. Estos métodos fenotípicos tienen como hándicap que requieren mucho tiempo para dar resultados mientras que las pruebas genotípicas como el Xpert, el Genotype o leucemia promielocítica aguda que se aplican en Cuba son más rápidas (fig. 4.1).

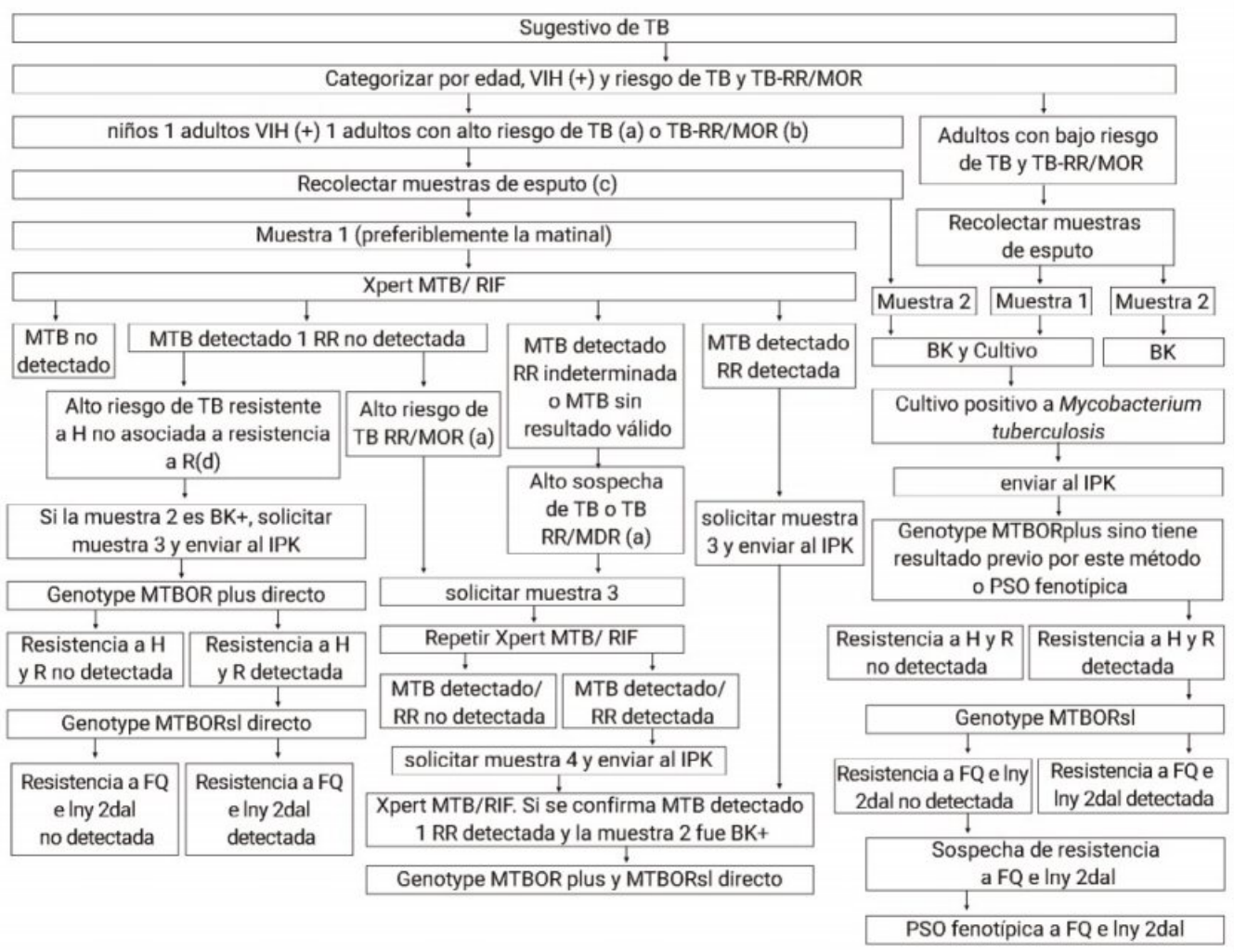

Fig. 4.1. Algoritmo diagnóstico recomendado en el nuevo Programa nacional de control de la tuberculosis en Cuba 2021.

Interpretación: (a) Grupos vulnerables, (b) Pacientes previamente tratados no curados o contactos sintomáticos de un drogorresistente, (c) Pacientes con al menos 3 cc de contenido purulento, (d) Casos en los que se descartó resistencia a la rifampicina.

Leyenda: TB: tuberculosis, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, TB-RR: tuberculosis resistente a la rifampicina, TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente, IPK: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, PSD: pruebas de sensibilidad a los medicamentos, BK: baciloscopia, MTB: M. tuberculosis, RIF (R): rifampicina, H: isoniacida, FQ: fluoroquinolona.

Pruebas de imagenología

El examen de rayos X convencional es útil gracias a su sensibilidad y bajo costo, con la limitante de una especificidad moderada que mejora en manos expertas correlacionando con la clínica y el interrogatorio. Algunos casos requieren la tomografía computarizada y el ultrasonido en casos de derrame o colecciones. Se recomienda la radiografía digital por ser más barato y poder aplicarse a mayor cantidad de casos, sobre todo en grandes controles de foco, como pudiera ser las prisiones. No es despreciable el número de casos que han suscitado realizar pruebas microbiológicas debido a alteraciones en la radiografía más que por los síntomas de más de 21 días.

En niños gana mucho valor diagnóstico ya que son paucibacilares. Es prioritario su uso para descartar enfermedad activa antes de comenzar los tratamientos preventivos. Los hallazgos dependen de la integridad de la respuesta inmune, ya que en los casos de VIH aumenta la probabilidad de no encontrar lesiones o en los diabéticos donde además hay predilección por los lóbulos inferiores. También influye la forma de presentación, ya que en la primaria se observa el nódulo o la adenopatía hiliar mientras que la secundaria muestra cavernas, infiltrados alveolo-intersticiales, consolidaciones, derrames o la forma miliar con la granulia diseminada menos de 3 mm. Aunque el seguimiento de los casos es fundamentalmente microbiológico y clínico, la radiología es también de utilidad para el monitoreo de la respuesta al tratamiento (evolución radiológica) y tiene relevancia en estudio del pulmón secuelar posenfermedad.

En la tuberculosis primaria se ve infiltrado alveolar, consolidación con broncograma aéreo que cura espontáneamente y deja calcificación, como foco primario de Ghon o el complejo de Ranke (formado por el foco de Ghon más el nódulo hiliar calcificado). Menos frecuentemente se observa pleuritis y compromiso ganglionar.

En la tuberculosis posprimaria (reactivación) la lesión más frecuente es la consolidación heterogénea en parches o focal, que toma segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. Infiltrados alveolo-intersticiales, nódulos mal definidos, opacidades lineales y cavidades (cavernas) 20-45 % muestran la enfermedad activa, con paredes gruesas (más que bulas o bronquiectasias) y, menos frecuente, adenopatías hiliares (5-10 %) y derrames pleurales unilaterales (20 %).

La tomografía axial computarizada muestra nódulos pequeños centrolobulillares, ramificación lineal con opacidades nodulares (árbol en brote, tree in a bud), cavernas (paredes gruesas), diseminación endobronqueal (necrosis caseosa). La asociación de caverna y árbol en brote (árbol en gemación) es altamente sugestiva de tuberculosis activa. En los casos de tuberculosis miliar se recogen innumerables nódulos pequeños de 1-3 mm distribuidos al azar en ambos pulmones, engrosamiento del septo interlobar (cisuritis) o de la red intralobar y si se acompaña de patrón vidrio esmerilado (deslustrado) sugiere el comienzo del distress respiratorio.

Drogorresistencia en la tuberculosis

Existen tres tipos de resistencia en la tuberculosis: natural, adquirida o secundaria y primaria o inicial.

Resistencia natural

Se define así a todas las especies vivas cuando, en su fin de perpetuar la especie alcanzan un número determinado de divisiones, padecen, por azar accidental, mutaciones genómicas que dan lugar a organismos con algunas funciones concretas alteradas. Esto ocurre permanentemente en las sucesivas divisiones década especie. Es, por lo tanto, un fenómeno dinámico. Cuando las especies vivas alcanzan un número superior a 100 000 o 1 millón, muchos de los organismos integrantes de la especie presentan mutaciones genéticas. Por suerte, la mayoría de estas mutaciones no tienen expresión fenotípica evidente. A veces, es necesario someter a la especie a una presión selectiva para

que exprese la mutación seleccionada. Algunas de estas múltiples mutaciones afectan a los genes en los que actúan los fármacos antituberculosos. Esto condiciona que estos antibióticos no puedan actuar frente a M. tuberculosis, por lo que, fenotípicamente, se comportan como resistente a los mismos.

Los mutantes resistentes, según población bacilar, son:

- Isoniacida: $1/10^5$-10^6 bacilos.
- Rifampicina: $1/10^7$-10^8 bacilos.
- Estreptomicina: $1/10^5$-10^6 bacilos.
- Etambutol: $1/10^5$-10^6 bacilos.
- Pirazinamida: $1/10^4$-10^5 bacilos.
- Quinolonas: $1/10^5$-10^6 bacilos.

Dependiendo de las condiciones del medio se desarrollan las diferentes poblaciones bacilares, por tanto, en pacientes baciloscópicamente positivos (BK+) o con cavernas y grandes infiltrados se encuentran grandes cantidades de bacilos en multiplicación rápida, lo que supone la existencia de mutaciones. En los casos de nódulos, adenopatías o localizaciones extrapulmonares al no existir condiciones idóneas para su proliferación, no se alcanzan grandes numerosos de bacilos y no es tan alta la probabilidad de mutaciones:

- Tuberculosis baciloscópicamente positiva: 10^7-10^9 bacilos.
- Cavitaria: 10^7-10^9 bacilos.
- Infiltrado: 10^4-10^7 bacilos.
- Nódulos: 10^4-10^6 bacilos.
- Adenopatías: 10^4-10^6 bacilos.
- Tuberculosis extrapulmonar: 10^4-10^6 bacilos.

Si a una tuberculosis baciloscópicamente positiva se le trata con un solo fármaco, como la isoniacida que se indica en el tratamiento preventivo (antes quimioprofilaxis), por cada millón de bacilos matará 999 999, pero seleccionará el mutante resistente que existe. Si esta tuberculosis tiene un mínimo de 1000 millones (10^9), en 2-8 semanas habrá seleccionado los 1000 bacilos (1 por millón) mutantes resistentes de esta población. Estos 1000 bacilos son insuficientes para dar clínica y para dar pacientes baciloscópicamente positivos, lo cual va a dar la falsa impresión de buena evolución. El problema es que estos 1000 pronto serán 10^9 bacilos, lo que se conoce como el fenómeno de caída y subida (fall and rise). Así, dos condiciones son necesarias para la selección de los mutantes resistentes naturales. Una, presencia de tuberculosis avanzada (baciloscopia positiva o cavitaria) y dos, mal tratamiento con monoterapias reales o encubiertas por más de un mes. Este límite de un mes está validado por estudios realizados desde 1948, con la selección de resistencias a la estreptomicina por el British Medical Research Council.

Entonces si a una tuberculosis muy bacilífera se le trata con un solo fármaco existe una elevada probabilidad de que se le seleccionen los bacilos mutantes resistentes naturales a este medicamento, por lo cual se debe siempre evitar tratar con un solo fármaco (monoterapia). Pero si se trata con dos fármacos a los que es sensible va a ser prácticamente imposible que se seleccionen resistencias, lo cual lleva a concluir que en condiciones ideales la enfermedad se puede curar con dos fármacos si son sensibles.

Resistencia adquirida o secundaria

Es aquella en la cual al enfermo se le han seleccionado los mutantes resistentes por una mala terapéutica y presentará una tuberculosis resistente, por lo tanto, siempre es una expresión de una mala terapéutica sea por monoterapia real o monoterapia encubierta (añadir un solo fármaco a una asociación ineficaz). Detrás de un enfermo con tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) por resistencia adquirida, con mucha frecuencia hay una larga y desafortunada secuencia de errores terapéuticos (monoterapias encubiertas sucesivas).

Resistencia primaria o inicial

Es aquella en la cual una persona es contagiada por un enfermo al que se le han seleccionado los mutantes resistentes (resistencia adquirida) o también había sido contagiado por otro drogorresistente y por tanto se puede inferir que tienen el mismo

patrón de resistencias. Entonces la resistencia primaria es la que presentan aquellos enfermos con tuberculosis que nunca han recibido tratamiento por más de un mes y por tanto no se pudo seleccionar mutantes resistentes.

Interpretación de las pruebas de sensibilidad a drogas

En 1993, el New England Journal había publicado que la selección de los fármacos antituberculosos debe basarse en la historia de drogas tomadas en el pasado y en los resultados de test de sensibilidad "fiables". El tratamiento previo con una droga por más de un mes fue asociado con una eficacia disminuida de la droga, a pesar de los test in vitro indicando susceptibilidad. Estos resultados les dan un gran valor a las historias de tratamiento previo tomado por el enfermo, por tanto, la resistencia debe ser sospechada e incluso en algunos casos aceptada en cualquier fármaco administrado en monoterapia (por más de 3-4 semanas) o en un régimen que ha fracasado. Las pruebas de sensibilidad fenotípicas que son las que se hacen a cepas adultas que fueron primeramente cultivadas aportan información tardía y a veces no exacta correlación in vitro e in vivo, por lo cual deben realizarse siempre, pero hay que interpretarlas adecuadamente.

La credibilidad clínica de los test de sensibilidad es buena para isoniacida y rifampicina, aunque no sea del 100 %, pero es menos creíble para etambutol, estreptomicina y pirazinamida que esta última necesitaría realizar una baciloscopia (BACTEC) o cultivo en medio líquido (MGIT) con tubo especial para su determinación, siendo muy costosa. Se pueden hacer inferencias en función de algunos resultados, por ejemplo, en caso de resistencia a isoniacida se puede suponer que hay más del 50 % de posibilidades de que exista resistencia a estreptomicina. En casos con sensibilidad a rifampicinamás del 90 % de las veces hay sensibilidad a pirazinamida y etambutol, si hay resistencia a rifampicina debe haber 90 % de probabilidad de resistencia a isoniacida y 50 % de resistencia a pirazinamida. En resistencia a isoniacida puede haber 15-20 % de posibilidad de resistencia a etionamida y proteonamida, ante una resistencia a fluoroquinolonas se debe pensar en que ya existe una multidrogorresistencia más que en una monorresistencia a isoniacida. Es buena la credibilidad de las pruebas de sensibilidad para fluoroquinolonas e inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina) pero no es buena la credibilidad para etionamida, proteonamida, ácido 5-aminosalicílico, cicloserina y terizidone. Hasta el momento no existen test confiables para los nuevos fármacos (linezolid, bedaquilina, clofazimina, delamanid, etc.).

Por todo lo anterior hay que hacer una interpretación de los test de sensibilidad a fármacos y definir cómo actuar en caso de resultados discordantes. Por ejemplo, cualquier test informando resistencia a rifampicina se debe aceptar como verdadero. Ante el resultado de resistencia a isoniacida si se reporta solo mutación en el gen inhA el grado de resistencia es bajo y se puede dar en dosis de 10 mg/kg, si solo hay mutación en gen katG la resistencia es moderada y hay que valorar usar dosis de 15-20 mg/kg; mientras que en el informe de resistencia en ambos genes al unísono (inhA y katG) no se debe dar isoniacida pues la resistencia es total. En caso de la resistencia a fluoroquinolonas algunas mutaciones específicas en gen gyr-A deben utilizar altas dosis de moxifloxacina, pero sin contarse como fármaco activo en el esquema. En los reportes de test resistentes a inyectables de segunda línea algunas mutaciones específicas deben aconsejar utilizar amikacina, pero sin contarse como fármaco activo.

Las complicaciones agudas y crónicas de la tuberculosis, según localización, pueden ser:

- Parénquima pulmonar: cavidad residual, tuberculoma, aspergiloma, lesiones cicatriciales o fibrocavitarias y alteración ventilatoria obstructiva o restrictiva.
- Vías aéreas: bronquiectasias, estenosis traqueobronquial y broncolitiasis.

- Pleura: empiema crónico y fístula broncopleural.
- Vascular: seudoaneurisma de Rasmussen.
- Mediastino o cardiaca: calcificación ganglionar mediastínica, fístula broncoesofágica, taponamiento cardiaco y pericarditis constrictiva.
- Sistema nervioso central: tuberculoma, hidrocefalia y meningitis.
- Abdomen: ascitis, colitis granulomatosa y absceso pélvico.
- Genitourinario: estenosis ureteral, hidronefrosis y absceso prostático.
- Ocular: uveítis anterior o posterior, coroiditis y neuropatía óptica.
- Hueso: osteomielitis focal, discitis espinal y osteomielitis (enfermedad de Pott) y fracturas patológicas.

Tratamiento

El tratamiento de la tuberculosis en Cuba se realiza, según lo norma el programa nacional para el control de la tuberculosis, de forma ambulatoria. Este se hace en dos fases, estrictamente controladas por la atención primaria de salud, con el uso de multidrogas y tiene acciones de quimioprofilaxis, prevención y tratamiento farmacológico, según las diferentes categorías establecidas.

Prevención

Prevenir la tuberculosis tratando la infección tuberculosa latente es una piedra angular de la estrategia de eliminación de la tuberculosis en Cuba. Se manifiesta de la forma siguiente:

- La prevención primaria se aplica a los sujetos no infectados y se basa en el control de infecciones, la bioseguridad, la vacuna bacilo de Calmette-Guérin, el mantenimiento de un buen estado nutricional y un sistema inmune competente.
- La prevención secundaria se aplica a los infectados, pero no enfermos y busca el tratamiento de la infección latente y la reconstitución del sistema inmunológico.
- La prevención terciaria se aplica a los enfermos para evitar la muerte o secuelas a través del diagnóstico oportuno y detección de resistencia, tratamiento eficiente (corto y efectivo) y la supervisión centrada en el paciente.

Vacunación BCG

En países o entornos con una alta incidencia de tuberculosis y alta carga de lepra, una dosis única de la vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin) debe administrarse a todos los recién nacidos sanos en el nacimiento, para prevención de tuberculosis y lepra. Si la vacuna no se puede administrar al nacer, se debe administrar a la oportunidad más temprana y no debe ser retrasada, para proteger al niño antes que se produzca la exposición a la infección. La vacuna es preparada de bacilos vivos de cepa bacilo de Calmette-Guérin y su uso en lactantes no evita la infección primaria por M. tuberculosis ni evita la reactivación; no tiene efecto en reducir la transmisión, pero sí la enfermedad, además de controlar la enfermedad por otras micobacterias como la lepra y úlcera de Buruli. La cicatriz vacunal y el Mantoux positivo posbacilo de Calmette-Guérin no es sinónimo de eficacia. Se sabe que su efecto mengua entre los 10-20 años, pero no existe evidencia que demuestre que revacunar brinde beneficios.

Infección latente

Debido a las altas tasas de infección latente en el mundo (cerca de un 25 % de la población), y por ser esta el estadio previo a la enfermedad contagiosa, es lógico pensar que junto a la prevención primaria el tratamiento de la misma tendría un rol fundamental en la eliminación de la enfermedad. El tratamiento preventivo de la tuberculosis es el que se ofrece a individuos que son considerados de alto riesgo para desarrollar tuberculosis activa con la finalidad de reducir ese riesgo y también se le conoce como tratamiento de la infección latente tuberculosa o terapia preventiva de la tuberculosis; anteriormente llamado quimioprofilaxis o TPI (terapia preventiva con isoniacida).

Las opciones de tratamiento preventivo de la tuberculosis sensible para pacientes VIH negativo

es la mmonoterapia con isoniacida por seis meses, aunque actualmente se está abogando en algunos países por tratamiento con regímenes basados en rifamicinas (rifampicina o rifapentina), que son más efectivos y cortos, pero más costosos. Los casos VIH positivos deben realizar el tratamiento preventivo con isoniacida durante un año. Los casos infectados por supuesta tuberculosis multidrogorresistente en Cuba no reciben tratamiento preventivo sino seguimiento estricto durante dos años por el médico del área para detección precoz del posible paso de infección a enfermedad. Según recomendaciones internacionales, estos requieren uso de fluoroquinolonas u otros agentes de segunda línea lo cual es costoso, tiene mayor riesgo de reacción a medicamentos por su uso prolongado y por tener pocos casos se pueden tener en vigilancia.

Tratamiento farmacológico de la enfermedad tuberculosa

El tratamiento farmacológico se fundamenta en tres bases bacteriológicas que son, la primera, la asociación de fármacos, lo cual previene la aparición de resistencias al evitar la selección de los mutantes resistentes naturales ya que cada fármaco tiene una diferente diana de ataque al bacilo y la mutación genómica que condiciona la resistencia es diferente para cada uno de ellos; la segunda base es el tratamiento prolongado, que permite la acción sobre todas las poblaciones bacilares con sus diferentes condiciones metabólicas; y la tercera la constituye la administración en monodosis, que consigue picos séricos y efecto posantibiótico adecuado además de que se facilita la supervisión.

Es importante definir las características deseables de los fármacos con acción frente a M. tuberculosis, estas son la actividad bactericida y la esterilizante. La primera se refiere a la capacidad para matar los bacilos en fase de multiplicación rápida, metabólicamente muy activos y localizados en las paredes de las cavernas y en el esputo de los pacientes con tuberculosis pulmonar baciloscopia positiva; por tanto aquellos medicamentos con elevada actividad bactericida son los responsables de que rápidamente el paciente deje de infectar, se reduce la posibilidad de seleccionar drogorresistencia, producen una rápida mejoría clínica y reduce la posibilidad de morir tempranamente el paciente. La actividad esterilizante es la capacidad del fármaco para matar los bacilos persistentes, que están en estado metabólico durmiente o en crecimiento intermitente, que son los responsables de las recaídas, por tanto, una buena y rápida esterilización facilitará el acortamiento del tratamiento.

Los requerimientos mínimos para diseñar un esquema de tratamiento son, al menos, tres o cuatro fármacos nuevos, o con probable eficacia y que al menos uno o dos de ellos tenga buena actividad bactericida lo cual salvaría la vida del enfermo y lo curaría pero, que en teoría, no sería necesario después de negativizar los esputos; además debe tener una o dos drogas con buena actividad esterilizante, las cuales van a evitar posibles recaídas y acortan el tiempo de tratamiento pero que deben mantenerse durante todo este. Según lo expuesto el tratamiento ideal sería dos meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida, seguido de cuatro meses con isoniacida más rifampicina diario, pero solo si contara con una prueba de sensibilidad antes de comenzar el tratamiento. Esto es muy poco probable en la práctica, ante lo cual se agrega al esquema el etambutol para proteger la posibilidad de que el enfermo tenga resistencia inicial a isoniacida. Se puede destacar que la pirazinamida solo se da para que, con su acción esterilizante, se pueda reducir el tiempo de tratamiento a seis meses, siempre que vaya asociado a rifampicina.

Este esquema tiene una posibilidad de éxito mayor al 95 % con un 5 % de reacciones adversas y no requiere manejo especializado. Tendría como posibles deficiencias que puede no conseguirse una concentración sérica de rifampicina, acorde a la concentración mínima inhibitoria en pacientes VIH/SIDA y en diabéticos donde está disminuida la capacidad de absorción del fármaco. Así como la existencia de resistencia inicial a isoniacida que se

estima entre un 5-10 % en el mundo, lo cual obliga a no cambiar la fase intensiva del tratamiento si el paciente se mantiene bacteriológicamente positivo al final del segundo mes, al menos hasta conocer sensibilidad a isoniacida y rifampicina.

Descripción de cada fármaco

Para alcanzar un tratamiento efectivo se debe mantener una terapéutica sistemática de multidrogas que se orienten, según cada caso, directamente supervisada y controlada. Entre los medicamentos recomendados están:

- Isoniacida (H): Sintetizada en 1912 en la Universidad de Praga por Meyer y Mally. Los laboratorios Bayer en Alemania, Hoffman-La Roche en Suiza/Estados Unidos y Squibb en los Estados Unidos, la redescubrieron en 1952 de forma independiente sin conocer el trabajo de los otros grupos que investigaban sobre ella. Es un fármaco esencial por su excelente capacidad bactericida, pero como su actividad esterilizante es muy pobre, posiblemente aporte muy poco tras negativizar la baciloscopia por lo cual en la fase de continuación juega un papel de acompañante de la rifampicina y permite en casos puntuales que pudiera ser reemplazado por etambutol u otro medicamento. La absorción es oral y su biodisponibilidad de cerca del 90 % tiene amplia difusión tisular y en líquido cefalorraquídeo llega hasta un 20 %, su metabolismo es hepático, excreción por orina y su efecto posantibiótico puede durar en mayor o menor grado dependiendo de la capacidad de los pacientes de ser acetiladores rápidos o lentos, pero este fenómeno no tiene influencia en los esquemas diarios. La detección de resistencia se hace mediante dos mutaciones que son katG e inhA. La primera, katG, indica moderado/alto nivel de resistencia (pueden valer altas dosis de 15-20 mg/kg), mientras que inhA indica bajo nivel de resistencias (valen dosis normales de 10 mg/kg), pero posible resistencia cruzada con etionamida y proteonamida. Si no se pudiese utilizar por toxicidad o resistencia probada, bastaría con 6-9 meses de rifampicina, pirazinamida y etambutol continuo sin cambio de fase pues rifampicina tiene capacidad bactericida y esterilizante, va protegida por etambutol y la acción esterilizante del régimen está potenciada por la pirazinamida. Al clasificarla, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Bactericida: excelente (probablemente el mejor, con excelente actividad bactericida precoz, actividad bactericida temprana).
  - Esterilización: pobre.
  - Prevención de resistencias en combinación de fármacos: excelente.
  - Mínima toxicidad: muy buen perfil de toxicidad.
- Rifampicina: En 1957 se aisló en los laboratorios de investigación Lepetit una cepa de Streptomyces denominada ME/83, más tarde llamada Streptomyces mediterranei, de una muestra de tierra recogida de un pinar cerca de Saint Raphaël, Francia. De esta cepa, cuya estructura fue elucidada por Oppolzer y colaboradores, se aislaron varias rifamicinas. Mediante la reducción de una de ellas se obtuvo rifamicina S y rifamicina SV. Esta última, al no absorberse de forma significativa por vía oral, solo era efectiva por vía parenteral; posteriormente, se obtuvo mediante modificaciones químicas una sustancia, la rifampicina, activa por vía oral. Puede decirse que es el mejor fármaco, pues es esencial tanto por su actividad bactericida (ligeramente inferior a la isoniacida) como esterilizante, por lo cual se recomienda que debe indicarse durante todo el tratamiento. Tan importante es que el esquema básico actual que usan todos los países es un esquema muy bueno solo por rifampicina. Si no se puede utilizar, bien por toxicidad o resistencia probada, es necesario diseñar un esquema nuevo con fármacos de segunda línea. Su excelente actividad bactericida temprana (EBA, según sus iglas en inglés) es moderada (0,20) a una

dosis de 12 mg/kg, tiene excelente actividad esterilizante, inducción enzimática considerable (sys P450) y buena absorción en el estómago vacío (comida, especialmente grasa y reduce la absorción). La penetración en tejido, en líquido cefalorraquídeo, en lesiones óseas piógenas y empiema pleural no es buena. Las mutaciones de resistencia se encuentran en el gen **rpoB** en 95-98 % de los casos y tiene resistencia cruzada con otras rifamicinas. Para rifapentina es más o menos completa la resistencia cruzada, mientras que para rifabutin tiene un 70-75 % de resistencia cruzada. Al clasificarla, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:

- Bactericida: Buena (actividad bactericida temprana no buena).
- Esterilización: Excelente (el mejor).
- Prevención de resistencias en combinación de fármacos: Excelente.
- Mínima toxicidad: Buen perfil de toxicidad.

- Pirazinamida: Los experimentos que continuaban las investigaciones sobre la actividad antituberculosa de la nicotinamida (un precursor de la vitamina B_3) condujeron a Kushner a la síntesis de la pirazinamida en los laboratorios Lederle en 1952 y por Solotorovski en los Laboratorios Merck en el mismo año. La síntesis del ácido pirazinoico, el metabolito activo de pirazinamida, ya se había patentado en 1934. Se considera un fármaco esencial solo por su capacidad esterilizante de apoyo a rifampicina y cuando hay inflamación y posibles bacilos intramacrofágicos. En un esquema con un fármaco tan esterilizante como rifampicina muy posiblemente aporte muy poco cuando se negativiza la baciloscopia y en el esquema primario solo aporta una reducción del tiempo de tratamiento de 9-6 meses. Se da para que, por su acción esterilizante, pueda reducir el tiempo de tratamiento a seis meses, siempre que vaya con rifampicina. Si no se puede utilizar por toxicidad o resistencia (muy raro si hay sensibilidad a rifampicina), valdría un esquema con dos meses de isoniacida, rifampicina y etambutol seguido de siete meses de isoniacida y rifampicina. Al clasificarla, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Bactericida: Pobre.
  - Esterilización: Muy buena.
  - Prevención de resistencias en combinación de fármacos: No buena.
  - Mínima toxicidad: Buen perfil de toxicidad.
- Etambutol: En 1961 se notificó la síntesis de este medicamento, así como su excelente actividad contra M. tuberculosis, tanto **in vitro** como **in vivo**. Es un fármaco acompañante, muy bien tolerado y que solo va en el esquema para proteger a rifampicina en el caso de que hubiese resistencia inicial a isoniacida y enfermedad muy bacilífera (cavernas o baciloscopia positiva). No es necesario indicarlo si se sabe que hay sensibilidad inicial a isoniacida o la tuberculosis es poco bacilífera (baciloscopia negativa y no cavernas). Si no se puede utilizar, por toxicidad o resistencia (muy raro si hay susceptibilidad a la rifampicina), bastaría con un régimen de dos meses de isoniacida, rifampicina y pirazinamida seguido de cuatro meses de isoniacida y rifampicina, aunque se necesitaría saber la sensibilidad a isoniacida antes de un mes de tratamiento, para poder reforzar el esquema en el caso de resistencia a isoniacida y tuberculosis baciloscopia positiva. Al clasificarla, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Bactericida: Pobre.
  - Esterilización: Pobre.
  - Prevención de resistencias en combinación de fármacos: Muy buena.
  - Mínima toxicidad: Muy buen perfil de toxicidad.

Fármacos de segunda línea

Otros medicamentos son:

- Fluoroquinolonas (levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina): Su actividad bactericida y esterilizante la consiguen al actuar inhibiendo la

subunidad A de ADN girasa (topoisomerasa), que es esencial en la reproducción del ADN bacteriano. Son eliminadas principalmente por el riñón mediante excreción por secreción tubular y filtrado glomerular y un 65-80 % de la dosis es excretada sin cambios en la orina en 24-48 h, resultando en una elevada concentración en orina. No todas tienen la misma eficacia ya que altas dosis de levofloxacina son probablemente algo más bactericidas mientras que la moxifloxacina es probablemente más esterilizante, por lo cual quizás lo mejor sería indicar altas dosis de moxifloxacina. No siempre existe resistencia cruzada entre ellas. Al clasificarlas, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:

- Bactericida: Buena.
- Esterilización: Buena.
- Prevención de resistencias en combinación de fármacos: Moderada.
- Mínima toxicidad: Buen perfil de toxicidad.

- Bedaquilina: Tiene actividad bactericida y esterilizante debido a que inhibe la bomba de protones de la sintetasa de adenosin trifosfato (ATP) de M. tuberculosis. Es una diarylquinolina con una vida media de 5,5 meses, lo cual generó en sus comienzos el temor de los pacientes en los cuales se prolongaba el intervalo QT en el electrocardiograma con efecto tan duradero en el tiempo. Su metabolismo es hepático, fundamentalmente por **cyp344** y puede producir hepatotoxicidad, aunque es raro. Se plantea una posible resistencia cruzada **in vitro** con clofazimina. Viene con una presentación de tabletas de 100 mg y su dosis a indicar es 400 mg una vez al día durante 2 semanas y luego 200 mg 3 veces por semana durante 22 semanas. Se puede tomar a la vez que otros medicamentos y puede ser durante la comida. Tiene contraindicaciones absolutas como hipersensibilidad al medicamento, QTc >500 mseg, o historia de sincopes, arritmias ventriculares o enfermedad coronaria severa o albúmina sérica < 2,8 g/dL y contraindicaciones relativas en niños menores de seis años, embarazo y lactancia. Se debe usar con precaución cuando se asocia con otros fármacos que prolongan el QT (moxifloxacina, clofazimina, delamanid, ondansetron, etc.). Al clasificarla, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Bactericida: Buena actividad bactericida desde el día cuatro en adelante.
  - Esterilización: Muy buena.
  - Prevención de resistencias en una asociación de fármacos: Buena.
  - Mínima toxicidad: Controvertido, ya que se teme la prolongación del QT pero es manejable.
- Linezolid: Tiene actividad bactericida y esterilizante ya que inhibe la síntesis proteica de M. tuberculosis. Provoca neuropatía periférica según la dosis, por lo cual es importante detectar los indicios de la misma antes de su instauración total e irreversible. Se puede buscar dolor, quemazón en pies que afectan el sueño en los últimos 14 días, hormigueo entumecimiento o adormecimiento y pinchazos en piernas, pies, brazos o manos. Buscar por exploración física el sentido de vibración en piernas, pies, brazos, manos y reflejos tendinosos profundos. Se recomienda como dosis para mantener eficacia y reducir al máximo los efectos adversos dosis de 600 mg/día (misma eficacia que 600 mg/12 h y mucho menos tóxica) y bajar a 300 mg/día cuando se dé una de las siguientes dos condiciones: paciente que negativiza su baciloscopia o aparición de efectos adversos. Al clasificarlo, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Bactericida: Moderada actividad bactericida.
  - Esterilización: Buena.
  - Prevención de resistencias en una asociación de fármacos: Buena.
  - Mínima toxicidad: Controvertido, pero manejable reduciendo la dosis.

- Clofazimina: Es usado desde hace décadas en el tratamiento de la lepra en Cuba y recientemente ha ganado protagonismo en los esquemas de tuberculosis. Al clasificarlo, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Bactericida: pobre.
  - Esterilización: buena.
  - Prevención de resistencias en combinación de fármacos: buena.
  - Mínima toxicidad: buen perfil de toxicidad.
- Cicloserina y terizidone: Son bacteriostáticos intra y extracelulares, ya que impiden la formación de peptidoglicano de la pared celular. La dosis actual a indicar es 10-20 mg/kg/día (máximo 1 g) vía oral en dosis única al día. La cicloserina se asocia a psicosis (tendencia al suicidio) y ambos a las convulsiones y rash cutáneo. Al clasificarlo, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Bactericida: Pobre.
  - Esterilización: Pobre.
  - Prevención de resistencias en combinación de fármacos: Buena.
  - Mínima toxicidad: Buena tolerancia gástrica y no hepatitis, pero problemas psiquiátricos.
- Amoxicilina/clavuláino y carbapenems (meropenem e imipenem): M. tuberculosis es naturalmente resistente a los antibióticos β-lactámicos, debido a una β-lactamasa clase A que hidroliza penicilinas y cefalosporinas. Pero esa resistencia puede ser superada por dos mecanismos. Uno, inhibiendo las β-lactamasas con ácido clavulánico o dos, utilizando un antibióticco que no es un substrato (carbapenems). Al clasificarlo, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Bactericida: Muy buena.
  - Esterilización: Bastante buena.
  - Prevención de resistencias en combinación de fármacos: Buena.
  - Mínima toxicidad: Buen perfil de toxicidad.
- Delamanid, pretomanid y otros nitroimidazoles: Son compuestos bactericidas potentes con actividad antituberculosa. Inhiben la síntesis proteica y la biosíntesis de los ácidos micólicos de la pared celular con un blanco de acción reducido (alta especificidad para tuberculosis). El delamanid es muy activo frente a M. tuberculosis intracelular en macrófagos y no tiene resistencia cruzada con otros medicamentos antituberculosos. Su vida media es de 38 h, metabolismo hepático por citocromo P450 y regulado en el organismo por la albúmina plasmática. Puede prolongar el intervalo QT (media 14,6 mseg). Su presentación es en tabletas de 50 mg y la dosis recomendada es 100 mg 2 veces al día (200 mg dosis total diaria) por 7 días durante 24 semanas. Se puede tomar a la vez con otros medicamentos antituberculosos, se debería dar con una comida ligera. Tiene como contraindicaciones absolutas la hipersensibilidad al medicamento, el intervalo QTc >500 mseg o historia de sincopes, arritmias ventriculares o enfermedad coronaria severa albúmina sérica <2,8 g/dL, así como contraindicaciones relativas en niños menores de tres años, embarazo y lactancia. Se debe usar con precaución cuando se asocia con otros fármacos que prolongan el QT (moxifloxacina, clofazimina, delamanid, ondansetron, etc.). Al clasificarla, según las cuatro características que se buscan en cada droga antituberculosa, quedaría como:
  - Capacidad bactericida: Buena.
  - Capacidad esterilizante: Buena actividad contra bacilos latentes (modelo de cultivo estático anaeróbico y estructura relacionada con metronidazol).
  - Prevención de la resistencia en combinación: Probablemente muy buena, pero los datos muy limitados.
  - Mínima toxicidad: Buena probablemente, problema moderado con el QT, pero manejable.
- Inyectables (estreptomicina, amikacina, kanamicina y capreomicina): Son bactericidas buenos, con capacidad de esterilización pobre, prevención de resistencias en combinación de

fármacos buena y toxicidad mal tolerada (doloroso) y con múltiples efectos adversos (sordera, insuficiencia renal, etc.).

- Etionamida/proteonamida: Son bactericidas moderados, esterilización pobre, prevención de resistencias en combinación de fármacos buena y toxicidad mal tolerada y con múltiples efectos adversos (gastritis, hepatitis, etc.).
- Ácido 5-aminosalicílico: Bactericida muy pobre con esterilización muy pobre, prevención de resistencias en combinación de fármacos buena y toxicidad muy mal tolerado y con múltiples efectos adversos (gastritis, hepatitis, etc.). Opciones terapéuticas en situaciones prácticas específicas:
  - Si hay baciloscopia positiva después del segundo mes: Prolongar HREZ hasta baciloscopia negativa o conocer sensibilidad a isoniacida + rifampicina. Después siempre 4 HR.
  - Si no se puede utilizar isoniacida: 9 REZ(H) o 6 levofloxacina-REZ(H) en caso de tuberculosis resistente a isoniacida y este resultado se conoce antes de 1 mes de tratamiento.
  - Si no se puede utilizar rifampicina: Esquemas de tuberculosis resistente a la rifampicina/multidrogorresistente con fármacos de segunda línea.
  - Si no se puede utilizar pirazinamida: 2 HRE/7 HR.
  - Si no se puede utilizar etambutol: 2 HRZ/4 HR. Intentar conocer sensibilidad a isoniacida antes de 1 mes, sobre todo si hay tuberculosis cavitaria.

Tratamiento de la monorresistencia a la isoniacida

En 2017 se reportó monorresistencia a isoniacida en el 7,1 % en casos nuevos a nivel mundial y 7,9 % de los previamente tratados, lo cual representó 720 000 casos. El esquema terapéutico básico de dos meses con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol seguido de cuatro meses de isoniacida y rifampicina tiene el riesgo de que ante una monorresistencia a isoniacida puede ser que el paciente mejore en la primera fase porque aún estarían actuando tres drogas incluyendo la rifampicina, que es por sí sola muy efectiva, pero al pasar a segunda fase solo con isoniacida y rifampicina al ser resistente a la primera, se estaría haciendo una monoterapia encubierta lo que supone un alto riesgo de amplificar resistencia a rifampicina y entonces causar una multidrogorresistencia.

La indicación de su uso ante situaciones de resistencia depende de la mutación encontrada. Si es en el gen inhA habría baja resistencia con posibles resistencias a etionamida y proteonamida, por lo tanto, se pueden dar dosis normales de 10 mg/kg; si es en el gen katG habría moderada-alta resistencia y pueden valer dosis elevadas de 15-20 mg/kg; si es en ambos genes inhA + katG habría muy alta resistencia y es mejor no indicarla ni tampoco etionamida o proteonamida. En pacientes con confirmación de tuberculosis susceptible a rifampicina y resistencia a isoniacida se recomienda un tratamiento de seis meses de duración con rifampicina, pirazinamida, etambutol y levofloxacina. Dicho esquema solo es válido para enfermos antes de empezar el tratamiento porque si el resultado se conoce después del primer mes lo mejor es seguir con las cuatro drogas básicas o esenciales del esquema primario que se estaba haciendo como supuesto caso sensible y no se debe añadir solo la levofloxacina porque se corre el riesgo de que se introduzca a un esquema que estaba fracasando y por tanto entra como monoterapia encubierta con el riesgo de comprometerla como futuro resistente a fluoroquinolonas.

Tratamiento de la resistencia a rifampicina y la multidrogorresistencia

El pronóstico de la monorresistencia a rifampicina es similar a la multidrogorresistencia, por tanto, se tratan muy parecidos, por supuesto añadiendo al régimen isoniacida en el primer caso. Las recomendaciones programáticas para la atención y apoyo a los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina

en relación a tuberculosis multidrogorresistente (TB-RR/MDR) refiere que deben tratarse ambulatoriamente en vez de ser hospitalizados con un modelo descentralizado de atención, en vez de centralizado, y hacer la farmacovigilancia activa para el registro de las reacciones adversas a medicamentos. El régimen estandarizado con fármacos de segunda línea más utilizado en el mundo hasta 2017 fue kanamicina o capreomicina, pirazinamida, levofloxacina o moxifloxacina, proteonamida o etionamida, cicloserina o terizidone durante la fase intensiva de seis meses, seguido de una fase de continuidad a completar 18 o 20 meses con levofloxacina o moxifloxacina, proteonamida o etionamida, cicloserina o terizidone más pirazinamida [Kn(Cm)-Z-Lfx(Mfx)-Pto(Eto)-Cs(Tz)/ Lfx(Mfx)-Pto(Eto)-Cs(Tz)-Z].

Pero se vio que, aunque siguen los cuatro requerimientos mínimos para un tratamiento de tuberculosis, tienen pobre actividad esterilizante y la máxima tasa de éxito que se estaba obteniendo era del 50-70 %, por tanto, se necesitaba mejorar la tasa de éxito del tratamiento y se comenzó a incorporar nuevos fármacos al tratamiento como linezolid, bedaquilina, delamanid, pretomanid, etc., indicándose nuevos regímenes para la tuberculosis resistente a rifampicina y multidrogorresistencia más eficaces, acortados y mejor tolerados. Los esquemas acortados totalmente orales logran disminuir el tiempo de tratamiento a un promedio de nueve meses. Por tanto, las nuevas guías terapéuticas de la Organización Mundial de la Salud recomiendan que en casos de tuberculosis resistente a la rifampicina en relación a tuberculosis multidrogorresistente que nunca han recibido tratamiento de segunda línea (incluida bedaquilina), que no muestran resistencia a las fluoroquinolonas y que no presentan tuberculosis diseminada ni extrapulmonar grave, la opción terapéutica preferida es un esquema acortado y completamente oral que contenga bedaquilina. En este grupo de pacientes, se recomienda a los programas nacionales de tuberculosis que eliminen gradualmente el uso del esquema acortado con fármacos inyectables. Antes de iniciar el esquema acortado y completamente oral con bedaquilina es necesario tener acceso a las pruebas rápidas de sensibilidad a los fármacos, en especial para excluir la resistencia a las fluoroquinolonas. Las decisiones sobre los esquemas apropiados deben tomarse considerando la preferencia de los pacientes y el juicio clínico, además de los resultados de las pruebas de sensibilidad, los antecedentes de tratamiento de los pacientes y la gravedad/localización de la enfermedad. Entonces un régimen de tuberculosis multidrogorresistente acortado, totalmente oral con bedaquilina, se prefiere a un régimen de 9-12 meses con 4-6 Bdq[4]-Lfx/Mfx-Eto-E-Z-Hh[5]-Cfz/5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E; un régimen de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) largo, totalmente oral, se refiere a uno con una duración de 18-20 meses diseñado utilizando la clasificación de fármacos recomendada por la Organización Mundial de la Salud; además el régimen BPaL (bedaquilina, pretomanid y linezolid) es definido como un esquema nuevo, de 6-9 meses. Los esquemas acortados orales tienen como ventajas que es mucho más corto y por tanto disminuye abandonos; más cómodo por ser totalmente oral, no ototóxico por la retirada de los inyectables y no necesita seguimiento por ionograma. Las desventajas son que es necesario utilizarlo bajo condiciones de investigación operacional, necesita controles periódicos del electrocardiograma y que la toxicidad por linezolid requiere control estricto. Actualmente, los esquemas acortados orales más usados en dosis altas son:

- 4 Bdq-Lfx-Cfz-Pto-H-E-Z/2 Bdq-Lfx-Cfz-E-Z/5 Lfx-Cfz-E-Z
- 4-6 Bdq-Lfx-Lzd-Cfz/5 Lfx-Lzd-Cfz (4 meses si es baciloscópicamente negativo antes del cuarto mes, 6 meses si es baciloscópicamente positivo al cuarto mes).
- 6-9 Bdq-Lfx-Lzd (6 meses si es baciloscópicamente negativo antes del segundo mes, 9 meses si es baciloscópicamente positivo al segundo mes).

[4] Bedaquilina es dado por seis meses.

[5] Isoniacida (altas dosis).

Sobre los esquemas alargados orales (18-20 meses), con nuevos fármacos se recomienda que se base en la clasificación por grupos de las drogas antituberculosas para tratamiento de los pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina en relación a tuberculosis multidrogorresistente/resistente a la rifampicina (TB-MDR/RR) (tabla 4.1).

Tabla 4.1. Grupos de drogas antituberculosas para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente/resistente a la rifampicina

Grupo	Fármaco	Abreviatura
Grupo A Incluir los 3 fármacos (a no ser que alguno no sea para utilizar)	Levofloxacina Moxifloxacina	Lfx Mfx
	Bedaquilina	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grupo B Añadir ambos fármacos (a no ser que alguno no sea para utilizar)	Clofazimina	Cfz
	Cicloserina Terizidona	Cs Trd
Grupo C Añadir para completar los regímenes cuando los fármacos del grupo A o B pueden ser utilizados.	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamida	Z
	Imipenem/cilastatina Meropenem	Imp/Cln Mpm
	Amikacina (Estreptomicina)	Am (S)
	Etionamida Protionamida	Eto Pto
	Ácido 5-aminosalicílico	PAS

Entonces, en aquellos pacientes que reciban los regímenes alargados, los tres fármacos del grupo A y al menos uno del grupo B deberían ser incluidos, para asegurar que el tratamiento empieza con al menos cuatro medicamentos probablemente efectivos y que al menos tres son incluidos para el resto del tratamiento, después que la bedaquilina es suspendida. Si solo uno o dos medicamentos del grupo A son usados, los dos fármacos del grupo B deben ser incluidos. Si el régimen no se puede componer con los medicamentos del grupo A y B, otros fármacos del grupo C serán añadidos para completarlo. La kanamicina y la capreomicina no tienen que ser incluidas en estos tratamientos alargados de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente/resistente a la rifampicina. El delamanid puede ser también incluido en los tratamientos alargados de estos pacientes, de tres años o más. La etionamida o proteonamida y el ácido 5-aminosalicílico pueden solo ser incluidos en los tratamientos alargados si la bedaquilina, el linezolid, la clofazimina o el delamanid no son usados o si una mejor opción para componer un régimen no es posible. En cuanto a la duración de los esquemas largos, aunque se dice que son por 18-20 meses, se acepta que lleguen hasta 15 meses después de la negativización del esputo (tabla 4.2).

La figura 4.2 ofrece una propuesta ideal para una detección precoz de la tuberculosis y para evitar la posible amplificación de resistencias en condiciones de un programa nacional de tuberculosis.

Tabla 4.2. Resumen de los esquemas recomendados para el tratamiento de los pacientes con tuberculosis multidrogorresistente/resistente a la rifampicina

Acortados con Bdq para TB-MDR/RR y TB pre-XDR (con resistencia a SLDI) (investigación operacional)	4-6 Bdq-hLfx-Hh-Eto-Cfz-E-Z/5 hLfx-Cfz-E-Z 4-6 Bdq-hLfx-Lzd-Cfz/5 hLfx-Lzd-Cfz 6-9 Bdq-hLfx-Lzd
TB pre-XDR (Fq) y TB-XDR	6 Bdq-Lzd-pretomanid 6 Bdq-Cfz-Lzd-Cs/12 Cfz-Lzd-Cs
Más que TB-XDR	Todos los posibles grupos A y B, más fármacos seleccionados del grupo C (Imp/Mpm + Am/Cln, Dlm, Am, Eto/Pto, Z, E, PAS)

Leyenda: TB-MDR/RR: tuberculosis multidrogorresistente/resistente a la rifampicina, TB-XDR: tuberculosis extensamente resistente, Bdq: bedaquilina, Fq: fluoroquinolona, Imp/Mpm: imipenem/meropenem, Am/Cln: amikacina/cilastatina, Dlm: delamanid, Eto/Pto: etionamida/protionamida, Z: pirazinamida, E: etambutol, PAS: ácido 5-aminosalicílico.

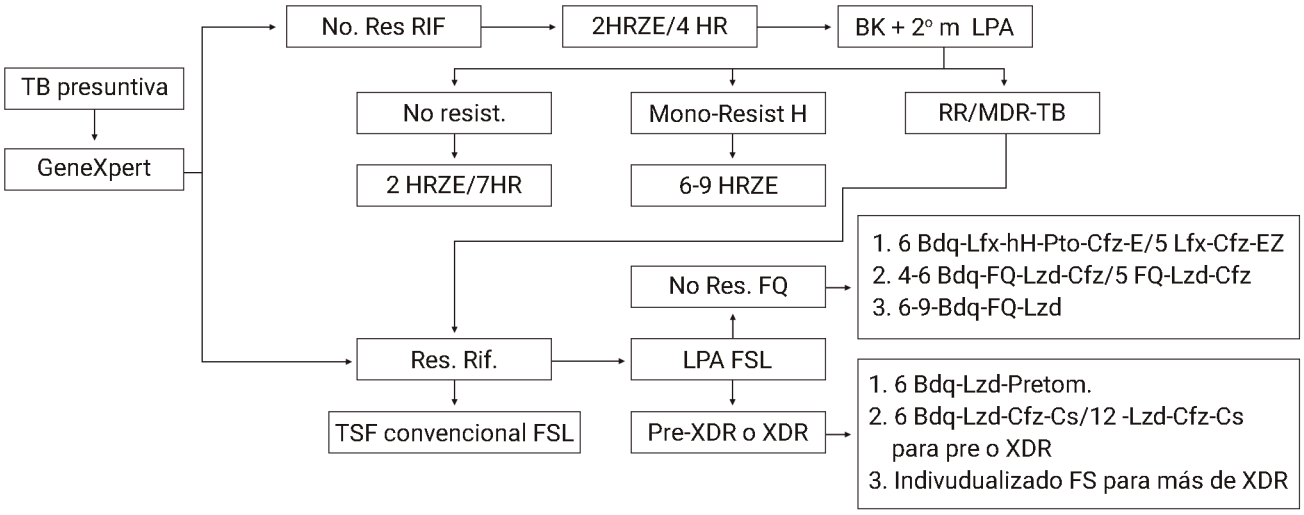

Fig. 4.2. Esquema para la detección precoz de la tuberculosis.

Leyenda: Cs: cicloserina, Cfz: clofazimina, Lzd: linezolid, Bdq: bedaquilina, FQ: fluoroquinolona, Lfx: levofloxacina, E: etambutol, Pto: protionamida, Hh: Isoniacida (altas dosis), TB-MDR: tuberculosis multidrogorresistente, RR: resistencia a la rifampicina, XDR: extensamente resistente, BK+: baciloscopia positiva, LPA: leucemia promielocítica aguda, E: etambutol, Z: pirazinamida, TSF: todas sus formas, FSL: fármaco de segunda línea.

Cirugía

Aunque los resultados sugieren que la intervención quirúrgica se asocia con resultados exitosos del tratamiento en los pacientes con tuberculosis resistente a los medicamentos, no hay pruebas suficientes para recomendar la cirugía más quimioterapia con la quimioterapia sola, para evaluar el daño potencial de la cirugía y para determinar las condiciones óptimas para cirugía. Se necesitan estudios controlados para evaluar mejor la eficacia de la cirugía y para investigar otros aspectos contextuales; indicación excepcional en preextensamente resistente por resistencia a fluoroquinolonas o extensamente resistente. Tan solo podría indicarse en aquellos casos que cumplan la no existencia de tres fármacos disponibles

(muy raro), la lesión sea localizada (muy raro), que exista suficiente reserva respiratoria (muy raro) pero que, incluso en este supuesto, se debe admitir que tiene una elevada morbimortalidad y no se consigue la esterilización de las lesiones, por lo cual después deben hacer de todas formas el tratamiento medicamentoso.

Reacciones a medicamentos antituberculosos

Las reacciones medicamentosas una vez detectadas se deben graduar en cuanto a su gravedad:

- Grado 1: Evento leve que requiere observación, signos de alarma y control cercano, sin suspensión.
- Grado 2: Evento moderado que requiere manejo clínico de la reacción con medicamentos, sin suspensión de las drogas antituberculosas.
- Grado 3: Evento grave que requiere suspensión de las drogas antituberculosas para manejo de las reacciones y se debe intentar posteriormente la reintroducción de las drogas.
- Grado 4: Evento potencialmente mortal que requiere suspensión inmediata de drogas antituberculosas, manejo de la reacción y no reintroducir las mismas drogas.
- Grado 5: Muerte.

Otra clasificación aceptada es:

- Grado 1: Leve, síntomas leves que no causa o causa mínima interferencia de las actividades sociales y funciones usuales, no requiere alguna intervención.
- Grado 2: Moderado, síntomas moderados que causan más que una interferencia mínima con las actividades sociales y funciones, requiere alguna intervención.
- Grado 3: Severo, síntomas severos que causan incapacidad para realizar actividades sociales y funciones usuales, tienen indicación de intervención y posible hospitalización.
- Grado 4: Amenaza la vida, síntomas que potencialmente amenazan la vida y causan incapacidad para realizar actividades básicas de autocuidado, necesidad de intervenir para prevenir daño permanente, incapacidad o muerte.

Toxicidad hepática (DILI)

En el 20 % de los pacientes tratados para tuberculosis sensible se produce aumento de las transaminasas sin síntomas, cuando supera tres veces el valor normal alto y se acompaña de síntomas se suspende el tratamiento y se espera su descenso paulatino con reposo para después ir reintroduciendo por las menos hepatotóxicas. Solo se reporta hepatitis como tal cuando se eleva cinco veces con síntomas como náuseas, vómitos, ictericia, fiebre y dolor. La incidencia es de solo el 1 % pero con una mortalidad una vez instaurada 6-12 % en el mundo, con factores de riesgo identificados en pacientes alcohólicos, con hepatopatía, embarazo, idiosincrásica, dosis dependiente, acetiladores lentos, malnutrición e hipoalbuminemia.

El manejo de hepatitis se hace en casos graves adoptando una terapia triple como son aminoglucósidos, más fluoroquinolonas y (linezolid/clofazimina/etambutol), monitoreando respuesta con transaminasa glutámico pirúvica (TGP) e INR (tiempo de protombina), dando tiempo al hígado a recuperarse. Cuando se logre transaminasa glutámico pirúvica <2 veces valor normal alto o próximo a basal se hace reintroducción paulatina en orden contrario a la toxicidad hasta la reintroducción completa. La vigilancia también cubre el incremento de bilirrubina y fosfatasa alcalina, lo cual habla de severidad y requiere pronta evaluación. Los medicamentos más frecuentemente implicados en las reacciones hepáticas son:

- Pirazinamida: más frecuente.
- Patrón citotóxico: transaminasa glutámico pirúvica.
- Isoniacida: segundo en frecuencia.
- Patrón citotóxico: transaminasa glutámico pirúvica.
- Rifampicina: tercero en frecuencia.
- Patrón de colestásico: fosfatasa alcalina y bilirrubina total.

- Fármacos de segunda línea, aunque menos frecuente que los de primera línea, son por orden de posibilidad causal: etionamida, protionamida, ácido 5-aminosalicílico y fluoroquinolona.

Las pautas generales para la reintroducción con retos en formas moderadas de toxicidad hepática son iniciar retos cuando alanina aminotransferasa (ALT, antes TGP) sea <2 veces valor alto y bilirrubina en rango normal:

- Día 1: Iniciar rifamipicina (dosis plena o escalonada hasta poner su totalidad en 3 días).
- Día 3: Medir alanina aminotransferasa.
- Días 4-6: Añadir isoniacida (INH) (dosis plena o escalonada).
- Día 7: Medir alanina aminotransferasa, este mejorando o estable.
- Día 8: Decidir reto con pirazinamida (meningitis, dosis escalonadas). Si no, añadir etambutol y luego 9RHE.
- Día 10: Medir alanina aminotransferasa, posteriormente medirla semanalmente por cuatro semanas.

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas y vómitos, gastritis y dolor son comunes desde los primeros días de terapia y las principales drogas implicadas son etionamida/protionamida, ácido 5-aminosalicílico, bedaquilina, isoniacida, etambutol, pirazinamida, clofazimina y delamanid. Es importante la evaluación física para ver deshidratación, desbalance hidroelectrolítico y estudio de toxicidad hepática. Las opciones de manejo serían ajustar frecuencia y horario de los medicamentos sin disminuir dosis total; por ejemplo, dar etionamida/protionamida por las noches, etionamida/ácido 5-aminosalicílico 2 o 3 veces c/día, un alimento ligero antes de medicación para segunda línea (no recomendado en primera línea, pues los alimentos reducen Cmax RHE), ácido 5-aminosalicílico 2 h luego del resto de medicamentos antituberculosos; suspender droga sospechosa por 3 días y reintroducirla gradualmente, uso de antieméticos y antiácidos como metoclopramida 10-20 mg vía oral o intravenosa/intramuscular 30 min antes de tratamiento antituberculoso (puede repetir c/4 h), dimenhidrinato 50-100 mg vía oral o intravenosa/intramuscular 30 min antes de tratamiento antituberculoso (puede repetir c/4 h), ondansetrom 8-24 mg vía oral o intravenosa/intramuscular, 30 min antes de tratamiento antituberculoso y 8 h después repetir dosis (se debe tener cuidado con QT), uso de ansiolíticos (diazepam 5 mg, alprazolam 0,5 mg en pacientes ansiosos por las náuseas). Para el caso de la gastritis y dolor, las drogas responsables serían ácido 5-aminosalicílico, etionamida/protionamida, clofazimina, fluoroquinolonas, isoniacida, etambutol, pirazinamida. Son importantes la evaluación física y los exámenes auxiliares para descartar eventos serios como pancreatitis, acidosis láctica y hepatitis. Se puede indicar ranitidina en tabletas de 150 mg y antiácidos, omeprazol 20-40 mg, evitar antiácidos de luz si se usan fluoroquinolonas o usarlos 2 h antes o 3 h después de tomarlas. En casos severos suspender medicamentos potencialmente implicados por 1-7 días, o descontinuar/reducir la dosis del agente probable siempre que no se comprometa el régimen, suspender antiinflamatorios no esteroideos y buscar/tratar la bacteria H. pylori.

Toxicidad dérmica

El rash, reacción alérgica y anafilaxia puede causarla cualquier droga, pero las más frecuentes son rifampicina, pirazinamida, fluoroquinolona, ácido 5-aminosalicílico, etambutol e isoniacida, por lo cual se recomienda evitar alimentos alergizantes en primeros meses de tratamiento antituberculoso. Para eventos de grado 3 (serios) se debe suspender todo el tratamiento hasta resolución de reacción. En caso de anafilaxia, manejar según protocolo de emergencia. Eliminar otras causas de alergia como acarosis, agentes ambientales y dermatitis de contacto. Para grados 1 y 2 se debe continuar tratamiento antituberculoso e indicar antihistamínicos como difenhidramnia 25 mg (benadryl), clorfeniramina 4 mg (cloroalergan), hidroxizina 25 mg (atarax) (vía oral/intramuscular/intravenosa), loratadina, cetirizina (vía

oral), hidrocortisona tópica, prednisona 10-20 mg/día por varias semanas y considerar uso de corticoides parenterales como dexametasona y betametasona de depósito. Otras afecciones serían ictiosis (piel seca) que se relacionan con la clofazimina y se tratan con lociones hidratantes. Una vez resuelto el rash se debe reintroducir con retos las drogas una por una, dejando al último la que más probable debe causar la alergia. Considerar desensibilización para rifampicina e isoniacida (en un hospital). En grado 4, o recidiva de grado 3, suspender permanentemente cualquier droga identificada como la causa de la alergia severa como síntomas sistémicos (fiebre), urticaria, compromiso de mucosas, ampollas y flictenas, edema de ojos o labios, compromiso de la vía aérea o anafilaxia. Introducir una droga por vez de manera escalonada y en paciente internado dejar para lo último la más probable. Se puede usar premedicación 30 min antes de la dosis con 25 mg de difenhidramina o hidroxizina, o 4 mg de clorfenamina y 20 mg de prednisona. El protocolo de desensibilización oral se debe hacer en hospitales donde se pueda responder a posible anafilaxia y solo indicado cuando la droga es esencial para el éxito del tratamiento, como rifampicina e isoniacida. Se debe usar conjuntamente con corticoides que deben ir disminuyendo en el transcurso de 2-3 semanas y una vez que ha ocurrido la desensibilización el tratamiento debe ser diario, siete días a la semana, nunca intermitente o dejar un día (domingos o feriados) para evitar otra reacción más severa.

Reacciones sistémicas de hipersensibilidad

Las drogas más frecuentemente relacionadas con reacciones sistémicas de hipersensibilidad son rifampicina, isoniacida, etambutol, estreptomicina, ofloxacina, linezolid y cicloserina. Los síndromes más reportados son de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) (síndrome de Lyell), síndrome DRESS e hipersensibilidad a rifampicina:

- Síndrome de Stevens-Johnson/Síndrome de Lyell: Parte del mismo espectro de la enfermedad (variantes), distinguidos por severidad. Son una reacción mucocutánea, severa (necrosis y desprendimiento de piel) y febril, gatillado por drogas que requiere suspensión inmediata de todas las drogas posiblemente asociadas; requiere manejo en unidad de cuidados intensivos como gran quemado con terapia de soporte, manejo de heridas, fluidos y nutrición, control del dolor, sobreinfección, corticoides sistémicos, pulsos, periodos cortos, inmunoglobulina intravenosa (IVIG), ciclosporina, plasmaferesis, inhibidores de factor de necrosis tumoral (FNT) (infliximab, etanercept). Nunca dar talidomida. La mortalidad está entre 10-30 %.
- Síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, en inglés): Se asocia fundamentalmente a la rifampicina, la isoniacida y el etambutol. Tiene un largo periodo de latencia, de 4-8 semanas posexposición, curso prolongado, con recaídas a pesar de la descontinuación de la droga y frecuente reactivación del virus del herpes (I o II). La clínica que causa es erupción cutánea diversa con fiebre, anormalidades hematológicas como eosinofilia, linfocitos atípicos, linfadenopatía, transaminasemia (80 %) y compromiso de órganos internos (sistema nervioso central, hígado, riñón, pulmones, gastrointestinal y corazón). El manejo requiere retiro de la droga sospechosa y se debe evitar nuevas mientras se resuelve la reacción; además de medidas de soporte, no reintroducir drogas ni desensibilizar, sino que se debe hacer cambio de tratamiento. Si no hay compromiso orgánico severo utilizar corticoides tópicos, β-metasona, clobetasona; si hay compromiso orgánico, corticoides sistémicos y cursos cortos de ciclosporina. El pronóstico es que la mayoría se recupera en semanas o meses. La mortalidad está entre 5-10 %.
- Neurotoxicidad (neuropatía periférica y en el sistema nervioso central): La neuropatía periférica se relaciona con isoniacida, etionamida, linezolid, cicloserina, fluoroquinolona y etambutol. Es más frecuente en personas diabéticas, alcohólicas, con VIH, con hipotiroidismo, gestantes,

malnutridas, y con un inadecuado consumo de piridoxina. La clínica se presenta como una polineuropatía simétrica con síntomas como hormigueo, picazón y ardor en los pies; así también, en las puntas de los dedos de los pies signos como pérdida de sensibilidad, pérdida de reflejos del tobillo y debilidad en la dorsiflexión de los dedos del pie. La evolución es centrípeta y puede tomar dedos de manos y cabeza, inestabilidad de la marcha, por pérdida propioceptiva. El manejo lleva profilaxis con 50 mg de piridoxina, puede subir a 100 mg en tuberculosis sensible. Se debe identificar y retirar otras medicaciones que pueden causar neuropatía, así como considerar suspender etionamida o cicloserina. Dosis dependiente de linezolid al cuarto mes, reducir dosis a 300 mg o interdiario. No hay beneficio con piridoxina (B_6). Se recomienda terapia física y medicación como gabapentina 300-1800 mg, pregabalina 150-300 mg, amitriptilina 25-150 mg y carbamazepina 100-400 mg. La toxicidad en sistema nervioso central se clasifica según el grado en síntomas leves al inicio del tratamiento (cicloserina, bedaquilina), como somnolencia, dolores de cabeza, problemas de concentración, irritabilidad, cambios de humor leves, insomnio y agitación cuyo manejo es explicar que la mayoría son tolerados progresivamente (tomar a la hora de dormir, usar antiinflamatorios no esteroideos, evitar alcohol, café, ejercicios, ansiolíticos). La depresión (mal uso de fármacos como cicloserina, fluoroquinolona, isoniacida, etionamida/protionamida, así como también problemas socioeconómicos y enfermedades crónicas) puede ser severa. Por ejemplo, con cicloserina tiende a ideación suicida; con clofazimina, depresión reactiva por cambios en coloración de piel y su manejo es remitir a consulta de psiquiatría, terapia antidepresiva, reducir dosis de cicloserina, etionamida o eliminarlo completamente, eliminar isoniacida y por ello no se debe iniciar cicloserina si hay depresión importante de base. En el caso de psicosis las causas más probables son cicloserina y fluoroquinolona; isoniacida, ocasionalmente implicada. Se maneja al realizar internamiento en hospital psiquiátrico, suspender todos los medicamentos, añadir piridoxina 150 mg si no es parte del tratamiento o incrementar a 200 mg; iniciar drogas antipsicóticas (haloperidol) y considerar la eliminación permanente de cicloserina. Otra temida reacción son las convulsiones que se asocian fundamentalmente a la cicloserina, la isoniacida y la fluoroquinolona, pero la historia de convulsión no contraindica estas drogas. El manejo sería suspender las tres e iniciar drogas anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoina, ácido valproico); además, incrementar dosis de piridoxina a 200 mg, no reiniciar la cicloserina y evaluar la función renal por toxicidad de esta.

- Neuritis óptica: Se relaciona con etambutol, linezolid, etionamida/protionamida, clofazimina, isoniacida, estreptomicina y se caracteriza por repentina visión anormal del color, visión borrosa, ambliopía, dolor ocular y cefalea. El manejo implica eliminar definitivamente etambutol y linezolid (es reversible) y referir a oftalmólogo.
- Cardiotoxicidad: Las drogas implicadas pueden ser bedaquilina, delamanid, fluoroquinolona (moxifloxacina mayor que levofloxacina) y clofazimina. Los fármacos antituberculosos que pueden prolongar el QT se dividen según el grado; por ejmplo, mayor (10-15 mseg) como la moxifloxacina, la bedaquilina y el delamanid y menor (10 mseg) como la levofloxacina, la clofazimina y el pretomanid. Por tanto, se trata, si es posible, de no asociar dos mayores o uno mayor y dos menores en un mismo esquema. La prolongación del QT (>500 ms) es riesgo de arritmias cardiacas severas y por tanto muerte. La bedaquilina puede prolongar QT en las primeras semanas y mantenerse varios meses posteriores al término de la droga, pero no se reporta torsades de pointes. El manejo se enfoca en monitorear con electrocardiograma y electrolitos antes y durante la terapia con bedaquilina

hasta que se normalice el QT. Mantener K (>4 mg), Mg (>1,8 mg) y Ca en rango normal. Evitar uso con otras drogas que QT. El delamanid tiene menor efecto sobre el QT. Se puede clasificar la cardiotoxicidad según el QT en:

- Grado 1: QTcF absoluto >480 y ≤500 ms y cambio del QTcF >0 ms y ≤30 ms desde la línea basal o QTcF absoluto ≤480 ms y cambio del QTcF entre >30 y ≤60 ms de la línea basal.
- Grado 2: QTcF absoluto >480 ms y ≤500 ms y cambio del QTcF >30 ms y ≤60 ms desde la línea basal; o QTcF absoluto ≤480 y QTcF con cambio >60 ms de la línea basal.
- Grado 3: QTcF absoluto >500 ms; o QTcF absoluto >480 y cambio de QTcF >60 ms de la línea de base.
- Grado 4: consecuencia que amenaza la vida como torsades de pointes u otros asociados a arritmia ventricular seria.

- Ototoxicidad: El daño auditivo y vestibular es dosis dependiente y puede causar toxicidad permanente. La toxicidad vestibular se caracteriza por tinitus y mareos, pérdida de equilibrio, inestabilidad y zumbidos. Las drogas responsables son estreptomicina, kanamicina, amikacina, capreomicina (cicloserina, fluoroquinolona, etionamida/protionamida, isoniacida y linezolid). El manejo es cambiar a terapia 2-3 veces por semana o cambiar a capreomicina. Se debe suspender transitoriamente todos los medicamentos, si no mejora suspender definitivamente el inyectable. La toxicidad auditiva (pérdida de la audición) tiene alta frecuencia en casos de multidrogorresistencia, casi siempre es permanente y se debe por orden de frecuencia a amikacina>kanamicina>capreomicina>estreptomicina. Para el manejo se hace audiometría de base; monitorear la habilidad del paciente para mantener conversación, si se detecta hay que pasar a formas intermitentes o suspender y evitar furosemida que empeora toxicidad. La estreptomicina tiene menor efecto auditivo, pero mayor efecto vestibular y capreomicina es menos efecto tóxico que amikacina/kanamicina.
- Nefrotoxicidad: Se relaciona con estreptomicina, kanamicina, amikacina y capreomicina. El daño renal puede ser permanente. En diabéticos u otra sospecha de falla renal basal se debe evaluar depuración de creatinina, luego creatinina semanal y luego mensual; así como mantener una hidratación adecuada e idealmente monitorear niveles de drogas en sangre. En mayores de 60 años se debe reducir dosis a 10 mg/kg/día. También, ajustar todos los medicamentos antituberculosos según depuración de creatinina; por ejemplo, depuración 50-70 mL/min 3 veces por semana, 12-15 mg/kg y depuración 30-50 mL/min 2 veces por semana, 12 mg/kg. Existe pérdida de electrolitos, principalmente por capreomicina y aminoglucósidos; pérdida tubular de K, Mg y Ca y las náuseas, vómitos y diarrea pueden empeorar disturbio, se puede precipitar arritmias cardiacas serias y fatales.
- Toxicidad musculoesquelética: Mialgias y artralgias se vinculan a pirazinamida, bedaquilina, fluoroquinolonas (levofloxacina mayor que moxifloxacina) y se observa dolor que generalmente inicia al mes y disminuye progresivamente sin causar artritis. Aunque la pirazinamida incrementa ácido úrico, no amerita uso de alopurinol. El manejo de esta toxicidad es con antiinflamatorios no esteroideos (indometacina, ibuprofeno). Inicialmente se recomienda no descontinuar medicamentos, disminuir dosis, medir función tiroidea y electrolitos. En el caso de tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles se debe pensar en las fluoroquinolonas. La tendinitis es más frecuente en adultos mayores, diabéticos y los que usan esteroides. Su manejo es leve, se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos, reposo, reducir fluoroquinolonas si es posible (medición en sangre), mientras que en la tendinitis significativa hay que considerar con el paciente suspender fluoroquinolonas y no usar esteroides.

- Diarrea: Se vincula sobre todo al ácido 5-aminosalicílico, etionamida/protionamida y se maneja con ingesta de líquidos, loperamida 4 mg basal y 2 mg luego de cada deposición.
- Sabor metálico: Se relaciona con etionamida/protionamida y fluoroquinolonas. Se maneja usando dulces para tolerar y es reversible.
- Ginecomastia: Se achaca a etionamida/protionamida. Es reversible cuando es detenida la droga.
- Hipotiroidismo: Se debe a etionamida/protionamida y ácido 5-aminosalicílico. Es reversible y más frecuente en esquemas donde se usa etionamida + ácido 5-aminosalicílico. El manejo es administrar levotiroxina según valor de tirotropina (TSH).
- Acidosis láctica: Se relaciona al linezolid. Para su confirmación se necesita medida de ácido láctico y lleva a suspender definitivamente el medicamento.
- Infección fúngica superficial: Se vincula a fluoroquinolona, linezolid, carbapenemas (colpitis, balanitis, muguet por cándida). El manejo es con antimicótico tópico y oral.
- Hipo/hiperglicemia: Se asocia a gatifloxacina, linezolid y etionamida/protionamida.
- Anormalidades hemáticas: Linezolid puede producir efecto de mielosupresión, es dosis dependiente y se indica reducir la dosis.
- Hiperpigmentación: Clofazimina puede producir problema estético, causa ictiosis y es lentamente reversible.

Las reacciones específicas en las drogas más importantes son:

- Rifampicina (R) y otras rifamidas: Síndrome Flu-Like que da fiebre, escalofríos, cefalea y dolor óseo que inician 1-2 h luego de ingesta de rifampicina y culmina espontáneamente luego de 8 h. Se puede presentar luego de varios meses de terapia con rifampicina, más común con terapia intermitente, suele ceder cuando retorna a terapia diaria. Existen otros eventos de reacción reportados que requieren suspensión definitiva como son vasculitis cutánea, aplasia de serie roja, leucopenia y agranulocitosis, trombocitopenia, coagulación vascular diseminada, anemia hemolítica, reaccioneslupoides, falla renal aguda y neumonitis.
- Linezolid (Lzd): Lo más común son reacciones a nivel gastrointestinal como diarrea (adulta, 8,2 %; pediátrica, 1,6-10,8 %), náuseas (adulta, 5,1-6,6 %; pediátrica, 1,9-3,7 %), vómitos (adulta, 2-4,3 %; pediátrica, 9,4 %) y a nivel neurológico como dolor de cabeza (adulta, 5,7-8,8 %; pediátrica, 0,9-6,5 %). Las reacciones graves son metabólico endocrino, como acidosis láctica (toxicidad mitocondrial); gastrointestinal, como infección por C. difficile; hematológico (mielosupresión), anemia; hepático, injuria hepática; neurológico, neuropatía periférica (puede ser irreversible); convulsiones; oftálmico, neuritis óptica y otros, síndrome serotoninérgico.
- Bedaquilina (Bdq): Lo más común son reacciones a nivel cardiovascular como dolor torácico (11 %); gastrointestinal, dolor abdominal (13 %); náuseas (adulta, 38 %; pediátrica, 13 %); musculoesquelético, artralgia (adulta, 33 %; pediátrica, 40 %) y neurológico, dolor de cabeza (28 %). Mientras que las reacciones graves son a nivel cardiovascular como el intervalo QT prolongado y hepático como el aumento de las enzimas hepáticas (adulta, 9-10,8 %; pediátrica 33 %).
- Delamanid (Dlm): Lo más común son reacciones a nivel cardiovascular como palpitaciones (8,1 %); metabólico endocrino: hiperuricemia (10 % o más), hipopotasemia (10 % o más); gastrointestinal: disminución del apetito (10 % o más), diarrea (10 % o más), náuseas (38,3 %), dolor abdominal superior (10 % o más), vómitos (33 %); hematológico: reticulocitosis (10 % o más); musculoesquelético: artralgia (10 % o más), mialgia (10 % o más); neurológicos: astenia (10% o más), mareos (30,2 %), dolor de cabeza (10 % o más), insomnio (10% o más), parestesia (10 % o más), temblor (10 % o más); y ótico: acúfenos (10% o más). Las reacciones graves son en el sistema cardiovascular

por intervalo QT prolongado (intervalo QTcF superior a 500 mseg (0,3 %); un aumento del QTcF superior a 60 mseg (3,7 %); global (9,9 % o superior).

- Clofazimina (Cfz): Lo más común son reacciones a nivel dermatológico como hiperpigmentación de la piel (75-100 %), piel seca, ictiosis, prurito, xerosis, fotosensibilidad; coloración de fluidos: sudor, lágrimas; y gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, dolor epigástrico, náuseas, vómitos. Las reacciones graves son en el sistema cardiovascular por intervalo QT prolongado, torsades de pointes; gastrointestinal: obstrucción intestinal (<1 %), hemorragia gastrointestinal (<1 %); psiquiátrico: en riesgo de suicidio, debido a la coloración de la piel, depresión reactiva (situacional), debido a la coloración de la piel y otros como el infarto esplénico (<1 %).
- Levofloxacina (Lfx): Lo más común son reacciones a nivel gastrointestinal como diarrea (5 %), náuseas (7 %); neurológicos: mareos (3 %), dolor de cabeza (6-10 %), insomnio (4 %); y musculoesquelético: tendinitis mialgia (5 %). Las reacciones graves se ven en el sistema cardiovascular como aneurisma aórtico o disección, paro cardiaco (0,1-1 %), intervalo QT prolongado, torsades de pointes, taquicardia ventricular (0,1-1 %); dermatológico: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson; metabólico endocrino: hipoglucemia (0,1-1 %); hematológicos: anemia aplásica, pancitopenia, púrpura trombocitopénica; hepático: hepatitis, insuficiencia hepática; inmunológico: reacción anafilactoide, reacción de hipersensibilidad (0,1-1 %); musculoesquelético: miastenia gravis, exacerbación, rotura de tendones (0,1-1 %); neurológicos: desorientación, alteración de la atención, síndrome de Guillain-Barré, deterioro de la memoria, neuropatía periférica, pseudotumor cerebral, aumento de la presión intracraneal, convulsiones (0,1-1 %); oftálmico: desprendimiento de retina; psiquiátricos: delirio, depresión (0,1-1 %), alucinaciones (0,1-1 %), trastorno paranoico, trastorno psicótico, suicidio; y renal: insuficiencia renal aguda (0,1-1 %), nefritis túbulo intersticial.
- Cicloserina (Cs): Lo más común son reacciones a nivel del sistema nervioso central como incapacidad para concentrarse, confusión, mareos, dolor de cabeza y somnolencia. Las formas graves presentan convulsiones, depresión, psicosis e ideación suicida, neuropatía periférica y cambios en la piel (erupciones liquenoides, síndrome de Stevens-Johnson).
- Protionamida (Pto): Lo más común son reacciones a nivel de piel como prurito (5,7 %), urticaria (1,6 %), rash (8,2 %); a nivel gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal; y en el sistema nervioso central: cefalea y mareos. Las reacciones graves serían prolongación del QT (menor que delamanid) y aumento de las enzimas hepáticas.

Definiciones de resultados del tratamiento

Las nuevas definiciones de los resultados del tratamiento hacen una clara descripción entre dos tipos de pacientes:

- Pacientes tratados por tuberculosis sensible a los medicamentos.
- Pacientes tratados por tuberculosis resistente a medicamentos con tratamiento de segunda línea.

Los dos grupos son mutuamente excluyentes. Cualquier paciente que tiene tuberculosis resistente y es puesto en tratamiento de segunda línea es retirado de la cohorte de resultado de la tuberculosis sensible. Esto significa que el manejo del registro estándar de tuberculosis y el registro de tratamiento de tuberculosis con segunda línea necesitan ser coordinados para garantizar la adecuada contabilidad de los resultados del tratamiento.

Resultados del tratamiento a la tuberculosis

Estos resultados que excluyen a paciente tratado por tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR)

o tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) pueden ser:

- Curado: Paciente con tuberculosis pulmonar con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior.
- Tratamiento completo: Paciente con tuberculosis que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia que muestre que la baciloscopia o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron o porque los resultados no estén disponibles.
- Fracaso al tratamiento: Paciente con tuberculosis cuya baciloscopia o cultivo de esputo es positivo en el mes 5 o posterior durante el tratamiento.
- Fallecido paciente con tuberculosis que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento.
- Pérdida en el seguimiento: Paciente con tuberculosis que no inició tratamiento o lo interrumpió durante dos meses consecutivos o más.
- No evaluado: Paciente con tuberculosis que no se le ha asignado el resultado del tratamiento.
- Incluye los casos "transferidos" a otra unidad de tratamiento y también los casos cuyo resultado del tratamiento se desconoce en la unidad que reporta.
- Tratamiento exitoso: La suma de curados y tratamientos completos.

Resultados del tratamiento de segunda línea de pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina, multidrogorresistente y extensamente resistente

Los resultados pueden ser:

- Curado: Tratamiento completo según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso y tres o más cultivos negativos consecutivos con intervalo de por lo menos 30 días entre ellos, después de la fase intensiva.
- Tratamiento completo: Tratamiento según lo recomendado por la política nacional sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de tres o más cultivos negativos consecutivos con al menos 30 días de intervalo después de la fase intensiva.
- Fracaso al tratamiento: Se puede presentar una de las siguientes posibilidades. Tratamiento suspendido, necesidad de cambio permanente de esquema (o por lo menos de dos fármacos antituberculosos debido a falta de conversión al final de la fase intensiva), reversión bacteriológica en la fase de continuación después de conversión a negativo, evidencia de resistencia adicional adquirida a las fluoroquinolonas (o medicamentos inyectables de segunda línea), reacciones adversas a medicamentos.
- Fallecido: Paciente que muere por cualquier razón durante el curso del tratamiento.
- Pérdida en el seguimiento: Paciente cuyo tratamiento fue interrumpido durante dos meses consecutivos o más.
- No evaluado: Paciente al que no se le ha asignado ningún resultado del tratamiento (esto incluye los casos "transferidos" a otra unidad de tratamiento y cuyos resultados del tratamiento se desconocen).
- Tratamiento exitoso: La suma de curados y tratamientos completos.

Los términos "conversión" y "reversión" del cultivo, tal como se utiliza aquí, se definen como sigue:

- Conversión (a negativo): Se considera cuando dos cultivos consecutivos, tomados al menos con intervalo de 30 días, se encuentran negativos. En tal caso, la fecha de recolección de la muestra del primer cultivo negativo se usa como la fecha de conversión.
- Reversión (a positivo): Se considera que el cultivo revierte a positivo cuando, después de una conversión inicial, se encuentran dos cultivos consecutivos positivos, tomados al menos con intervalo de 30 días. Para el propósito de definir el fracaso al tratamiento, la reversión se

considera solo cuando se produce en la fase de continuación.

Siempre que se diagnostica un caso de tuberculosis se debe llenar la tarjeta de declaración obligatoria o tarjeta EDO (Enfermedades de Declaración Obligatoria), que tiene un modelo aprobado en Cuba con el número 84-01-01. Este modelo contiene los datos generales del paciente, unidad que reporta, fecha de notificación, dirección de carnet de identidad y en aquellos que no residen en la dirección del CI se les agrega la dirección actual al dorso; además, se debe reflejar, aun cuando no existen los escaques, el número de historia clínica, la codificación obtenida en esputo o cultivo o el método diagnóstico (por ejemplo, Xpert, etc). En el caso del código y el nombre completo del diagnóstico no se debe solo reflejar tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, si no que se debe mencionar el nombre completo correspondiente al código que a continuación se expone en la tabla 4.3.

Tabla 4.3. Códigos de reporte de Enfermedades de Declaración Obligatoria

Código	Descripción
01.11	Tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente (caso nuevo)
01.12	Tuberculosis pulmonar clínicamente diagnosticada (caso nuevo)
01.13	Tuberculosis extrapulmonar confirmada bacteriológicamente (caso nuevo)
01.14	Tuberculosis extrapulmonar clínicamente diagnosticada (caso nuevo)
01.15	Tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente (retratamiento por recaída)
01.16	Tuberculosis pulmonar clínicamente diagnosticada (retratamiento por recaída)
01.17	Tuberculosis extrapulmonar confirmada bacteriológicamente (retratamiento por recaída)
01.18	Tuberculosis extrapulmonar clínicamente diagnosticada (retratamiento por recaída)
01.19	Tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente (retratamiento por fracaso)
01.20	Tuberculosis pulmonar clínicamente diagnosticada (retratamiento por fracaso)
01.21	Tuberculosis extrapulmonar confirmada bacteriológicamente (retratamiento por fracaso)
01.22	Tuberculosis extrapulmonar clínicamente diagnosticada (retratamiento por fracaso)
01.23	Tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente (retratamiento por pérdida del seguimiento)
01.24	Tuberculosis pulmonar clínicamente diagnosticada (retratamiento por pérdida del seguimiento)
01.25	Tuberculosis extrapulmonar confirmada bacteriológicamente (retratamiento por pérdida del seguimiento)
01.26	Tuberculosis extrapulmonar clínicamente diagnosticado (retratamiento por pérdida del seguimiento)

Tuberculosis en situaciones especiales

La transmisión de la tuberculosis solo puede realizarse por personas que tengan activa la enfermedad. Su progresión también se puede dar en situaciones especiales, como las siguientes.

Coinfección tuberculosis-VIH/Sida

El virus de inmunodeficiencia adquirida tiene un conocido efecto sobre la inmunidad. Esto modifica la respuesta al M. tuberculosis ya que causa una reducción progresiva de las células T-CD4+ que correlaciona con el mayor riesgo de tuberculosis, tuberculosis extrapulmonar y tuberculosis diseminada; además, el VIH induce disfunción de los linfocitos T-CD4+ específicos para M. tuberculosis, llevando a la reducción de la producción de IL-2 e IFN-γ, lo que causa una depleción temprana de células CD4+ restringidas a antígenos de M.

tuberculosis. También puede causar pérdida de células T-CD8+ específicas para M. tuberculosis y, a su vez, este incrementa la replicación del VIH al aumentar la expresión de receptores de crecimiento viral como CXCR4.

Se debe sospechar la coinfección en niños cuando hay pobre ganancia de peso, fiebre, tos e historia de contacto con enfermo; en adultos y adolescentes, si hay tos, fiebre, pérdida de peso y sudor nocturno. El rendimiento de las pruebas diagnósticas de tuberculosis en la población con VIH es diferente, por ello se recomienda realizar los métodos más sensibles de que se dispongan y en este caso es el Xpert Ultra ya que demuestra ser más sensible que Xpert en tuberculosis pulmonar (90 % vs 77 %) y más sensible que Xpert y MGIT en tuberculosis meningea (76,5 %, 55,6 % y 61,4 %, respectivamente). Además, se recomienda el cultivo en el sistema BACTEC MGIT que se puede hacer en esputo, lavado bronquioalveolar, aspirado gástrico, fluidos corporales, tejidos y heces, excepto sangre y orina. Otro método a emplear es el de determinación de TB-LAM assay que es una tira para orina con un costo por test de entre 2,5-3 USD, con mejor rentabilidad cuanto menor sean los CD4.

El tratamiento preventivo de la tuberculosis en los pacientes VIH/Sida es:

- Adolescentes y adultos con VIH sin tuberculosis activa: Se debe dar a aquellos con o sin medicamentos antirretrovirales, mujeres embarazadas y antes tratados por tuberculosis, independiente al grado de inmunosupresión y resultado de prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD) o detección de liberación de interferón gamma (IGRAS).
- Infantes y niños con VIH <12 meses: Solo si es contacto con una persona con tuberculosis, sin tuberculosis activa.
- Niños >12 meses: Sin tuberculosis activa, independiente de contacto con persona con tuberculosis. Todos los niños viviendo con VIH, que han sido tratados exitosamente por tuberculosis activa, pueden recibir un régimen de tratamiento preventivo de la tuberculosis (profilaxis secundaria).
- Mujeres embarazadas con VIH: Se mantiene la recomendación de 6H-9H con vitamina B6, idealmente con pruebas de función hepática. Aun no hay suficiente data sobre seguridad de 1HP o 3HP. No se debe postergar al posparto.

El tratamiento de la tuberculosis sensible en los pacientes VIH/Sida es con las mismas drogas y dosis de los no coinfectados, pero con la particularidad de que la segunda fase no es trisemanal sino que se mantiene en frecuencia diaria los seis meses. Se debe iniciar antirretrovirales siempre en paciente en las primeras ocho semanas o dos si hay una profunda inmunosupresión (<50 CD4).

El tratamiento de la TB-MDR (tuberculosis multidrogorresistente) en los pacientes VIH/Sida es un régimen para tuberculosis resistente a isoniacida 6(H) REZ- levofloxacina. El esquema acortado oral con bedaquilina puede usarse del modo 4-6 bedaquilina (6 m)-levofloxacina-clofazimina-pirazinamida-etambutol-Hh-etionamida/5 levofloxacina-clofazimina-pirazinamida-etambutol. El régimen largo para multidrogorresistencia es 18 bedaquilina (6 m o más)-(levofloxacina o moxifloxacina)-linezolid-(clofazimina o cicloserina).

Los tratamientos retrovirales más recomendados actualmente son dolutegravir, lamivudine y abacavir (DTG/3TC/ABC) o dolutegravir, emtricitabine y tenofovir (DTG +FTC/TDF). No interaccionan con retrovirales ni fluoroquinolonas, aminoglucósidos, etionamida, cicloserina, ácido 5-aminosalicílico ni linezolid. En el caso de la bedaquilina, el efavirenz reduce en un 20-50 % las concentraciones de la bedaquilina, mientras que el lopinavir la incrementa en un 20 %.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI o IRIS) se debe a la reconstitución del sistema inmune que produce una reacción inflamatoria exagerada contra antígenos de patógenos vivos o muertos, causando el deterioro de una infección

oportunista tratada (respuesta paradojal) o la nueva presentación de una infección previamente subclínica (desenmascaramiento), usualmente dentro del primer mes posantirretrovirales (hasta 3 meses). Tiene dos tipos:

- IRIS-TB paradójico: Paciente en tratamiento antituberculoso que empieza antirretrovirales, mejora y cuatro semanas tras los antirretrovirales hace una reacción paradójica dada por fiebre, adenopatías, infiltrados pulmonares, empeoramiento de lesiones previas, meningitis, hepatitis y que se puede ver hasta en alrededor de un 10 % de los coinfectados.
- El IRIS-TB desenmascarado: Paciente con antirretrovirales que de súbito desarrolla síntomas de tuberculosis y que era un paciente con tuberculosis no diagnosticada o subclínica que no recibe tratamiento antituberculoso. Es una importante causa de mortalidad precoz tras el inicio de los retrovirales y requiere iniciar tratamiento antituberculoso. El manejo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune se basa en excluir las infecciones oportunistas y multidrogorresistentes, un continuo tratamiento antituberculoso y de antiretrrovirales. Se debe considerar el drenaje quirúrgico, uso de antiinflamatorios no esteroideos y esteroides como prednisona (esta última con prevención por cuatro semanas).

Diabetes y tuberculosis

La diabetes es factor de riesgo para infecciones respiratorias inferiores, incluyendo tuberculosis. El riesgo de desarrollar tuberculosis en diabéticos oscila entre 1,5-7,8 veces; la presentación clínica puede variar, puede tener efectos importantes en el tratamiento y seguimiento de los pacientes y aumenta el riesgo de muerte por tuberculosis. La alteración de la respuesta inmune está dada por disminución de capacidad fagocitaria de leucocitos (relacionado con grado de hiperglicemia), reducción del número y función de linfocitos T (inhibición citocinas Th1 a **M. tuberculosis**); quimiotactismo y poder bactericida están disminuidos en los linfocitos, deterioro de adhesión al endotelio, de la migración, quimiotaxis, actividad bactericida y fagocitosis de neutrófilos; hiperglicemias alteran actividad bactericida asociada a la producción de óxido nítrico, menor producción de interferón interleuquina (IFN-γ), IL-1 e IL-6. La presentación clínica tiende a mostrar más afectación del lóbulo inferior (reactivación de focos antiguos), algunos indican tasas más bajas de cavitación, presentaciones atípicas, y tienden a presentar mayor sintomatología, principalmente fiebre y hemoptisis.

Entre los efectos de la diabetes en el tratamiento de tuberculosis puede existir reducción de los niveles de rifampicina en fase de continuación, prolonga tiempo de frotis positivo, de cultivos positivos hasta 2 o 3 meses, y el pobre control glicémico puede ser factor de retraso. También influye la diabetes **mellitus** en las reacciones adversas, ya que se relaciona a mayor riesgo de enfermedad renal y hepática.

Los efectos secundarios, especialmente hipo o hiperglicemia, pueden confundirse, además de la exacerbación de complicaciones de diabetes **mellitus** (neuropatía), interacciones medicamentosas y efectos adversos, menor adherencia al tratamiento, aumento del riesgo de fracaso y pérdida de seguimiento, también de recaídas y recurrencia.

Para el tratamiento se recomienda mismo régimen, uso de metformina o insulina; la metformina es el hipoglucemiante oral de elección por poco riesgo de hipoglucemia, mejora la respuesta inmune al tratamiento antituberculoso, tiene efectos benéficos en la enfermedad cardiovascular, así como presenta ausencia de interacciones relevantes con rifampicina, bajo costo y buena efectividad.

Enfermedad renal crónica y tuberculosis

Los cambios en la inmunidad comienzan en la etapa 3 de la enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1,73 m^2); hay anomalías funcionales en células B, T, neutrófilos, monocitos y células naturales asesinas. La tuberculosis extrapulmonar es más frecuente (¾) en la zona peritoneal y en el sistema urinario.

Los resultados del tratamiento de la tuberculosis tienen peores resultados clínicos; la farmacocinética de algunas drogas antituberculosas se altera a

medida que se eliminan por los riñones o mediante hemodiálisis, por tanto, el ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal crónica es necesario. Aunque la pirazinamida tiene metabolismo hepático, los metabolitos (ácido pirazinoico y 5-hidroxi-ácido-pirazinoico) pueden acumularse en pacientes con enfermedad renal crónica.

El etambutol tiene 80 % de aclaramiento renal y puede acumularse en estos pacientes. En ambos se debe aumentar el intervalo entre dosis (3 veces por semana) y mantener diario la isoniacida y la rifampicina. En casos de hemodiálisis la administración de antituberculosos se hace después de la diálisis (tabla 4.4).

Tabla 4.4. Relación del medicamento con la dosis recomendada y la frecuencia

Medicamento	Dosis recomendada y frecuencia con filtrado glomerular <30 mL/min
Pirazinamida	25-35 mg/kg/dosis 3 veces por semana
Etambutol	20-25 mg/kg/dosis 3 veces por semana
Levofloxacina	750-1000 mg/dosis 3 veces por semana
Cicloserina	500 mg/dosis 3 veces por semana
Estreptomicina	15 mg/kg/dosis 2-3 veces por semana
Capreomicina	15 mg/kg/dosis 2-3 veces por semana
Kanamicina	15 mg/kg/dosis 2-3 veces por semana
Amikacina	15 mg/kg/dosis 2-3 veces por semana

Embarazo y tuberculosis

El embarazo puede enmascarar los síntomas de la enfermedad, ya que es difícil saber si la fatiga, el malestar general o la disnea se deben al embarazo o a la tuberculosis; además es difícil documentar la pérdida de peso. Es muy frecuente ver especialistas que temen realizar radiografía diagnóstica a embarazadas con alta sospecha clínica en las que no se ha podido confirmar por esputo la enfermedad, pero está demostrado que dosis menores a 5 rads no afectan al feto y una radiografía tórax emite solo 0.00002-0.00007 rads. Siempre es mejor tratar la embarazada enferma que esperar a después del parto, ya que se corre el riesgo de transmitir una tuberculosis congénita al niño. Otro detalle a señalar es que después del parto se revierte la supresión de Th1, lo cual puede generar un proceso similar al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica; además, en un posparto temprano existe el doble de posibilidades de desarrollar tuberculosis. El esquema de tratamiento es el mismo que en una mujer no grávida.

Bibliografía

Bastos, M. L., Lan, Z., Menzies, D. (2017). An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Eur Resp J, 49(3), 1600803. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2016

Bastos, M. L., Lan, Z., y Menzies, D. (2017). An updated systematic review and meta-analysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Eur Resp J, 49(3), 1600803. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/13993003.00803-2016

BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. Vaccins BCG: Note de synthèse de l'OMS – Février 2018. (2018). Releve Epidemiol Hebdomadaire, 93(8), 73–96.

Borisov, S. E., Dheda, K., Enwerem, M., Romero Leyet, R., D'Ambrosio, L., Centis, R., **et al.** (2017). Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study.

The Eur Resp J, 49(5), 1700387. Recuperado de: https://erj.ersjournals.com/content/49/5/1700387.long

Caminero, J. A. (2013). Guidelines for the clinical and operational management of drug resistant tuberculosis. Recuperado de: https://theunion.org/technical-publications/guidelines-for-the-clinical-and-operational-management-of-drug-resistant-tuberculosis

Caminero, J. A., Cayla, J. A., García-García, J. M., García-Pérez, F. J., Palacios, J. J., Ruiz-Manzano, J. (2017). Diagnosis and Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol, 53(9), 501–509. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006

Caminero, J. A., Scardigli, A. (2015). Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. Eur Resp J, 46(4), 887–893. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/13993003.00432-2015

Caminero, J., A. (2016). Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Rev Clin Esp, 266(2), 76-84. Recuperado de: 10.1016/j.rce.2015.09.005

Conradie, F., Diacon, A. H., Ngubane, N., Howell, P., Everitt, D., Crook, A. M., **et al.** (2020). Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. The New Engl J Med, 382(10), 893–902. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6955640/ https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814

Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. (2019). Anuario Estadístico de Salud, 2019. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf

Dooley, K. E. (2020). Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfected with tuberculosis and human immunodeficiency virus: A multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. Clin Infect Dis, 70(4), 549–556. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/cid/ciz256

Farga, V., Caminero, J., A. (2011). Tuberculosis. 3ra. ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo. Ltda p. 484.

García García, J. M., Palacios Gutiérrez, J. J. (2016). Tuberculosis pulmonar: etiología, patogenia, epidemiología, clínica y diagnóstico. En Álvarez-Sala, J., Casan, P., Rodríguez de Castro, F., Rodríguez Hermosa, J. L., y Villena Garrido V., eds. Neumología clínica, 2.ª Ed. Cap. 40 Barcelona: Elsevier España, pp. 322-30.

Getnet, F., Demissie, M., Assefa, N., Mengistie, B., y Worku, A. (2017). Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings: systematic review and meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine, 17(1), 202. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s12890-017-0551-y

Getnet, F., Demissie, M., Assefa, N., Mengistie, B., y Worku, A. (2017). Delay in diagnosis of pulmonary tuberculosis in low-and middle-income settings: systematic review and meta-analysis. BMC pulmonary medicine, 17(1), 202. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s12890-017-0551-y

Houben, R. M., Dodd, P. J. (2016). The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation using mathematical modelling. PLoS Medicine, 13(10), e1002152. Recuperado de: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152

Koch, A., Mizrahi, V. (2018). Mycobacterium tuberculosis. Trends in microbiology, 26(6), 555–556. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.02.012

Migliori, G. B. Global Tuberculosis Network (GTN) (2019). Evolution of programmatic definitions used in tuberculosis prevention and care. Clinl Infect Dis, 68(10), 1787–1789. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/cid/ciy990

Nachiappan, A. C., et al. (2017). Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. DOI:10.1148/rg.2017160032 Recuperado de: https://www.semanticscholar.org/paper/Pulmonary-Tuberculosis%3A-Role-of-Radiology-in-and-Nachiappan-Rahbar/4656196bc83a7fda4c3ad91ca4b14e622707084a

Organización Mundial de la Salud. (2014) Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis – Revisión 2013. WF 360. WHO/HTM/TB/2013.2, eds. Ginebra, Suiza: WHO. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111016/9789243505343_spa.pdf?sequence=1

Organización Panamericana de la Salud. (2017). Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017. Washington, D.C.: OPS. Recuperado de: https://iris.paho.org/handle/10665.2/34855

Nachiappan, A. C, Rahbar, K., Shi, X., Guy, E. S., Mortani Barbosa, E. J., Shroff, G. S. **et al**. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management.

Radiographics, 37(1), 52–72. Recuperado de: https://doi.org/10.1148/rg.2017160032

Rieder, H. L., Van Deun, A. (2017). Rationale for high-dose isoniazid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Tuberculosis Lung Dis, 21(1), 123–124. Recuperado de: https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0619

Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Soluciones de salud para los pobres. (2019) XXIX Curso Internacional «Epidemiologia y control de la tuberculosis». Sesión virtual, 21-25 septiembre de 2020. Recuperado de: https://theunion.org

World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. (2019). Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539517/

World Health Organization (2019). Geneva: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Recuperado de: https://www.who.int/about/policies/publishing/copyright

World Health Organization. (2013). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020. World Health Organization. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/handle/10665/79199

World Health Organization. (2016). Chest radiography in tuberculosis detection: summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/handle/10665/252424

World Health Organization (2016). Chest radiography in tuberculosis detection: summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. World Health Organization. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/handle/10665/252424

Wright, C. M., Westerkamp, L., Korver, S., Dobler, C. C. (2015). Community-based directly observed therapy (DOT) versus clinic DOT for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of comparative effectiveness. BMC Infectious Diseases, 15, 210. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s12879-015-0945-5

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 5

Neumonías

Jorge Félix Salazar Rodríguez

La neumonía es un tipo de enfermedad respiratoria que afecta directamente a los pulmones. Esta se produce cuando microorganismos como virus, bacterias u hongos ingresan al interior de los alveolos y se multiplican en su interior. Aunque en un 90 % pueden ser producidas por microorganismos, también pueden ser producidas por agentes físicos y químicos.

Epidemiología

La neumonía ataca mayormente a pacientes en los extremos de las edades, es decir, a niños y ancianos. Son muy propensos también los pacientes con enfermedades crónicas, los que reciben quimioterapias, los inmunodeprimidos como trasplantados y pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Otros factores predisponentes son la estación del año, los hábitos de vida y el terreno alérgico e inmunológico del afectado.

Según la Organización Mundial de la Salud, el 33 % de los fallecimientos en el mundo son producidos por causas infecciosas y solo la neumonía causa 4 millones de muertes anuales en base a una importante tasa de letalidad que causa del 0,5-40 %, con una letalidad promedio del 14 %, siendo en pacientes ambulatorios menor que el 1 %; en ancianos, que el 18 %; y en los internados en la unidad de cuidados intensivos, hasta un 40 %.

Clasificación

Según su procedencia, las neumonías se clasifican en:

- Adquiridas en la comunidad o extrahospitalarias (NAC):
  - Típica (neumococo, Haemophilus).
  - Atípica (virales, clamidia, legionela y micoplasma).
- Intrahospitalarias (NIH) o asociadas a servicios sanitarios (NASS): Suelen ser más severas, ya que los mecanismos de defensa del huésped pueden estar afectados y los microorganismos que las producen pueden ser mucho más resistentes. Aparece una vez transcurridas las primeras 48 h del ingreso del paciente en el hospital. La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) es un subgrupo dentro de las del tipo intrahospitalarias, que ocurre en los enfermos con ventilación mecánica después de 48 h de realizadas la intubación traqueal.

Según la causa se clasifican en:

a. Tuberculosas.
b. No tuberculosas:
   - Virales (sincicial, adenovirus, virus parainfluenza, Coronavirus).
   - Bacterianas:
     - Grampositivas (neumococo y estafilococo).
     - Gramnegativas (**Klebsiella** y Pseudomonas).
   - Hongos (**Moniliella** y Histoplasma).
   - Protozoos (Histoplasma).
   - Aspirativas (kerosene e hidrocarburo).
   - Mycoplasma pneumoniae (**Rickettsia** y **Coxiella burnetti**).

Desde el punto de vista anatomoclínico se clasifican en:

- Lobar (Prototipo neumocócica).
- Lóbulos diseminados (Prototipo estafilocócica).
- Intersticial (Prototipo viral).

Patogenia

Las causas de la neumonía pueden ser debido a:

- Vía de llegada de los gérmenes al pulmón: Su transmisión es variable, esta puede ser por vía aérea al inhalar el virus o la bacteria causante mediante gotículas producidas por estornudos, tosidos o mediante la sangre.
- Factores que protegen el pulmón: Reflejos epiglótico y tusígeno, moco, pestañas vibrátiles, así como fagocitos mononucleares. Si fallan estos mecanismos se activan mediadores químicos de la inflamación mediados por citoquinas; produciéndose edema y hemorragia con congestión (hepatización roja), y en el centro, consolidación densa de leucocitos con muerte celular o necrosis (hepatización gris).

Etiología

La etiología de la neumonía adquirida en la comunidad depende de la población y la zona geográfica considerada de la aparición de posibles epidemias, de la utilización de determinadas técnicas diagnósticas y su calidad, además de la aplicación previa o no de antibióticos.

En la mayoría de los estudios, alrededor de un 50 % de los casos no se puede demostrar el agente etiológico a pesar de los métodos diagnósticos exhaustivos. Se considera que el Streptococcus pneumoniae es el agente etiológico implicado casi en la mitad de los casos (tablas 5.1 y 5.2).

Tabla 5.1. Bacterias más frecuentes en NASS y NAVM

Microorganismos	NASS %	NAVM %
Bacterias gramnegativas		
Pseudomonas aeruginosa	19	22
Acinetobacter ssp	10	17
Klebsiella ssp	11	9
Enterobacter ssp	7	7
E. coli	7	5
Serratia marcescens	3	3
Haemophilus ssp	3	7
Bacterias grampositivas		
Staphylococcus aureus	27	19
Streptococcus pneumoniae	4	3
Enterococcus	1	1

Leyenda: NASS: neumonía asociada a servicios sanitarios, NAVM: neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Tabla 5.2. Bacterias más frecuentes en NAC

Microorganismos	NAC %
Streptococcus pneumoniae	50
Mycoplasma pneumoniae	1-37

Tabla 5.2. (cont.)

Microorganismos	NAC %
Chlamydophila pneumoniae	4-19
Legionella pneumophila	6-8
Influenzavirus A y B Virus parainfluenza tipo 1, 2 y 3	1-18
Haemophilus influenzae	2-11
Enterobacterias	10
Pseudomonas aeruginosa	4-5

Leyenda: NAC: neumonía adquirida en la comunidad o extrahospitalaria.

Diagnóstico

Para realizar la historia clínica del paciente se hace una correcta anamnesis y examen físico. Además, se le interroga acerca de viajes recientes, pasatiempos, exposición a animales y personas enfermas en el hogar, escuela o trabajo; condiciones médicas pasadas y actuales. También se pregunta sobre si ha empeorado recientemente, fuma, ha sido vacunado contra la gripe o neumonía y hacinamiento.

Cuadro clínico

Los síntomas están dados por tos con expectoración herrumbrosa, disnea, punta de costado, fiebre, escalofríos, postración, confusión (especialmente en adultos mayores), sudoración excesiva y piel pegajosa. En el examen físico a la inspección se corrobora aleteo nasal, cianosis, tiraje, disminución de la expansibilidad torácica y polipnea; en la palpación, la disminución de la expansibilidad torácica, vibraciones vocales aumentadas; en la percusión, matidez de la zona afectada; y en la auscultación, murmullo vesicular disminuido y crepitantes en la zona afecta. También pueden aparecer pectoriloquia, broncofonía y soplo tubárico.

Exámenes complementarios

Se deben indicar los siguientes:

- En sangre:
  - Hemograma completo.
  - Eritrosedimentación.
  - Hemocultivo.
  - Gasometría.
- Imagenológicos:
  - Rayos X de tórax.
  - Tomografía axial computarizada pulmonar.
- Otros estudios:
  - Punción y aspiración.
  - Estudio del líquido pleural.
  - Prueba del virus de la inmunodeficiencia humana.
  - Antígeno urinario (legionela y neumococo).
  - Broncoscopia con lavado y cepillado de la mucosa.
  - Serología para clamidia, legionela y micoplasmas.
  - Esputo bacteriológico y BAAR (bacilo ácido alcohol resistente).

Complicaciones

Las posibles complicaciones se dividen en:

- Intrapulmonares: pleuresía, empiema, atelectasia, neumonía necrotizante, fistula broncopulmonar, derrame pleural paraneumonicol, absceso pulmonar, pioneumotorax y neumotórax.

- Extrapulmonares: meningitis, encefalitis, endocarditis, pericarditis, nefritis y artritis.
- Otras: insuficiencia cardiaca, dilatación gástrica, ileoparalítico, trastornos del medio interno, acidosis respiratoria, flebotrombosis, fallo miocárdico y recurrencia.

Pronóstico

Los criterios de gravedad de una neumonía adquirida en la comunidad son:

- Comorbilidades: pacientes con cáncer, alcohólicos, diabéticos, gérmenes con gran virulencia.
- Presencia de shock séptico.
- Afectación de más de un lóbulo.
- Insuficiencia respiratoria.
- Trastornos de la conciencia de reciente aparición.
- Los que debutan con ictero.
- Frecuencia respiratoria >30 resp/min.
- Relación entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirada (PaO_2/FiO_2) <300.
- Anemia.
- Bacteriemi o afectación metástasica.
- Cavitación pulmonar.
- Sospecha de aspiración.
- Presentación inicial muy grave.
- Motivos sociales.
- Motivos psiquiátricos.
- Derrame pleural significativo.
- Leucopenia o leucocitosis.
- Presión sistólica <90 mm Hg y diastólica <60 mm Hg.
- Nitrógeno ureico mayor de 20 mm Hg.
- Hipoalbuminemia.

Índices pronósticos más usados para la neumonía adquirida en la comunidad

El índice pronóstico se determina según las escalas siguientes:

- CURB-65 (acrónimo para valorar 5 aspectos y la edad mayor a 65 años): conciencia, urea, respiración, pretensión arterial y edad.
- Fine o PSI (pneumonia severity index, siglas en inglés): con 20 variables y clasificación en 5 grados:
  - I y II: tratamiento ambulatorio (riesgo menor).
  - III y IV: manejo en observación (riesgo intermedio).
  - V: ingreso hospitalario (riesgo elevado).

Los criterios de ingresos de la neumonía son:

- Presencia de comorbilidades:
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
  - Insuficiencia cardiaca.
  - Cirrosis hepática.
  - Insuficiencia renal crónica.
  - Diabetes **mellitus**.
  - Enolismo.
  - Inmunodepresión.
- Gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad (véase la tabla 5.2).
- Falta de respuesta a antibiótico.
- Cavitación pulmonar.
- Sospecha de aspiración.
- Presentación inicial muy grave.
- Dudas de cumplimentación.
- Motivos sociales.
- Motivos psiquiátricos.

Tratamiento

El tratamiento no específico consiste en:

- Higiénico-dietético.
- Reposo.
- Dieta balanceada.
- Hidratación: agua y electrolitos.
- Analgésico y antipiréticos.
- Oxigenoterapia, según presión de oxígeno.
- Fisioterapia.
- Aspirar secreciones, suministrar expectorantes y mucolíticos.

Para el tratamiento específico se recomienda:

- Aislar el germen y su sensibilidad o al menos una tinción gram, pero no siempre es posible, por lo que el comienzo debe ser empírico ba-

sado en protocolos y según nivel de evidencia. Debe iniciar en las primeras 8 h, con duración de 7-10 días y, en ocasiones, hasta 21 días.

- Ingreso en salas de cuidados mínimos e indicar dosis de una de las siguientes: cefotaxima 2 g c/8 h, ceftriazona 1 g c/12 h o 2 g c/24 h, amoxicillina/ácido clavulánico (2-0,2 g c/8 h) asociado a azitromicina 500 mg c/24 h o claritromicina (500 mg c/24 h).
- Ingreso en unidades de cuidados intensivos e indicar dosis de una de las siguientes: cefotaxima (2 g c/6-8 h), ceftriazona (1-2 g c/12 h) asociado a levofloxacino (500 mg-1000 g c/día) o azitromicna (500 mg c/24 h).
- Sustituir en las pautas previas a las cefalosporinas de tercera generación por amoxicillina/ácido clavulánico (2-0,2 g c/8 h) o piperacilina/tazobactam (4-0,5 g c/6 u 8 h).
- Si se presenta alergia a betalactamicos, indicar dosis de levofloxacino (500-1000 mg c/día) en monoterapia asociada a vancomicina (1 g c/12 h) o linezolid (600 m c/día) (tabla 5.3).

Tabla 5.3. Tratamiento de la neumonía asociada a los servicios sanitarios

NIH/NAVM de inicio precoz (≤4 días de estancia hospitalaria). Sin factores de riesgo para patógenos MRA		NIH/NAVM de inicio tardío (≥5 días de estancia hospitalaria). O con algún factor de riesgo para patógenos MRA	
Patógenos más probables	Antimicrobianos recomendados	Patógenos más probables	Antimicrobianos recomendados
Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, otros estreptococos, Haemophilus spp, enterobacterias, E. coli, **Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp, Serratia marcescens, Proteus spp**	Ceftriazona o cefotaxima, levofloxacino, moxifloxacino o aminopenicilina/inhibidor de β-lactamasas o ertapenemicos	SARM, Pseudomonas aeruginosa, **Acinetobacter spp**, otros BGN no fermentadores, enterobacterias, **Stenotrophomonas maltophilia, Legionella pneumophila**	Cefepime, cefatzidima o imipenem/cilastatina, meropenem o piperacilina/tazobactam + ciprofloxacino, levofloxacino o amikacina, gentamicina, tobramicina ± linezolid, vancomicina

Leyenda: NIH: neumonía intrahospitalaria, NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica, MRA: multirresistencia antibiótica, SARM: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, BGN: bacterias gramnegativas.

Bibliografía

Álvarez Aliaga, A., Maceo Gómez, L.R., Barzaga Morell, S. (2013). Índice pronóstico de muerte de la neumonía adquirida en la comunidad. Rev Cubana Med, 52(3), 173-188. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000300004&lng=es&tlng=es

Carrillo-Ocampo, J. L., Solís-Ayala, E., Díaz-Greene, J. E, Rodríguez-Weber, F. L. (2013) Neumonía por Rhyzopus. Med Inter Méx, 29(6), 646-649. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim136p.pdf

Ceccato, A., Gonzàlez Heres, M., Peluffo, G., y Monteverde, A. (2016). Neumonía asociada al Cuidado de salud. (Spanish), Medicina Buenos Aires, 74: 1; 19-23. Recuperado de: https://medicinabuenosaires.com/revistas/vol74-14/n1/19-23-Med5-6084-Ceccato.pdf

Cepero Borrego, M., Medina González, Y., y Madruga Fernández, M. (2014). Caracterización microbiológica de patógenos bacterianos aislados en aspirados

endotraqueales de pacientes con neumonía nosocomial. Panorama. Cuba y Salud, 9(2): 2-9. Recuperado de: http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/226

Festic, E., Scanlon, P. D. (2015). Incident pneumonia and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A double effect of inhaled corticosteroids? Am J Resp Critical Care Med, 191(2), 141–148. Recuperado de: https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1654PP

López-Vejar, C. E., Castellanos-de la Cruz, L., Meraz-Ortega, R., Román- Flores, A., Geuguer-Chávez, L., **et al.** (2013) .Eficacia del levofloxacino en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Med Inter Méx, 29(6), 587-94. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2013/mim136f.pdf

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 6

Cáncer de pulmón

Humberto Cívico Quintero / Ever Marino Olivera Fonseca

Actualmente, el cáncer de pulmón es la causa de muerte por cáncer más común entre hombres y mujeres en los EE.UU. En 2018 ocurrieron aproximadamente 154 050 decesos por cáncer pulmonar, sobrepasando el número combinado de muertes por cáncer de mama, próstata y colon.

En Latinoamérica, el cáncer es la tercera causa de muerte y la incidencia de los tipos de cánceres es variable en cada país, tanto en el total como por sexo. La relación de cáncer de pulmón entre el varón y la mujer es casi equivalente y, de continuar la tendencia de crecimiento, las mujeres podrían superar a los hombres en los siguientes años.

En Cuba, el cáncer de pulmón se ha comportado de manera similar al resto del mundo, con una tendencia al aumento, incluso en edades más tempranas de la vida. Ha llegado a ser igualmente la primera causa de muerte por cáncer. En 1970 el número de fallecidos por esta enfermedad fue de 1912, ocupando la tercera posición dentro de las neoplasias; sin embargo, en 2019, la cifra ascendió a 5626 para una tasa de 50,1 por 100 000 habitantes, predominando en el sexo masculino y en el rango de 60-79 años.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico es importante la anamnesis detallada para obtener los factores de riesgo y el cuadro clínico, el examen físico y los complementarios.

Cuadro clínico

Por medio del interrogatorio se debe precisar factores de riesgo como el tabaquismo, antecedentes laborales (minero y contacto mantenido con asbesto) y patológicos personales (enfermedades pulmonares esclerosantes); exposición a radiaciones o quimioterapia. El riesgo es mayor en mujeres fumadoras con antecedentes de cáncer de mama, sobre todo si recibieron radioterapia por su neoplasia mamaria; o para los sobrevivientes de un linfoma de Hodgkin, por la radioterapia y tal vez la quimioterapia, sobre todo si además son fumadores.

Debe indagarse sobre la presencia de síntomas, secuencia y tiempo de aparición de estos como tos, expectoración y características de esta, dolor torácico, disnea y pérdida de peso; así como precisar el estado de la capacidad funcional del paciente por escalas (Karnofsky, de la Organización Mundial de la Salud o ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group).

En el examen físico pueden constatarse tres aspectos fundamentales:

- Examen general: Valorar el estado general y nutricional, presencia de metástasis a distancia, posibles manifestaciones de síndromes paraneoplásicos (endocrino-metabólicos, cutáneos, osteomioarticulares, cardiovasculares, neurológicos u otros).
- Examen detallado del sistema respiratorio.
- Examen de posibles sitios metastásicos: ganglios cervicales, glándulas suprarrenales, sistema nervioso central, hígado, hueso y piel.

Exámenes complementarios

Los estudios de laboratorio clínico son:

- Hemograma completo.
- Eritrosedimentación.
- Coagulograma.

- Glucemia.
- Urea.
- Ácido úrico.
- Creatinina.
- Orina.
- Estudios de la función hepática: alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), gammaglutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina y bilirrubina.
- Proteínas totales.
- Albúmina.
- Calcio.
- Fósforo.
- Lactato deshidrogenasa (LDH) en el carcinoma de células pequeñas, en el cual se considera un marcador tumoral. Se encuentra elevada del 33-57 % de los carcinomas de células pequeñas en enfermedad limitada y hasta el 85 % en la enfermedad extendida.
- Estudios de esputo: citología, bacteriología, BAAR (bacilo ácido alcohol resistente) y cultivo para tuberculosis.
- Electrocardiograma, ecocardiograma o ambos: Preoperatorio y en los casos que recibirán quimioterapia potencialmente cardiotóxica.
- Imágenes:
  - Rayos X de tórax: Vistas posteroanterior (PA) y lateral permite valorar la localización del tumor, el tamaño, los contornos; también, presencia de cavitación, de abscedación, otros elementos asociados (adenopatías hiliares y mediastinales, atelectasia, neumonitis posobstructivas, derrame pleural, retracción o desplazamiento mediastinal, etc.).
  - Tomografía axial computarizada contrastada y resonancia magnética nuclear (RMN) de tórax, para precisar localización y la relación con las estructuras del mediastino o extensión a la pared torácica, tráquea, vértebras, grandes vasos, así como el tamaño y la extensión de los ganglios hiliares y mediastinales.
  - Ultrasonido de abdomen, para evaluar presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales fundamentalmente.
  - Tomografía axial computarizada de abdomen contrastada, para evaluar la presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales (muy necesaria en el carcinoma de células pequeñas). Este medio de diagnóstico detecta lesiones en aproximadamente 35 % de pacientes con carcinoma de células pequeñas en su presentación.
  - Tomografía axial computarizada de cerebro, su indicación es importante en el carcinoma de células pequeñas y es de valor también en carcinomas de células no pequeñas (variedades adenocarcinoma y carcinomas de células grandes) en pacientes en que se valora la cirugía y en los estadios avanzados en que se hará tratamiento con quimioterapia y radioterapia (por la elevada frecuencia de metástasis cerebrales).
  - Gammagrafía ósea en pacientes con dolores óseos, calcio sérico elevado y fosfatasa alcalina elevada.
- Otros exámenes diagnósticos:
  - Broncoscopia: Permite precisar la localización del tumor y obtener muestras para diagnóstico del tipo celular (por lavado o cepillado bronquial, biopsia endobronquial, citología o biopsia por punción transbronquial). Mediante la punción transbronquial se puede obtener muestra de un tumor extrabronquial y de ganglios mediastinales, en particular del grupo subcarinal.
  - Pruebas funcionales ventilatorias: Son importantes para evaluar al paciente con vistas a una resección pulmonar o radioterapia. El estudio principal es la espirometría. Ante resultados dudosos o en pacientes que no logran realizar bien la espirometría, la oximetría de pulso posejercicio y las pruebas prácticas (caminar una distancia o subir escaleras) constituyen una valiosa ayuda, así como la gammagrafía de perfusión.
  - Exploración mediastinal (mediastinoscopia o mediastinotomía paraesternal o ambas): Muy útil para evaluar la extensión mediastinal del tumor y confirmar la presencia de

ganglios mediastinales, fundamentalmente <1 cm.
    - Toracoscopia: Útil para el estadiamiento, toma de muestras (citología o biopsia), valoración de resecabilidad (hilio pulmonar y mediastino) y para evaluar el tórax ante un derrame pleural con citología negativa.
- Estudios de anatomía patológica:
    - Biopsia de la lesión, ya sea tomada por citología del esputo, broncoscopia o del espécimen quirúrgico. En este último se debe precisar tamaño del tumor, número de ganglios metastásicos y su localización anatómica (previamente clasificados por el cirujano), presencia de permeación vascular y linfática y estado del borde de sección quirúrgicos.
    - Citología por aspiración con aguja fina (CAAF) del tumor; en casos sin comprobación histológica por otros medios. Puede realizarse bajo control fluoroscópico (lo más común), ultrasonográfico (si hay contacto parietal) o por tomografía axial computarizada.
    - Biopsia de médula ósea en el carcinoma de células pequeñas y en pacientes con anemia refractaria (solo en casos seleccionados).
    - Estudios moleculares para la detección de sobreexpresión y mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), PD-L1, ALK (anaplasic linfoma kinasa, siglas en inglés), entre otros, para pacientes candidatos a recibir inmunoterapia como modalidad terapéutica.

La confirmación citohistológica es obligatoria, es un indicador de calidad en los centros de excelencia de atención de este tipo de tumores. Se utiliza la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud sobre los tumores malignos del pulmón. En la práctica se agrupa al carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes bajo la categoría de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en oposición al carcinoma de células pequeñas. Esto se debe a que los tres primeros comparten un comportamiento biológico que permite unificar su estadiamiento, tratamiento y pronóstico.

La clasificación por grados de diferenciación histopatológica se hace de la forma siguiente:
- GX: No puede evaluarse el grado de diferenciación.
- G1: Bien diferenciado.
- G2: Moderadamente diferenciado.
- G3: Pobremente diferenciado.
- G4: Indiferenciado.

Estadiamiento

Luego de todos los exámenes anteriores se procede a estadiar el paciente por el Sistema de Clasificación TNM (tumor, nódulo y metástasis) y el agrupamiento por estadios más vigentes de la American Joint Committeeon Cancer (AJCC) de 2017 (tabla 6.1).

Tabla 6.1. Etapas del paciente con cáncer de pulmón

Estadio/etapa	Clasificación		
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Etapa IA2	T1b	N0	M0
Etapa IA3	T1c	N0	M0
Etapa IB	T2a	N0	M0
Etapa IIA	T2b	N0	M0
Etapa IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Etapa IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0

Tabla 6.1. (cont.)

Estadio/etapa	Clasificación		
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Etapa IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Etapa IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Etapa IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

En el carcinoma de células pequeñas se utiliza un esquema más práctico, en este casi se divide en enfermedad limitada y enfermedad extendida:

- Enfermedad muy limitada (EML): Subgrupo dentro de la categoría de "enfermedad limitada" en que el tumor se presenta como un nódulo pulmonar solitario (estadio I-II), sin evidencias de compromiso ganglionar mediastinal comprobado por mediastinoscopia.
- Enfermedad limitada (EL): Limitada a un hemitórax, el mediastino o hasta la fosa supraclavicular homolateral (áreas comprendidas dentro de un campo de radioterapia). Incluye las etapas I, II, IIIA y parte de la IIIB.
- Enfermedad extendida (EE): Se extiende más allá de los límites señalados para "enfermedad limitada" (etapas IIIB y IV).

Tratamiento

A continuación, se analizan varios tipos de tratamientos para el cáncer de pulmón.

Estrategia general

Principios generales para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón:

- No se debe iniciar el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la confirmación citohistológica de carcinoma pulmonar y hasta que no se haya completado el estadiamiento del caso.
- El tratamiento se realiza en estrecha coordinación con el paciente y bajo su pleno consentimiento.
- El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las tres semanas (tabla 6.2).

Tabla 6.2. Estrategia general en el carcinoma de células no pequeñas

Etapa	Tratamiento
I	Cirugía ± QTP ± RTP*
II	Cirugía ± QTP ± RTP*
IIIA	Cirugía+ RTP (QTP) RTP y QTP (cirugía)
IIIB	RTP y QTP (cirugía)
IV	QTP y RTP, o sintomático

* La radioterapia adicional se efectua sobre bordes de sección o ganglios mediastinales. Los pacientes quirúrgicos recibirán rehabilitación pre- y posoperatoria.

Leyenda: RTP: radioterapia, QTP: quimioterapia.

Tratamiento según estadio

Las etapas son las siguientes:

a. Etapa 0 (Tis N0 M0):
   - Cirugía: Lo más conservadora posible (segmentectomía o broncoplastia), según el caso.
   - Alternativas: Si hay rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad se recomienda radioterapia con intención curativa; braquiterapia endoscópica y tratamiento con láser por vía endoscópica.

b. Etapa I (T1-2 N0 M0):
   - Tratamiento primario:
     - Cirugía: Lobectomía o segmentectomía/resección en cuña, si hay limitación ventilatoria y linfadenectomía mediastínica.
     - Alternativas: Si hay rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad se recomienda radioterapia con intención curativa; braquiterapia endoscópica y tratamiento con láser por vía endoscópica.

- Tratamiento adyuvante a la cirugía:
  - Quimioterapia con esquemas que combinan sales de platino, alcaloides de la vinca, etopósido taxanos, gemcitabina y permetrexed.
  - Radioterapia sobre el lecho quirúrgico (50 Gy en 5 semanas), si se realizó resección limitada (en cuña o segmentectomía, el cirujano debe marcar con clips metálicos los límites de la resección) o si hay margen quirúrgico positivo.

c. Etapa II (T1-2 N1 M0, T3 N0 M0):
- Tratamiento primario:
  - Cirugía: Lobectomía o con menor frecuencia neumectomía. A veces es necesaria una resección funcional (broncoplastia) y linfadenectomía mediastínica.
  - Alternativas: Si hay rechazo a la operación o criterios (médicos) de inoperabilidad se recomienda radioterapia con intención curativa.
- Tratamiento adyuvante a la cirugía:
  - Quimioterapia: sales de platino, alcaloides de la vinca, etopósido taxanos, gemcitabina y permetrexed.
  - Radioterapia sobre lecho quirúrgico, en particular zona del muñón bronquial, si hay margen de sección bronquial positivo.
  - Quimorradioterapia.

d. Etapa IIIA (T1, 2 N2 M0, T3 N1, 2 M0):
- Tratamiento primario:
  - Cirugía: Lobectomía o neumectomía y linfadenectomía mediastínica.
  - Quimioterapia y radioterapia neoadyuvantes: La radioterapia y quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) tienen su indicación particular en casos de resecabilidad dudosa, en que se opera si se obtiene una respuesta significativa. En estos casos es conveniente validar el estadiamiento por estudio citohistológico de ganglios mediastinales (exploración mediastinal y toracoscopia).
- Alternativas: Si hay rechazo a la operación, criterios de inoperabilidad o irresecabilidad se recomienda lo siguiente:
  - Radioterapia más quimioterapia (paliación y posible prolongación de supervivencia).
  - Radioterapia externa o braquiterapia.
  - Recanalización por láser endobronquial.
- Tratamiento adyuvante a la cirugía:
  - Quimioterapia y radioterapia adyuvante.

e. Etapa IIIB:
- Cualquier T N3 M0: quimioterapia más radioterapia.
- T4 cualquier N M0: quimioterapia más radioterapia. Si hay respuesta tumoral puede intentarse un tratamiento quirúrgico.
- Los casos IIIB por derrame pleural positivo se tratan según lo recomendado en la etapa IV.
- Alternativas: inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos.

f. Etapa IV:
- Tratamiento paliativo:
  - Metástasis cerebral (nódulo solitario) en casos seleccionados: resección de la lesión cerebral (por estereotaxia) más irradiación holocraneal. Tratamiento radiante sobre la lesión pulmonar.
  - Conducta expectante en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos.
- Solo tratamiento sintomático.
- Radioterapia paliativa ± quimioterapia.
- Quimioterapia.
- Terapia endobronquial con láser y braquiterapia para aliviar obstrucción.
- Alternativa: Inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos, garantizando la paliación sintomática de forma convencional y no empeorar la calidad de vida.

Tratamiento del tumor de Pancoast

Las opciones de tratamiento son:

- Tratamiento con intención curativa en etapa IIB o IIIA:
  - Paso 1: radioterapia preoperatoria (30 Gy en 2 semanas o 45-50 Gy en 5 semanas). Puede

combinarse con quimioterapia con citostáticos que incluyen sales de platino, alcaloides de la vinca, etopósido taxanos, gemcitabina y permetrexed.
  - Paso 2: cirugía ampliada locorregional y rehabilitación.
  - Paso 3: Radioterapia complementaria posoperatoria, solo si ha quedado tumor en bordes de sección, si hay ganglios mediastinales positivos (N2), en pacientes en que por alguna causa no se aplicó radioterapia preoperatoria o si se hizo implante transoperatorio (braquiterapia) y no se logró una distribución de dosis satisfactoria.
- Tratamiento en etapa IIIB o alternativa en etapa IIB o IIIA en que no se opere:
  - Radioterapia y quimioterapia: La radioterapia se lleva hasta una dosis total de 60-70 Gy. Si se consideró irresecable de inicio, pero el paciente tiene buen estado general, el tumor se mantiene localizado y hubo buena respuesta con radioterapia/quimioterapia, se puede valorar la resección en casos muy bien seleccionados (tabla 6.3).

Tabla 6.3. Estrategia general en el carcinoma de células pequeñas

Etapa	Tratamiento
I	Cirugía + QTP (RTP)*
II	Cirugía + QTP (RTP)*
IIIA	QTP (RTP) (+Cirugía en T3N1)
IIIB	QTP y RTP
IV	QTP y RTP, o sintomático

* Si se diagnostica antes de operar, se prefiere tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con sales de platino combinadas con etopósido, irinotecan y taxanos. Los pacientes quirúrgicos recibirán rehabilitación pre- y posoperatoria.

Tratamiento de la enfermedad limitada (etapas I, II y IIIA)

Las opciones de tratamiento son:

- Quimioterapia y radioterapia torácica (50 Gy en 5 semanas): La radioterapia comienza cuando termina el segundo ciclo de quimioterapia y debe incluir todo el volumen tumoral inicial durante los primeros 40 Gy, luego se refuerza con 10 Gy dirigidos al volumen reducido resultante como respuesta a la quimioterapia.
- En enfermedad muy limitada y en casos seleccionados en etapa III (T3N1): quimioterapia, cirugía + quimioterapia, quimioterapia + radioterapia (dirigida a mediastino y fosas supraclaviculares).
- Irradiación profiláctica del sistema nervioso central en pacientes con respuesta completa al tratamiento.

Tratamiento de la enfermedad extendida (etapas IIIB y IV)

Las opciones de tratamiento son:

- Quimioterapia.
- Radioterapia de focos metastásicos que requieren alivio inmediato: cerebrales, epidurales y óseos.
- Alternativa: Inclusión en ensayos clínicos con nuevos tratamientos, garantizando la paliación sintomática de forma convencional y no empeorar la calidad de vida.

Tratamiento de la recaída en el carcinoma de células pequeñas y no pequeñas

Se recomienda el tratamiento siguiente según el caso:

- Obstrucción bronquial:
  - Laserterapia.
  - Braquiterapia.
  - Radioterapia externa.
- Nódulo tumoral resecable:
  - Resección quirúrgica.
- Obstrucción de la vena cava superior:
  - Radioterapia externa.
  - Esteroides.
  - Diuréticos.
  - Oxigenoterapia.
- Hemoptisis:

  - Radioterapia externa.
  - Antifibrinolíticos.
- Metástasis a distancia sobre sistema nervioso central:
  - Radioterapia sobre el sistema nervioso central.
  - Esteroides.
  - Diuréticos.
  - Anticonvulsivantes.
  - Tratamiento de soporte.
- Metástasis óseas sintomáticas:
  - Radioterapia.
  - Bifosfonatos con suplemento de calcio y vitamina D2.
  - Cirugía para estabilizar las fracturas patológicas en el caso que así lo requiera.
  - Esteroides y diuréticos en los pacientes con compresión medular.
  - Tratamiento del dolor.
- Metástasis múltiples:
  - Tratamiento paliativo (sintomático).
- Derrame pleural o pericárdico:
  - Cirugía paliativa (toracoscopia y ventana pericárdica).
  - Administración de fármacos intracavitarios (bleomicina, mitoxantrona, etc.).
  - Pleurodésis con talco.

Inmunoterapia

Las vacunas y los anticuerpos monoclonales han revolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón en Cuba y el resto del mundo, han demostrado su efectividad y seguridad en el manejo de estos pacientes y han tenido un gran impacto en la supervivencia de estos enfermos.

Cuba dispone de una vacuna terapéutica, CIMAVAX-EGF, que se emplea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa IIIB y IV, así como también de un anticuerpo monoclonal, nimotuzumab, que se emplea en pacientes con esta variedad histológica, no progresores y luego de la primera línea de quimioterapia aplicada.

En el caso del cáncer de pulmón de células pequeñas la vacuna utilizada es la 1E10, la cual se encuentra aún en fase de ensayo clínico.

Bibliografía

American College of Radiology. (2016) Lung CT screening reporting and data system (Lung-RADS). Recuperado de: https://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS

Amin, M. B., **et al.** (2017). AJCC Staging Manual, 8th Ed. Springer International Publishing, pp.1-1024.

Bakitas, M. A., El-Jawahri, A., Farquhar, M., Ferrell, B., Grudzen, C., Higginson, I., **et al.** (2017). The TEAM Approach to Improving Oncology Outcomes by Incorporating Palliative Care in Practice. J Oncol Pract, 13(9), 557–566. Recuperado de: https://doi.org/10.1200/JOP.2017.022939

Barnes, H., See, K., Barnett, S., Manser, R. (2017) Surgery for limited-stage small-cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev, 4:CD011917. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28429473

Basch, E., Deal, A. M., Dueck, A. C., Scher, H. I., Kris, M. G., Hudis, C., **et al.** (2017). Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. JAMA, 318(2), 197–198. Recuperado de: https://doi.org/10.1001/jama.2017.7156

Berghmans, T., Scherpereel, A., Meert, A. P., Giner, V., Lecomte, J., Lafitte, J. J. (2017). A Phase III randomized study comparing a chemotherapy with cisplatin and etoposide to a etoposide regimen without cisplatin for patients with extensive small-cell lung cancer. Frontiers Oncol, 7:217. Recuperado de: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/256071/1/BERGHMANS%202017_A%20Phase%20III%20Randomized_Clin%20Trial_ppediteur.pdf

Bradbury, P., Sivajohanathan, D., Chan, A., Kulkarni, S., Ung, Y., Ellis, P.M. (2017). Postoperative adjuvant systemic therapy in completely resected non-small-cell lung cancer: A systematic review. Clinical Lung Cancer, 18(3), 259–273.e8. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.cllc.2016.07.002

Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., **et al.** (2016). Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. JAMA, 316(4), 401–409. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5313044/ https://doi.org/10.1001/jama.2016.9839

Chun, S. G., Hu, C., Choy, H., Komaki, R. U., Timmerman, R. D., Schild, S. E., (2017). Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the nrg oncology rtog 0617 randomized clinical trial. J Clin Oncol, 35(1), 56–62. Recuperado de: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.69.1378

Faivre-Finn, C., Snee, M., Ashcroft, L., Appel, W., Barlesi, F., Bhatnagar, A., **et al**. (2017). Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet. Oncology, 18(8), 1116–1125. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30318-2

Gadgeel, S. M., Stevenson, J., Langer, C., Gandhi, L., Borghaei, H., Patnaik, A., **et al.** (2016 May) Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy as front-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohorts A-C [abstract]. J Clin Oncol, 34(suppl.15) 9016-9016. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.90. Recuperado de: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9016

Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta, R., Asamura, H., Eberhardt, W. E. E., **et al.** (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thor Oncol: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer, 11(1), 39–51. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009

Howlader N, Noone, A. M., Krapcho, M., Miller, D., Bishop, K., Kosary C. L., **et al.** (2017). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Recuperado de: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/

Jalal, S. I., Lavin, P., Lo, G., Lebel, F., y Einhorn, L. (2017). Carboplatin and Etoposide With or Without Palifosfamide in Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter, Adaptive, Randomized Phase III Study (MATISSE). J Clin Oncol. 35(23), 2619–2623. Recuperado de: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7454

Jordan, E. J., Kim, H. R., Arcila, M. E., Barron, D., Chakravarty, D., Gao, J. J., **et al.** (2017). Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. Cancer Discov, 7(6), 596–609. Recuperado de: https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/7/6/596 https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1337

Kerr, K. M., y Nicolson, M. C. (2016). Non-Small cell lung cancer, PD-L1, and the pathologist. Arch Pathol Lab Med, 140(3), 249–254. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927720/

Kris, M. G., Gaspar, L. E., Chaft, J. E., Kennedy, E. B., Azzoli, C. G., Ellis, P. M., **et al.** (2017). Adjuvant Systemic therapy and adjuvant radiation therapy for stage I to IIIA completely resected non-small-cell lung cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 35(25), 2960–2974. Recuperado de: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.4401

Lovly, C. M., Horn, L. (2016). Molecular profiling of lung cancer. My Cancer Genome. Recuperado de: https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/

Nicholson, A. G., Chansky, K., Crowley, J., Beyruti, R., Kubota, K., Turrisi, A., **et al.** (2016). The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thor Oncol, 11(3), 300–311. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.008

O'Kane, G. M., Bradbury, P. A., Feld R., Leighl, N. B., Liu, G., Pisters, k. M., **et al.** (2017). Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands), 109, 137–144. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.04.016

Sholl, L. M., **et al.** (2016) Template for reporting results of biomarker testing of specimens from patients with non-smallcell carcinoma of the lung. Coll Am Pathol, Recuperado de: https://documents.cap.org/protocols/cp-thorax-lung-16biomarker-1302.pdf

Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. (2018). Cancer Statistics, 68(1), 7–30. Recuperado de: https://doi.org/10.3322/caac.21442

Takahashi, T., Yamanaka, T., Seto, T., Harada, H., Nokihara, H., Saka, H., **et al.** (2017). Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology, 18(5), 663–671. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30230-9

Zakowski, M. F., Rekhtman, N., Auger, M., Booth, **et al.** (2016). Morphologic accuracy in differentiating primary lung adenocarcinoma from squamous cell carcinoma in cytology specimens. Arch Pathol Lab Med, 140(10), 1116–1120. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27552093/

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 7

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Antonio Ruibal León

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), conocido como tal desde agosto de 1967, gracias a la publicación en la revista Lancet por Asbaugh, que agrupó bajo esta denominación numerosos trabajos y epónimos publicados desde la guerra de Vietnam; incluso la ciudad de Da Nang dio uno de sus nombres más conocidos, el Pulmón de Da Nang. Fue el primer intento de unificar criterios diagnósticos y dar un nombre a los múltiples síndromes descritos.

El concepto de síndrome de dificultad respiratoria aguda se ha perfilado en varias guías; la más notoria, la Conferencia de Consenso Americana Europea de 1994 que aportó valiosas concepciones fisiopatológicas y terapéuticas, en especial recomendaciones muy específicas y útiles relacionadas con la ventilación asistida. Posteriormente, en 1998, se hizo una actualización.

En 2012 se publica la Definición de Berlín, que unificó y actualizó los criterios diagnósticos donde se incluye una clasificación práctica sobre la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

El objetivo de este capítulo es ofrecer un conocimiento básico y sucinto del síndrome de dificultad respiratoria aguda, dirigido a internistas o cualquier especialidad que no sea intensivista, pero que esté relacionado con la atención del enfermo grave; que permita la identificación del síndrome de dificultad respiratoria aguda, así como conocer los elementos básicos de su tratamiento, por tanto no se entra a detallar las técnicas de ventilación artificial propias de las unidades de cuidados intensivos.

Situación clínica del síndrome de dificultad respiratoria aguda

La presencia de una radiografía de tórax con opacidades bilaterales es evidencia de edema pulmonar, que no es sinónimo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, error por demás de algunos colegas. Debe acompañarse indefectiblemente de hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno suplementario, uno de los elementos claves de varias definiciones, incluso en la Definición de Berlín.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una situación clínica grave, compleja, que para su atención cabal se necesita una unidad de cuidados intensivos, médicos y enfermeras, debidamente adiestrados y acreditados.

A continuación, se detalla la Definición de Berlín (la cual no toma en cuenta la causa del síndrome de dificultad respiratoria aguda):

- Síntomas respiratorios de menos de una semana de comienzo con empeoramiento, ante una injuria clínica.
- Opacidad bilateral en radiografía de tórax o evidenciada con más sensibilidad en una tomografía axial computadorizada de pulmón.
- Exclusión de causa cardiogénica, la ecocardiografía transtorácica (ETT) es de gran utilidad. La medición de la presión en cuña de la arteria pulmonar se excluye en esta definición
- Compromiso de la oxigenación, expresada su gravedad por la relación PaO_2/FiO_2 (presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirada) igual o más de 5 cm de agua:

- Ligero: PaO_2/FiO_2 >00 mm Hg y >300 mm Hg con presión positiva al final de la espiración (PEEP) o presión positiva de la vía aérea (CPAP), >/=5 cm de agua.
- Moderado: PaO_2/FiO_2 >100 mm Hg y >200 mm Hg con presión positiva al final de la espiración, >/=5 cm de agua.
- Severo: PaO_2/FiO_2 </= 100 mm Hg y presión positiva al final de la espiración, >/=5 cm de agua.

Fisiopatología

En el síndrome de dificultad respiratoria aguda hay una fase aguda de daño alveolar e injuria del endotelio vascular, con ruptura de la membrana alveolocapilar, incremento de la permeabilidad vascular e inundación de los alveolos de líquido rico en proteínas. La agresión a los neumocitos tipo I permite la entrada de líquido al espacio alveolar, desencadenando la respuesta inflamatoria (en principio adaptativa y después desordenada), con la liberación de mediadores deletéreos para el intercambio alveolocapilar de oxígeno.

Se liberan interleucinas, factor de necrosis tumoral (TNF), leucotrienos, entre otros mediadores con balance favorable hacia las interleucinas proinflamatorias, sin control. Esta reacción desordenada se puede comparar a la ejecución musical de una orquesta sinfónica sin director. Lógicamente este edema pulmonar compromete la difusión de oxígeno a través de la membrana alveolocapilar, de ahí la hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno. El único recurso terapéutico para facilitar la difusión de oxígeno, en este contexto, es la utilización de presión positiva al final de la espiración o presión positiva de la vía aérea y ambos procedimientos no están exentos de complicaciones. Después de esta fase exudativa sigue la de proliferación de fibroblastos y puede llevar a la fase fibrótica con la consiguiente insuficiencia respiratoria crónica (IRC).

Frecuencia

En relación con la población general, el síndrome de dificultad respiratoria aguda oscila entre 50-75 por 100 000 habitantes. Es posible que durante 2020 haya aumentado esta cifra por causa de la COVID 19 y la mortalidad es alrededor del 50 %, mayor en ancianos y pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles. Afecta por igual a ambos sexos.

Causas más frecuentes

Las causas más frecuentes son:

- Injuria pulmonar.
- COVID-19.
- Broncoaspiración de contenido gástrico.
- Sepsis intrabdominales.
- Pancreatitis aguda necrotizante.
- Inhalación de sustancias tóxicas.
- Transfusiones de sangre masiva.
- Quemaduras.
- Ahogamiento incompleto.

Anatomía patológica

En el examen de anatomía patológica se encuentra:

- Daño alveolar difuso.
- Edema alveolar hemorrágico.
- Colapso alveolar.
- Congestión pulmonar y capilar.
- Formación de membrana hialina.

Diagnóstico

Es muy importante para el diagnóstico los datos que aporta el cuadro clínico y el examen físico; así como los resultados de los complementarios que se le realizan al paciente.

Cuadro clínico

El síndrome de dificultad respiratoria aguda se caracteriza por los siguientes síntomas:

- Disnea.

- Ansiedad.
- Palpitaciones.

Examen físico

En la exploración del paciente se detecta:

- Taquipnea.
- Taquicardia.
- Fiebre o hipotermia.
- Gradiente térmico.
- Hipotensión arterial.
- Cianosis.
- Tos.
- Signos asociados a la enfermedad de base.
- Puede desarrollar falla orgánica a distancia y ocasionar el síndrome de falla multiorgánica de muy mal pronóstico.

Exámenes complementarios

Como generalmente está asociado a la falla múltiple de órganos se debe realizar otros complementarios como:

- Hemogasometría.
- Radiografía de tórax.
- Tomografía axial computadorizada de tórax.
- Ecocardiograma transtorácico.
- Estudios de coagulación, incluido dímero D.
- Cultivo de secreciones traqueobronquiales.
- Lavado bronquial.
- Hemoquímica.
- Ionograma.
- Enzimas hepáticas y pancreáticas.

Los estudios de gases en sangre, la radiografía de tórax, la tomografía axial computadorizada de tórax y la ecocardiografía transtorácica son las herramientas básicas y más útiles para evaluar la gravedad del síndrome de dificultad respiratoria aguda, de acuerdo con la Definición de Berlín.

El monitoreo invasor de las cavidades cardiacas derechas, y en especial de la presión del capilar pulmonar (PWC) que anteriormente estaba entre los criterios diagnósticos con el fin de excluir el edema pulmonar cardiogénico, ha cedido ante la sensibilidad y la sencillez de la ecocardiografía transtorácica.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con:

- Neumonía bacteriana.
- Neumonía hemorrágica.
- Neumonía por hipersensibilidad.
- Neumonía por **Pneumocystis jirovecii** (antes conocido P. carinii).
- Neumonía asociada al ventilador.

Tratamiento

El paciente con síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) está en estado grave, con peligro para la vida, por lo que debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos debidamente equipada, con médicos y enfermeros entrenados y acreditados.

En el síndrome de dificultad respiratoria aguda, tal como expresa su nombre, se trata de un síndrome, por tanto, no tiene tratamiento específico. El procedimiento va dirigido fundamentalmente a garantizar una buena oxigenación tisular y por supuesto al tratamiento de la enfermedad que lo ocasionó, que es la meta principal en el caso que tuviera un tratamiento específico. En los últimos meses el mundo ha sido asolado por la COVID 19, que puede causar este tipo de síndrome, y no tiene tratamiento específico en el momento de escribir este capítulo (noviembre, 2020).

Básicamente el tratamiento consiste en indicar:

- Administración de líquidos: Se recomiendan las soluciones cristaloides con mayor consenso que el uso de los coloides. La fluidoterapia debe ser individual, guiada por la hemodinamia, la función renal y por la ecocardiografía transtorácica.
- Los corticosteroides no tienen eficacia demostrada para pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, leve y moderada. Solo para las formas graves hay recomendaciones sin evidencia sólida, en especial si la causa es viral, como la COVID 19, incluso aunque puede

retrasar la eliminación del virus. No obstante, la Organización Mundial de la Salud recomienda dexametasona 6 mg/día o hidrocortisona 50 mg/8 h, durante 7-10 días en pacientes graves y sometidos a ventilación mecánica.

- Anticoagulantes: En el día de hoy, y en relación con la COVID 19 siendo causa de síndrome de dificultad respiratoria, se ha hablado mucho hasta en medios de comunicación no médicos como una sensación el uso de anticoagulantes. Siempre se han usado en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda los anticoagulantes, incluso en la edición anterior de este libro se mencionó la proteína C activada (PCA) como algo promisorio y hoy ya es descartado. Sin lugar a dudas la anticoagulación convencional está indicada en el tratamiento.
- Ventilación mecánica: Es uno de los elementos básicos del tratamiento, capaz de garantizar la vital oxigenación tisular y lograr el soporte vital necesario mientras se actúa específicamente sobre la causa. Lamentablemente si la causa es la COVID 19, no tiene tratamiento específico. La recomendación de inicio de la ventilación mecánica en pacientes con este tipo de síndrome se debe iniciar con los siguientes parámetros:
  - Volumen tidal (VT): 6 mL/kg/peso.
  - Límite de presión: 30 cm de agua.
  - Presión positiva al final de la espiración (PEEP) y fracción de oxígeno inspirada (FiO_2).

Ventilación mecánica

El paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto debe ser sometido de manera precoz a ventilación mecánica (VM), para mantener la saturación arterial de oxígeno superior al 85 % y la fracción de oxígeno inspirada menor para lograr el objetivo anterior; una fracción de oxígeno inspirada segura es inferior a 0,6. La fracción de oxígeno inspirada superior mantenida inclina la balanza beneficio/daño hacia el daño y provoca lesión alveolar difusa. Desde hace algunos años se recomienda la ventilación a pulmón abierto usando niveles elevados de presión positiva al final de la espiración y maniobras de reclutamiento sin que haya un consenso definido y una sólida recomendación, según revisión Cohrane.

La ventilación en decúbito prono tiene evidencias de mejores resultados. No es objetivo de la presente revisión profundizar en este tema.

La oxigenación extracorpórea no ha mostrado una sólida evidencia de resultados positivos. Se ha usado en pacientes muy graves en los que la ventilación pulmonar convencional no ha resultado.

Complicaciones

Las más frecuentes están dadas por:

- Barotrauma.
- Neumonía asociada a la ventilación.
- Falla renal.
- Falla multiorgánica.
- Trastornos de la coagulación.
- Infecciones nosocomiales.
- Úlceras gástricas por estrés.
- Debilidad y atrofia muscular.
- Disfunción ventricular izquierda.
- Shock.

Bibliografía

ARDS Definition Task Force, Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., **et al.** (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA, 307(23), 2526–2533. Recuperado de: https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669

Ashbaugh, D. G., Bigelow, D. B., Petty, T. L., Levine, B. E. (1967). Acute respiratory distress in adults. Lancet (London, England), 2(7511): 319–323. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90168-7

Griffiths, M., McAuley, D. F., Perkins, G. D., Barrett, N., Blackwood, B., Boyle, A., **et al.** (2019). Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Respiratory Research, 6(1): e000420. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561387/

Guirola de la Parra, J. J., Gil Casa, B., Camacho Assef, V., Alvarado Bermúdez, K., Iglesias Almanza, N. (2017) Implementación de una maniobra de reclutamiento

alveolar en pacientes ventilados. Medigraphic, 16(4):104-119. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2017/cie174j.pdf

Thille, A. W., Richard, J. C., Maggiore, S. M., Ranieri, V. M., y Brochard, L. (2007). Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. Anesthesiology, 106(2): 212–217. Recuperado de: https://doi.org/10.1097/00000542-200702000-00007

Treweek, S., Pitkethly, M., Cook, J., Fraser, C., Mitchell, E., Sullivan, F. (2018). Strategies to improve recruitment to randomised trials. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2), MR000013. Recuperado de: https://doi.org/10.1002/14651858.MR000013.pub6

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE II

Enfermedades del sistema cardiovascular

CONTENIDO

129 **Capítulo 8.** Hipertensión arterial

157 **Capítulo 9.** Valvulopatías

200 **Capítulo 10.** Cardiopatía isquémica

217 **Capítulo 11.** Insuficiencia cardiaca

232 **Capítulo 12.** Arritmias cardiacas supraventriculares

240 **Capítulo 13.** Fibrilación auricular

250 **Capítulo 14.** Arritmias cardiacas ventriculares

260 **Capítulo 15.** Arritmias cardiacas. Bradiarritmias

267 **Capítulo 16.** Miocardiopatías y miocarditis

276 **Capítulo 17.** Enfermedades del pericardio

284 **Capítulo 18.** Endocarditis infecciosa

295 **Capítulo 19.** Shock

306 **Capítulo 20.** Tromboembolismo pulmonar

317 **Capítulo 21.** Paro cardiorrespiratorio

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 8

Hipertensión arterial

Joaquín Sellén Crombet / Lisandra Sellén Fundora / Elizabeth Sellén Sanchén

El control de la hipertensión arterial (HTA) es la piedra angular sobre la que hay que actuar para disminuir la morbimortalidad por cardiopatía coronaria, enfermedades cerebro-vasculares y renales.

La hipertrofia ventricular izquierda y el infarto miocárdico son los más importantes factores de riesgo para la insuficiencia cardiaca. Esta constituye la etapa final de la cardiopatía hipertensiva.

Tratamiento y evolución de la definición de hipertensión arterial

La hipertensión arterial es un nivel medio mantenido de la presión arterial (PA) sistólica y diastólica igual o superior a 140/90 mm Hg, respectivamente; medida en condiciones apropiadas en por lo menos tres lecturas de preferencia en tres días diferentes, o cuando la lectura inicial sea muy elevada y cuando el paciente presenta cifras normales con tratamiento antihipertensivo.

Epidemiología

Se estima que un 30 % de la población cubana adulta padece de hipertensión arterial. La III Encuesta Nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no trasmisibles realizada en Cuba, 2010-2011, plantea varios aspectos: prevalencia similar entre hombres y mujeres, sin diferencia significativa entre la zona urbana y rural. Diferencia de 10 % entre negros y blancos. Un estudio cubano halló 29,8 % de control entre los hipertensos que tenían tratamiento, cifra muy por debajo de la encontrada en la III Encuesta Nacional (49,2 %), a pesar de que ambos estudios se realizaron en el mismo periodo de tiempo.

Es frecuente la asociación de hipertensión arterial con otras afecciones, entre ellas:

- Obesidad: 78 % de los hombres y en 64 % de las mujeres.
- Inactividad física: alcanzó un riesgo de 35 % de padecer hipertensión arterial.
- Ingestión de alcohol: aumenta la presión arterial según el consumo.
- Tabaquismo: eleva la presión arterial probablemente por liberación de noradrenalina.
- Diabetes **mellitus**: la hipertensión arterial se halló en 66 % en pacientes.
- Policitemia verdadera: suele asociarse a hipertensión arterial.
- Gota: 25-50 % la hiperuricemia en individuos con hipertensión arterial.

Hipertensión como factor de riesgo

La muerte cardiaca súbita (MCS) está íntimamente relacionada con la hipertensión arterial, ya que la misma es un factor de riesgo mayor para la aterosclerosis y por consiguiente para la cardiopatía isquémica (Haider, 1988; pp. 1454-1459).

La hipertensión arterial es el factor de riesgo mayor e independiente para:

- Aterosclerosis.
- Cardiopatía isquémica.
- Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
- Enfermedad arterial coronaria.
- Muerte cardiaca súbita.

- Hipertrofia de ventrículo izquierdo + coronariopatía, las cuales generan mayores complicaciones cardiovasculares como arritmias cardiacas de pronóstico reservado.

Fisiopatología

El 95 % de los pacientes con hipertensión arterial no tienen causas conocidas y se les clasifica como esenciales o primarios. Los determinantes fisiológicos de la presión arterial pueden sufrir alteraciones persistentes del sistema simpático, renal (relacionado con la sobrecarga de sodio) y del sistema renina angiotensina aldosterona con secreciones anormales de renina, angiotensina y aldosterona. Estas pueden desencadenar aumento de la rigidez arterial, de las resistencias vasculares periféricas, de la venoconstricción, de la precarga y del gasto cardiaco constatándose un cuadro típico de hipertensión arterial (fig. 8.1).

Muchas teorías se han publicado con relación a la patogenia de la hipertensión arterial. Las más conocidas son las siguientes: genética, neurógena, hormonal y de la autorregulación (tabla 8.1).

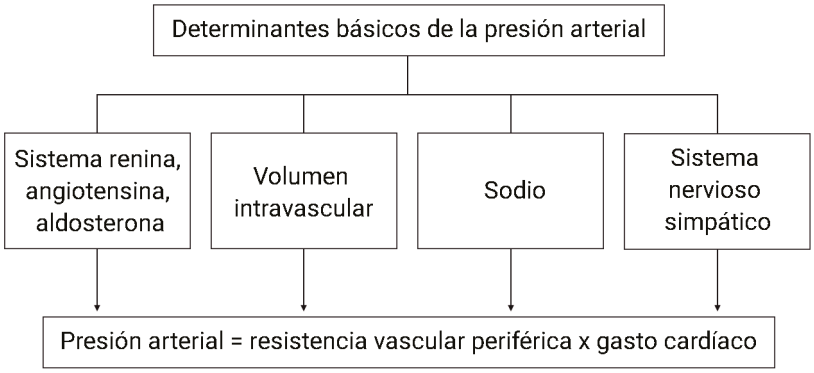

Fig. 8.1. Determinantes de la presión arterial.

Tabla 8.1. Repercusión orgánica de la hipertensión arterial y la angiotensina II

Receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1)			
Riñón	Corazón	Arteria	Cerebro
Hipertensión glomerular. Glomerulosclerosis	Hipertrofia de ventrículo izquierdo. Arritmias	Remodelado. Aterosclerosis	Aceleración aterosclerosis. Isquemia. Hemorragia

Determinación correcta de la presión arterial

Una medición exacta de la presión arterial es el primer y más importante paso en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión.

El primer sonido (Korotkoff 1) se considera la presión arterial sistólica (PAS) y la detención de los sonidos (Korotkoff 5), la presión arterial diastólica (PAD). Se debe repetir la lectura en dos o más veces c/1-2 min para estimar nivel de presión arterial individual.

A continuación, se muestran los patrones de variabilidad de la presión arterial, definidos por el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA):

- Dipper: durante la noche disminuyen los valores promedio de la presión sistólica y diastólica entre un 10 y 20 % respecto al promedio diurno.

- No-dipper: durante la noche los valores promedio de la presión sistólica y diastólica disminuyen menos de 10 % o aumentan hasta un 10 % respecto al promedio diurno.
- Dipper acentuado: durante la noche los valores promedio de la presión sistólica y diastólica disminuyen más de un 20 % respecto al promedio diurno.
- Dipper inverso: durante la noche los valores promedio de la presión sistólica y diastólica aumentan más de 10 % respecto al promedio diurno.

Indicaciones de monitoreo ambulatorio de la presión arterial

Las indicaciones a seguir son:

- Hipertensión arterial de bata blanca.
- Hipertensión arterial resistente.
- Sospecha de feocromocitoma.
- Crisis hipertensiva.
- Hipertensión arterial con otros síntomas.
- Hipotensión sintomática.
- Evaluación de tratamiento.
- Evaluación de complicaciones (diabetes, embarazo y otras).

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) y de la automedida de la presión arterial (AMPA) son recomendaciones insuficiencia aórtica (IA) para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial fuera de la consulta.

Conceptos de hipertensión arterial

A partir de la definición de hipertensión arterial, del tratamiento y evolución de los individuos con hipertensión arterial se establecen varios conceptos importantes:

- Hipertensión arterial de bata blanca: se denominó a las personas con presión arterial normales en el domicilio y elevadas en consulta. Pickering la halló en un 20 %.
- Pseudohipertensión: medición incorrecta de la presión arterial que da lugar a un diagnóstico erróneo. Ejemplo, manguito pequeño para circunferencia braquial mayor y en ancianos con arterias calcificadas y rígidas con poco o ningún daño de los "órganos diana" a pesar de tener presión arterial muy elevadas. Esta entidad puede ser identificada mediante la maniobra de Osler.
- Hipertensión arterial sistólica aislada (HTASA): es la presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mm Hg y una diastólica menor de 90 mm Hg. Alcanza su mayor frecuencia después de los 65 años.
- Hipertensión arterial dipper y no-dipper: O'Brien y colaboradores describieron en un grupo de hipertensos este patrón.
- Paciente controlado: presión arterial <140/90 mm Hg durante un año en por lo menos cuatro tomas o adecuadas para su correspondiente grupo de riesgo.
- Hipertensión arterial acelerada/maligna: la forma más grave de hipertensión arterial. Se asocia a necrosis arteriolar y los pacientes fallecen antes de los dos años posteriores al diagnóstico.
- Los pacientes presentan hemorragias y exudados retinianos con papiledema o sin él (retinopatía III y IV), lo cual es su signo clínico más significativo, y este hallazgo en pacientes jóvenes obliga a estudiar una causa vasculorrenal. El 50 % reconoce como causa a la hipertensión arterial esencial y el resto a las secundarias. El 10 % de los sujetos con hipertensión arterial maligna están asintomáticos en el momento del diagnóstico y una medida práctica como realizar un fondo de ojo evitaría el subregistro.
- Hipertensión enmascarada: las cifras de presión arterial en la consulta médica son inferiores a 140/90 mm Hg, pero durante el monitoreo ambulatorio se hayan por encima de 135/85 mm Hg. La no detección de estos sujetos conlleva a daño en órgano diana, mayor frecuencia de eventos cardiovasculares. Se ha observado en individuos jóvenes, del sexo masculino, con aumento de la actividad física y estrés emocional, así como con hábitos tóxicos de fumar e ingestión de bebidas alcohólicas.

- Hipertensión de bata blanca: cuando la presión arterial es elevada en la consulta del médico y no durante en la medición por familiares u otras personas.

Hipertensión arterial refractaria o resistente

La hipertensión arterial refractaria es aquella que no se logra reducir a menos de 140/90 mm Hg con un régimen adecuado de tres drogas, en dosis máxima: el diurético tiazida más dos de los siguientes fármacos; un inhibidor de enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores II de la angiotensina (ARA-II) en dosis máximas o las dosis máximas toleradas y un antagonista del calcio, por lo general una dihidropiridina. Se puede sumar un α o β-bloqueador y un cumplimiento estricto de los factores no farmacológicos. Deben descartarse causas secundarias, pseudohipertensión arterial y haber presentado cifras superiores a 180/115 mm Hg antes del tratamiento.

Según ensayos clínicos, la Guía NICE y otras recomiendan clortalidona y la indapamida en lugar de hidroclorotiazida. Los β-bloqueantes han sido relegados a la cuarta línea de agentes y solo indicados en presencia de comorbilidades que obligan a su uso.

Las causas más comunes de la hipertensión arterial refractaria o resistente son:

- No observancia de tratamiento farmacológico y no farmacológico (especialmente dieta sin sal, consumo de alcohol, calidad del sueño).
- Interacciones farmacológicas: antinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo, simpaticomiméticos, antidepresivos, esteroides, descongestionantes nasales, consumo de regaliz, tratamiento con inmunosupresores ciclosporina, eritropoyetina, cocaína, píldoras dietéticas, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.
- Medicación inapropiada: dosis o intervalos inadecuados, combinaciones incorrectas (por ejemplo, β-bloqueadores + clonidina).
- Obesidad severa (manguito pequeño).
- Retención de volumen (por medicación diurética inadecuada, ingestión excesiva de sal o enfermedad renal progresiva).
- Hipertensión arterial de bata blanca, o de consultorio.
- Hipertensión arterial secundaria.
- Pseudohipertensión.

A continuación se muestran las diferentes clasificaciones de la presión arterial (tablas 8.2 y 8.3).

Tabla 8.2. Clasificación de la presión arterial según cifras (adultos de 18 años o más)

Categoría	Presión arterial sistólica (mm Hg)	Presión arterial diastólica (mm Hg)
Normal	<de 120	<de 80
Prehipertensión	120-139	80-89
Hipertensión		
Grado I	140-159	90-99
Grado II	160-179	100-109
Grado III	180 y +	110 y +
Hipertensión arterial sistólica aislada	140 y +	<de 90

Fuente: Tomado de **Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial**, 2017.

Tabla 8.3 Hipertensión arterial según cifras de presión arterial en consulta ambulatoria y domiciliaria

Categoría	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg
PA en consulta*	≥140 y	≥90
PA ambulatoria diurna (o en vigilia), media	≥135 y	≥85

Tabla 8.3. (cont.)

Categoría	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg
Nocturna (o del sueño), media	≥120 y	≥70
Promedio de 24 h	≥130 y	≥80
Promedio de PA domiciliaria	≥135 y	≥80

* Se refiere a la medición convencional de la presión arterial en consulta y no a la medición no presenciada (ESC/ESH 2018).

Leyenda: PA: presión arterial, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica.

Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

En la evaluación inicial para decidir el tipo y la intensidad de la estrategia terapéutica que se utilizará se debe estratificar el riesgo cardiovascular (RCV) del paciente. Existen múltiples instrumentos para la determinación del riesgo cardiovascular. Sin embargo, en nuestro país no se cuenta con un instrumento adecuado a su población. En la **Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial 2017**, se recomienda la valoración según la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRC), lesión en "órgano diana" (LOD) y enfermedades como diabetes **mellitus** (DM) (tabla 8.4).

Tabla 8.4 Estratificación del riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso

FRC, LOD o enfermedad	Prehipertenso PAS 120-139 PAD 80-89	Grado I PAS 140-159 PAD 90-99	Grado II PAS 160-179 PAD 100-109	Grado III PAS ≥180 PAD ≥110
Sin FRC adicionales	---	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Alto riesgo
1 o 2 FRC adicionales	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Alto riesgo
3 o más FRC, LOD o DM	Riesgo moderado	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo

Leyenda: FRC: factores de riesgo cardiovascular, LOD: lesión en órgano diana, DM: diabetes **mellitus**, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

Fuente: Tomado de **Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial**, 2017.

Pretratamiento

Antes de iniciar el tratamiento a los pacientes hipertensos, se deben seguir los siguientes objetivos de evaluación pretratamiento:

- Cerciorarse que la hipertensión arterial es mantenida: cuando existan dudas diagnósticas o terapéuticas el método ideal sería monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 h.
- Recomendación insuficiencia aórtica (IA): considerar cifras de presión arterial controladas (<140/90 mm Hg) para adultos, independientemente de su riesgo cardiovascular o lesión de "órgano diana".

A continuación, los componentes de la estratificación del riesgo cardiovascular en hipertensos:

a. Factores de riesgo mayores:
   - Hábito de fumar.
   - Dislipidemia.
   - Diabetes **mellitus**.
   - Edad mayor de 60 años.

- Sexo: hombres y mujeres posmenopáusica.
- Historia familiar de enfermedades cardiovasculares:
  - Menores de 65 años.
  - Hombres: menores de 55 años.

b. Daño en órgano diana/evidencia clínica de enfermedad cardiovascular:
- Enfermedades del corazón:
  - Hipertrofia ventricular izquierda.
  - Angina o infarto del miocardio previo.
  - Revascularización coronaria previa.
  - Insuficiencia cardiaca.
- Accidente cerebrovascular o isquemia cerebral transitoria.
- Nefropatía.
- Enfermedad arterial periférica.
- Retinopatía.

Evaluación clínica del paciente hipertenso

Para la evaluación clínica se deben tener en cuenta los siguientes objetivos:
- Clasificar al paciente según cifra de la presión arterial.
- Determinar si la hipertensión arterial es mantenida.
- Identificar la causa de la hipertensión arterial.
- Precisar y evaluar la presencia de daño de "órgano diana" y la extensión del mismo.
- Definir y evaluar la respuesta terapéutica.
- Identificar otros factores de riesgo cardiovascular o enfermedades asociadas.
- Precisar los factores psicosociales y ambientales.

Para la primera consulta se debe determinar:
- Mediciones de la presión arterial en ambos miembros superiores. En caso de diferencia utilizar siempre el brazo de mayor presión.
- Medir la presión arterial en posición ortostática, especialmente en ancianos, diabéticos, portadores de disautonomías, dependientes de alcohol y usuarios de medicación antihipertensiva.
- Peso (kg)/altura (m), cálculo del índice de masa corporal, circunferencia abdominal (cm). Repetir este paso en cada consulta.

Para preparar la historia clínica se debe seguir el siguiente interrogatorio:
- Detectar los factores de riesgo, modificables y no modificables.
- Detectar síntomas sugestivos de hipertensión arterial secundaria. Es fundamental cuando se evalúa un paciente presunto hipertenso.
- Preguntar por el uso de anticonceptivos orales en mujeres; ya que este, y el alcoholismo, son las causas más comunes de hipertensión arterial reversibles.

Para el examen físico se tiene como objetivo determinar repercusión orgánica (ver clasificación) o detectar causas secundarias:
- Toma de la presión arterial en ambos brazos y piernas. Se debe elegir la medición mayor y utilizar el mismo brazo en la toma posterior.
- Peso y talla para determinar el índice de masa corporal (IMC). Pueden consultarse otros indicadores de sobrepeso y obesidad.
- Fondo de ojo.

Con respecto al último punto, ver la siguiente clasificación de la retinopatía hipertensiva de Keit y Wagener:
- Grado I: arterias estrechadas.
- Grado II: signo de Gunn (entrecruzamiento arteriovenosa).
- Grado III: hemorragias y exudados.
- Grado IV: hemorragias y exudados con papiledema.

En la hipertensión arterial los signos físicos dependen de la causa, la duración, la severidad y el grado de lesión a los "órganos diana". La retinopatía hipertensiva ayuda a determinar la severidad y el pronóstico de la hipertensión arterial.
- Examen del cuello: pulso carotideo, distensión venosa, aumento de tiroides.

- Área cardiaca: tamaño, ritmo y soplos.
- Abdomen: buscar soplo o palpación renal, etc.
- Pulsos arteriales de miembros inferiores o edema.
- Examen neurológico.

Los exámenes de laboratorio para la valoración del paciente con hipertensión arterial se medirán a partir de los siguientes diagnósticos:

- Hemograma con diferencial.
- Creatinina sérica y filtrado glomerular.
- Glicemia en ayuna.
- Potasio, sodio y calcio sérico.
- Lipidograma (colesterol total, lipoproteína de baja densidad y de alta densidad, triglicéridos en ayunas).
- Pruebas tiroideas
- Orina (cituria)
- Electrocardiograma.

Otras pruebas opcionales a utilizar son:

- Ecocardiograma: alta sospecha de cardiopatía o evidencia clínica de disfunción cardiaca.
- Proporción de albúmina urinaria-creatinina.
- Ácido úrico.
- Rayos X de tórax: si el paciente posee una larga historia de fumador o enfermedad pulmonar.
- Proteinuria cuantitativa: si la microalbuminuria es positiva.
- Monitoreo ambulatorio de la presión arterial en hipertensos crónicos no controlados.
- La exageración en los estudios aumenta la posibilidad de falsos positivos.
- La única justificación para efectuar estudios adicionales es la existencia de elementos de hipertensión arterial maligna, signos y síntomas típicos de causas potencialmente curables.

Tratamiento

El tratamiento terapéutico de los pacientes hipertensos puede ser:

- No farmacológico.
- Farmacológico.

El tratamiento se propone lograr el objetivo de presión arterial menor de 140/90 mm Hg y para ello:

- Adherencia del paciente al tratamiento con las drogas apropiadas.
- Modificaciones hacia un estilo de vida saludable (tabla 8.5).

Para el tratamiento farmacológico se realiza una selección del medicamento teniendo en cuenta los factores que aparecen en la tabla 8.6.

Tabla 8.5. Tratamiento no farmacológico de pacientes hipertensos

Impacto sobre la presión arterial sistólica	Hipertensión	Normotenso
Restricción del consumo de sodio 1,5 g al día	-5/6 mm Hg	-2/3 mm Hg
Reducción de peso corporal en obesos y evitar el sobrepeso	-5 mm Hg	-2/3 mm Hg
Dieta saludable	-11 mm Hg	-3 mm Hg
Dieta rica en potasio (3500-5000 mg/d)	-4/5 mm Hg	-2 mm Hg
Ejercicios físicos aeróbicos durante 90-150 min/semana y mantener entre 65-75 % de la frecuencia cardiaca	-5/8 mm Hg	-2/4 mm Hg
Ejercicios de resistencia dinámica durante 90-150 min/semana y mantener entre 50-80 % de la frecuencia cardiaca. Repetir máximo 6 ejercicios, 3 sets/ejercicios, 10 repeticiones/set	-4 mm Hg	-2 mm Hg

Tabla 8.5. (cont.)

Impacto sobre la presión arterial sistólica	Hipertensión	Normotenso
Ejercicios de resistencia isométrica 4x2 min (hand grip), 1 min de descanso entre los ejercicios, 30-40 % de contracción voluntaria máxima, 3 sesiones/ semana, 8-10 semanas	-5 mm Hg	-4 mm Hg
Reducción del alcohol a 30 mL al día	-4 mm Hg	-3 mm Hg
Nivel de evidencia insuficiencia aórtica (IA)		

Fuente: Modificado de Whelton, Carey, Aronow, **et al.** (2017).

Tabla 8.6. Recomendaciones terapéuticas según la presión arterial

Estadios de presión arterial (mm Hg)	Tratamiento o seguimiento
Normal <120/<80	Evaluación cada 5 años y modificaciones del estilo de vida saludables para mantener presión arterial normal.
Prehipertenso 120-139/80-89	Recomiende modificaciones terapéuticas del estilo de vida y evaluar en 3-6 meses. Descartar hipertensión arterial enmascarada.
	Hipertensión arterial
Grado I 140-159/90-99	Modificaciones terapéuticas del estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato para los pacientes con riesgo alto o muy alto. Tratamiento farmacológico para los pacientes con riesgo bajo-moderado sin ACV, ECV, enfermedad renal o daño orgánico, tras 3-6 meses de intervenciones en el estilo de vida sin control de la presión arterial.
Grado II 160-179/100-109	Modificaciones terapéuticas del estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato para todos los pacientes. El objetivo es controlar la presión arterial en los primeros 3 meses.
Grado III ≥180/110	Modificaciones terapéuticas del estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato para todos los pacientes. El objetivo es controlar la presión arterial en los primeros 3 meses.
Urgencia >180/>120	Requiere reducción de la presión arterial en horas o días.
Emergencia >180/>120 Daño en "órgano diana"	Requiere reducción inmediata de la presión arterial en una hora.

Leyenda: ECV: enfermedad coronaria, ACV: accidente cerebrovascular.

Fuente: Modificado de ESC/ESH 2018.

La terapéutica más efectiva prescripta por un médico controlará la presión arterial, si los pacientes se encuentran motivados. La motivación mejora cuando los pacientes tienen una actitud positiva hacia el médico y creen en él.

Estas drogas se consideran de primera elección:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (ARA- II).

- Bloqueadores de los canales de calcio (anticálcicos).
- Diuréticos tipo tiazida.

Enfoque de la terapéutica farmacológica en el síndrome de hipertensión arterial

Los β-bloqueadores y los α-bloqueadores tienen indicaciones en situaciones específicas (comorbilidades) que complican la hipertensión arterial o en la resistente. Actualmente se recomiendan drogas con acción prolongada (24 h), ya que reducen el número de administraciones y el abandono del tratamiento.

La elección del tratamiento farmacológico se basa en dos criterios:

- Los valores de la presión arterial sistólica y diastólica, según la clasificación.
- El grado de riesgo cardiovascular total.

Hay acuerdo unánime que plantea que el tratamiento puede ser iniciado con cualquiera de los grupos de drogas antihipertensivas de primera línea: diuréticos tiazídicos, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina-II (ARA- II). Mientras que la administran los medicamentos se indicará en forma gradual de la siguiente forma:

- Paso: para menores de 55 años se indican inhibidores de la enzima convertidora o antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (A) y en los mayores de 55 años o negros, o descendientes afrocaribeños de cualquier edad, se indican anticálcicos (C).
- Paso: A+C.
- Paso: A+C+D (diurético tiazídico).
- Paso: A+C+D+otro diurético (espironolactona) o α-bloqueante o β-bloqueador.
- Si no responde, debe considerarse hipertensión resistente y se recomienda la atención de un experto.

En todos los hipertensos, la presión arterial se reducirá por debajo de 140/90 mm Hg y pudiera ser menos en los pacientes de alto riesgo. La terapéutica antihipertensiva se iniciará antes de que se produzca daño de "órgano diana".

La disminución significativa de la mortalidad por infarto cerebral y coronariopatía son atribuidas al descenso de la presión arterial (tabla 8.7).

Tabla 8.7. Fármacos de elección en comorbilidades

	Lesión	Fármaco
Daño subclínico de órgano	HVI	IIECA, BCC, ARA-II
	Aterosclerosis asintomática	BCC, IECA
	Microalbuminuria	IIECA, ARA-II
	Disfunción renal	IIECA, ARA-II
Eventos clínicos	ACV previo	Cualquier antihipertensivo
	Infarto de miocardio previo	BB, IECA, ARA-II
	Angina de pecho	BB, BCC
	Insuficiencia cardiaca	Diuréticos, BB, IECA, ARA-II, agente antialdosterona
Eventos clínicos	FA recurrente	ARA-II, IECA
	FA permanente	BB, BCC no DHP
	Insuficiencia renal/proteinuria	IIECA, ARA-II, Diuréticos del ASA
	Vasculopatía periférica	BCC

Tabla 8.7. (cont.)

Lesión	Fármaco
Síndrome metabólico	IIECA, ARA-II, BCC
Diabetes mellitus	IIECA, ARA-II
Hipertensión sistólica (ancianos)	Diuréticos, BCC
Embarazo	BCC, metildopa, BB

Leyenda: HVI: hipertrofia ventricular izquierda, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, ARA-II: antagonista de los receptores de la angiotensina-II, BB: β-bloqueadores, BCC: bloqueadores de los canales del calcio, FA: fibrilación auricular.

Fuente: ACC/AHA (2017), ESH/ESC (2018), NICE (2019).

Crisis hipertensiva

En la crisis hipertensiva se producen elevaciones severas, algunas veces repentina y sintomática de la presión arterial en personas con hipertensión arterial conocida y en otras que no presentan este antecedente, acompañada de signos y síntomas de "órganos diana" con riesgo potencial para la vida si no se controlan en tiempo y forma.

En los países desarrollados menos del 1 % de hipertensos presentan crisis hipertensivas o hipertensión maligna o acelerada, mientras que en naciones con menos recursos y sistemas de salud deficientes son totalmente diferentes y con porcentajes superiores.

En el hipertenso primario la causa fundamental es el abandono del tratamiento.

Atención en el cuerpo de guardia

Las emergencias y las urgencias hipertensivas deben ser tratadas en las unidades de cuidados especiales por el equipo médico de más alta calificación que se encuentre de servicio en ese momento (tablas 8.8 y 8.9). Se propone la siguiente nomenclatura: emergencias hipertensivas y urgencias hipertensivas.

Tabla 8.8. Diagnóstico diferencial de la crisis hipertensiva

	Urgencia	Emergencia
Clínica	Asintomático Cefalea temporal Migraña atípica Ansiedad Mínima lesión en órgano diana o sin lesiones	Síntomas o disfunción aguda de "órganos diana": cerebro, corazón, riñón. Feocromocitoma Cocaína Otras causas
Control de la PA	Horas o días	1 h
Tratamiento	¿Vía oral o endovenosa? Ingreso en cuidados especiales. Precisar causa.	Endovenosa Ingreso inmediato en UCI o en cuidados especiales. Precisar causa.

Tabla 8.8. (cont.)

	Urgencia	Emergencia	
Seguimiento	Responde: Alta con tratamiento y reconsulta	No responde: Hospitalizar hasta presión arterial normal	Control ambulatorio especializado

Leyenda: PA: presión arterial, UCI: unidades de cuidados intensivos.

Tabla 8.9. Diferencias entre urgencias y emergencias hipertensivas

Emergencia	Categoría	Urgencia
≥120	Presión arterial diastólica	≥120
≥180 mm Hg	Presión arterial sistólica	≥180 mm Hg
Si complicaciones	Lesión en "órgano diana"	Mínimo o sin complicaciones
Sí	Peligro para la vida	No
Sí	Reducción inmediata para la presión arterial	En horas o días
Vía endovenosa	Tratamiento farmacológico	Vía oral o endovenosa lenta
24 %	Crisis hipertensiva	76 %

Emergencias hipertensivas

Este término se empleará cuando la elevación de la presión arterial determine síntomas de disfunción aguda de los siguientes "órganos diana", así como otras afectaciones:

- Cerebro: encefalopatía hipertensiva, hemorragia intracraneal, subaracnoidea e infarto aterotrombótico.
- Corazón: claudicación ventricular izquierda y angina hipertensiva, infarto miocárdico agudo o después de bypass aórtico-coronario.
- Riñón: insuficiencia renal progresiva, después de trasplante renal o glomerulonefritis aguda.
- Excesos de catecolaminas circulantes: feocromocitoma, drogadicción por cocaína, hipertensión arterial de rebote por supresión de fármacos, interacción de fármacos o alimentos con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).
- Eclampsia.
- Hipertensión arterial en pacientes con urgencias quirúrgicas, poscirugía, hemorragias posoperatorias por suturas vasculares.
- Otras causas: quemados graves, epistaxis graves, púrpura trombocitopénica trombótica, hipertensión arterial acelerada o maligna con papiledema, aneurisma disecante de aorta.

Fisiopatología de la crisis hipertensiva

Las determinantes causas fisiológicas de la crisis hipertensiva pueden ser:

- Falta de autorregulación normal.
- Aumento de la resistencia vascular sistémica.
- Liberación de vasoconstrictores humorales en la pared de un vaso estresado (angiotensina-II, norepinefrina, sustancia P, shear stress).
- Aumento de la presión intravascular.
- Daño endotelial.
- Activación local de la cascada de la coagulación.

- Necrosis fibrinoides de los vasos pequeños.
- Liberación de más vasoconstrictores si se detiene el proceso.
- Todo esto provoca lesión vascular, isquemia de los tejidos, disfunción autorreguladora.

Para la evaluación del paciente se comprende la historia de la hipertensión arterial, grado de control, duración, severidad, abandono del tratamiento, consumo de otros fármacos (simpaticomiméticos, antinflamatorios) y de drogas ilegales como la cocaína.

Los pilares para el diagnóstico de emergencia hipertensiva se basan en la evaluación del paciente y deben descartarse las siguientes alteraciones que aparecen en la tabla 8.10.

Tabla 8.10. Diagnóstico diferencial en la emergencia hipertensiva

Síntomas	Descartar
Dolor torácico	Cardiopatía isquémica, IMA, disección aórtica
Dolor de espalda	Disección aórtica
Disnea	Edema aguda de pulmón, ICC
Neurológicos	Ataques o alteraciones de la conciencia, cefalea, irritabilidad, disfunción nerviosa central: encefalopatía hipertensiva

Leyenda: IMA: infarto agudo de miocardio, ICC: insuficiencia cardiaca crónica.

Para el examen físico se tiene como principal objetivo detectar daño en "órgano diana" y para ello:

- Toma de la presión arterial acostado y de pie, si es posible. La diferencia significativa de la presión arterial en ambos brazos ayuda al diagnóstico de disección aórtica.
- Fondo de ojo: puede establecer el diagnóstico diferencial entre emergencia y urgencia (la presencia de nueva hemorragia, exudado o papiledema).
- Cardiovascular: los signos de ingurgitación venosa yugular, crepitantes, tercer ruido cardiaco o galope orientan a la insuficiencia cardiaca congestiva.
- Neurológico: la exploración del nivel de conciencia, la irritación meníngea, los campos visuales y los signos de focalización neurológica, determinan encefalopatía, hemorragia o isquemia cerebral.

Para los exámenes de laboratorio se debe realizar urea, creatinina, determinación de proteinuria, ionograma sérico, hemograma con diferencial (hemólisis), parcial de orina, conjuntamente con electrocardiograma y radiografía de tórax. En algunos pacientes determinar actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona en sangre. Se debe tratar de precisar etiología.

Entre las causas de emergencias hipertensivas se nombran:

- Mal trato de hipertensión arterial primaria.
- Enfermedades renales parenquimatosas:
  - Glomerulonefritis.
  - Vasculitis.
  - Síndrome urémico hemolítico.
  - Púrpura trombocitopénica trombótica.
- Enfermedad renovascular:
  - Estenosis de la arteria renal por ateromatosis o displasia fibromuscular.
- Enfermedad hipertensiva gravídica (eclampsia).
- Endocrinopatía:
  - Feocromocitoma.
  - Síndrome de Cushing.
  - Tumores secretores de renina.
  - Mineralocorticoides.
- Drogas:
  - Cocaína, simpaticomiméticos, eritropoyetina, ciclosporina.
  - Interacciones con monoaminooxidasa (tiramina), anfetaminas.
- Hiperactividad autonómica:

  - Síndrome de Guillain-Barré, porfiria intermitente aguda.
- Trastornos del sistema nervioso central:
  - Infarto y hemorragia cerebral, traumas y tumores cerebrales.
- Supresión brusca del tratamiento (síndrome de rebote).

Entre las medidas generales se deben seguir las siguientes indicaciones:

- Garantizar vía venosa adecuada. Valorar abordaje venoso profundo.
- Monitorización electrocardiográfica permanente.
- Signos vitales frecuentes, especialmente de presión arterial.
- Medir diuresis horaria.
- Si es necesario sonda Levin permanente, de importancia en los pacientes comatosos.
- Indicar ionograma, creatinina, gasometría, radiografía de tórax, electrocardiograma.

Urgencias hipertensivas

El término de urgencia hipertensiva estará definido exclusivamente por la magnitud de las cifras de presión arterial (presión arterial diastólica igual o mayor de 120 mm Hg y presión arterial sistólica igual o mayor de 180 mm Hg), cuyos valores excesivos permiten presumir un daño progresivo de la vasculatura en ausencia de síntomas. Las cifras de presión arterial pueden ser disminuidas en un plazo de 24 h, lo cual conlleva al uso de fármacos orales de acuerdo a las características específicas de cada enfermo.

De la definición anterior se desprende que hay que reducir las cifras tensionales en un tercio de su valor inicial en un plazo de:

- Minutos u horas: emergencia.
- Horas o días: urgencia.

El tratamiento farmacológico comprende el uso de:

- Medicamentos vasoactivos para el control inmediato de la presión arterial.
- Medicación complementaria (diuréticos de asa).
- Medicación con fármacos de acción prolongada para evitar la recurrencia de la crisis hipertensiva (tablas 8.11 y 8.12).

Tabla 8.11. Fármacos en la emergencia hipertensiva

Agente	Dosis	Inicio de acción	Duración	Efectos indeseables
Nicardipino (anticálcico)	5-15mg EV Aumentar 1-2,5 mg c/15min hasta 15 mg/h	1-5 min	3-6 h	Hipotensión, cefalea, taquicardia
Labetalol (bloqueador β y α)	20-40 mg/10 min hasta 300mg 2 mg/min infusión EV hasta un total 1-2 mg/kg	1-2 min	3-6 h	Hipotensión, bloqueo cardiaco, bradicardia, broncoespasmo
Nitroglicerina (vasodilatador)	0,25-5 µg/kg/min EV	2-5 min		Cefalea, hipotensión, nausea, bradicardia
Nitroprusiato (vasodilatador)	5-10 µg/kg/min	segundos		Gastrointestinal. SNC, toxicidad por tiocianato y cianuro en especial en insuficiencia renal y hepática. Secuestro coronario. Hipotensión

Tabla 8.11. (cont.)

Agente	Dosis	Inicio de acción	Duración	Efectos indeseables
Clevidipino (anticálcico)	Inicio: 1-2 mg, doblar dosis c/5-10 min hasta 16-32 mg/h EV	2-4 min	5-15 min	Cefalea, nausea, vómitos
Esmolol (β bloqueador)	-Dosis de ataque: 500µg/kg/ en 1 min -Dosis de mantenimiento: 25-200µ/kg/min	1-2 min	10-30 min	Bradicardia, náuseas
Hidralacina (vasodilatador)	EV, IM. 5-20mg y puede repetirse después de 20 min	10-30 min	2-6 h	Cefalea, taquicardia, contraindicada en la angina y accidente cerebrovascular
Furosemida (diurético)	10-80 mg EV	15 min	4 h	Hipopotasemia, hiponatremia. Coadyuvante al vasodilatador
Enalapril (IECA)	EV 1,25 mg durante 5 min c/6 h	15 min	6 h o más	Hipotensión excesiva. Insuficiencia renal
Fenoldopan (agonista del receptor de la dopamina)	0,1-1,6 µg/kg/min	4-5 min	<10 min	Hipotensión, taquicardia refleja, aumento de la presión intraocular

Leyenda: EV: vía endovenosa, IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, SNC: sistema nervioso central.

Tabla 8.12. Fármacos parenterales preferidos para las emergencias hipertensivas (en orden de preferencia)

Emergencia	Preferencia	Evitar
Infarto e isquemia miocárdica	Nicardipino + esmolol Nitroglicerina + labetalol Nitroglicerina + esmolol	Hidralazina Diazóxido Minoxidil Nitroprusiato
Insuficiencia renal aguda	Fenolpan, nicardipino, clevidipino	
Disección aorta	Esmolol + nicardipino Esmolol + clevidipino Labetalol Esmolol + nitroprusiato	Hidralazina, Diazóxido, β-bloqueadores
Edema agudo de pulmón, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	Esmolol + nitroglicerina + diurético de asa. Labetalol + nitroglicerina + diurético de asa	

Tabla 8.12. (cont.)

Emergencia	Preferencia	Evitar
Accidente cerebro vascular isquémica presión arterial sistólica (PAS) >180-200 mm Hg	Nicardipino + clevidipino + labetalol	Nitroprusiato, clonidina, metildopa, nitoglicerina
Accidente cerebrovascular hemorrágica presión arterial sistólica (PAS) >140-160 mm Hg	Nicardipino, clevidipino, labetalol	Nitroprusiato, clonidina, metildopa, nitroglicerina
Estados adrenérgicos y uso de cocaína	Nicardipino + benzodiacepina Clevidipino + benzodiacepina Fentolamina. Labetalol	β-bloqueadores

Como medicación complementaria se recomienda furosemida en rango de dosis variable. Complementa el efecto hipotensor y constituye una piedra angular en casos de las crisis hipertensivas que cursan con edema agudo del pulmón, edema cerebral e insuficiencia renal. No debe utilizarse como medicación única y usar dosis de 1-2 mg/kg/día.

Medicación con fármacos de acción prolongada para evitar la recurrencia de la crisis hipertensiva

El control de la crisis hipertensiva conlleva la administración de fármacos parenterales seguidos de antihipertensivos orales.

Para decidir cuál tratamiento realizar, se debe basar en dos criterios:

- Cifras de tensión arterial (TA) sistólica y TA diastólica.
- Riesgo cardiovascular total.

Se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos de efecto prolongado por vía oral, conjuntamente con el tratamiento parenteral, si las condiciones del paciente así lo permiten. Si el paciente está en coma con manifestaciones de edema cerebral, debe imponerse tratamiento con manitol a las dosis establecidas.

Los fármacos serán los que han demostrado que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

- Inhibidor de enzima convertidora de la angiotensina o antagonista de los receptores II de la angiotensina.
- Bloqueadores de los canales del calcio.
- Diuréticos tiazídicos.

En la práctica diaria estos tres grupos de fármacos pueden controlar a la mayoría de los hipertensos y cuando no se logre el objetivo se le puede añadir un α o un β-bloqueador. Si el control de la tensión arterial en los pacientes no se logra, pasaría al grupo de hipertensión arterial resistente y el tratamiento actual es la denervación renal.

La Guía NICE (2019) propone el tratamiento antihipertensivo siguiente:

- Paso: (A)-IECA o ARA-II de bajo costo en personas <55 años y en >55 años (C), o población negra de origen africano o caribeños de cualquier edad comenzar con bloqueadores de los canales de calcio (C).
- Paso: A+C.
- Paso: A+C+D (diuréticos tiazídicos).

- Paso: HTA resistente: A+C+D+α o β-bloqueador y considerar el seguimiento por un experto en hipertensión arterial.

En la búsqueda de nuevos fármacos se presenta el LCZ696 (entresto), unión de valsartan e inhibidor de la neprilisina (sacubutrilo) que constituyen el paradigma para el tratamiento de estos pacientes. Además representa un nuevo fármaco dual para la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca.

Reevaluación clínica del paciente hipertenso después de la crisis de hipertensión arterial. Seguimiento

Para la reevaluación clínica, se deben tener en cuenta los siguientes objetivos:

- Clasificar el paciente según cifras de presión arterial.
- Determinar si la hipertensión arterial es mantenida.
- Identificar las causas de la hipertensión arterial.
- Precisar y evaluar la presencia de daño de "órgano diana" y la extensión del mismo.
- Definir y evaluar la respuesta terapéutica.
- Identificar otros factores de riesgo cardiovascular o enfermedades asociadas.
- Precisar los factores psicosociales y ambientales.

Otras dolencias asociadas a la hipertensión arterial o tratamiento serán tratadas según las normas establecidas.

Hipertensión arterial y embarazo

La hipertensión arterial complica el 10 % del total de embarazos. El conocimiento de este tema, al menos en sus aspectos más generales, resulta útil para el clínico, ya que es un recurso de vital importancia en el manejo de una situación grave y a menudo desconocida.

Con estas posibilidades se ha logrado una clasificación de la hipertensión arterial en el embarazo:

a. Hipertensión arterial inducida por el embarazo:
   - Sin proteinuria o edemas: hipertensión arterial gestacional.
   - Con proteinuria o edemas en miembros inferiores o generalizado:
     - Preeclampsia moderada.
     - Preeclampsia severa.
     - Eclampsia.

b. Hipertensión arterial crónica: previa al embarazo.

c. Hipertensión arterial crónica agravada por el embarazo: hipertensión arterial crónica con preeclampsia, eclampsia sobreañadida.

d. Hipertensión arterial tardía o pasajera: no aceptada por todos los autores.

Diagnóstico de hipertensión arterial inducida por el embarazo

La preeclampsia es la forma más frecuente de la hipertensión arterial asociada al embarazo (50 %). Se caracteriza por hipertensión arterial "de novo", instaurada después de la semana 20 de gestación y hasta las seis semanas después del parto se asocia a proteinuria, edema periférico y anormalidades del funcionamiento renal y hepático. Se denomina preeclampsia severa al cuadro donde se manifiesta proteinuria mayor de 5 g en 24 h, flujo urinario menor de 400 mL/d/1,7 m^2 de superficie corporal, síntomas cerebrales y visuales (tabla 8.13).

Tabla 8.13. Preeclampsia: factores de riesgo

AFECV temprana	AF de preeclampsia	Hipertrigliceridemia antes del embarazo
Bajo nivel socioeconómico	Consumo de cocaína o metanfetamina	DM tipo 1 o 2
▯ de 40 años	Embarazo con técnica de reproducción	Embarazo múltiple

Tabla 8.13. (cont.)

AFECV temprana	AF de preeclampsia	Hipertrigliceridemia antes del embarazo
Embarazos intervalo ⩾ de 10 años	Enfermedad renal crónica	Enfermedad trofoblástica gestacional
Enfermedad autoinmune	Ganancia de peso excesiva en el embarazo	Hipertensión crónica
IMC ⩾ de 35 kg/m^2	Infección durante el embarazo	Nueva pareja sexual
Preeclampsia previa	Preeclampsia previa	Preeclampsia temprana y parto antes de las 34 semanas previo
Primer embarazo	Raza nórdica, negra o surasiática	Trombofilias hereditarias

Leyenda: AFECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, IMC: índice de masa corporal, AF: antecedentes familiares, DM: diabetes mellitus.

La eclampsia es la asociación del cuadro clínico anterior y la presencia de convulsiones generalizadas. Complica el 5-7 % de los embarazos, especialmente la primogesta.

Aunque se observa con frecuencia en las primíparas, la preeclampsia-eclampsia tiene alta incidencia en multíparas, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, enfermedades del colágeno-vascular y autoinmunes; y enfermedad trofoblástica gestacional.

La causa básica de la preeclampsia-eclampsia se desconoce. Los estudios epidemiológicos han sugerido una causa inmunológica, ya que ocurre en mujeres primigrávidas con antecedentes de uso de anticonceptivos, nuevas parejas y familiares con historia de preeclampsia.

Una de las formas más severas de la preeclampsia es que se produce en el síndrome de HELLP (hemolytic anemia, elevated liver enzyme, low platelet, por sus siglas en inglés) caracterizado por hipertensión arterial, hemolisis, hepatolisis y trombopenia grave con riesgo elevado materno-fetal que obliga a inducir el parto antes de la semana 32 (tabla 8.14).

Tabla 8.14. Clasificación del síndrome de HELLP según la severidad

Lugar	Indicador	Ligera-moderada	Severa
Sistema nervioso central	Síntomas y signos	-Hiperreflexia -Cefalea	-Visión borrosa/escotomas -Cefalea/clonus/irritabilidad
Riñón	Proteinuria Gasto urinario	0,3-5 g c/24 h >20-30 mL/h	>5 g c/24 h o sondaje uretral con ++++ proteína <20-30 mL/h
Hígado	AST, ALT, LDH	Normal	- PFH: elevadas - Epigastralgia - Ruptura hepática
Hematológico	Plaquetas, Hemoglobina	>100,000/mL, Normal	<100,000/mL, Elevada
Vascular	TA, Retina	<160-110 mm Hg Espasmo arteriolar	>160-110 mm Hg, Hemorragia
Feto-placenta	-Retardo crecimiento -Oligohidramnios -Distrés fetal	-Ausente -Puede estar presente -Ausente	- Presente - Presente - Presente

Leyenda: TA: tensión arterial, PFH: Pruebas funcionales hepáticas, AST: aspartato amino transferasa, ALT: alanina aminotransferasa, LDH: lactato deshidrogenasa.

Los indicadores para emitir el diagnóstico diferencial son:

- Hipertensión arterial crónica.
- Enfermedad renal crónica.
- Síndrome convulsivo primario.
- Enfermedad biliopancreática.
- Púrpura trombocitopénica trombótica o inmune.
- Síndrome hemolítico urémico.

Además de los elementos clínicos, pueden ayudar al diagnóstico las siguientes alteraciones analíticas (complementarios):

- Hemograma: generalmente alterado por hemoconcentración. Condición que se cumple para los electrolitos séricos: ionograma.
- Funcionamiento renal: caída de la tasa de filtración glomerular con retención de urea, creatinina, ácido úrico, sin relación directa con la gravedad del proceso.
- Función hepática: en casos severos aumento de las enzimas hepáticas con hiperbilirrubinemia mixta.
- Sistema de coagulación: la coagulación intravascular diseminada franca se reporta como un acontecimiento inusual, excepto en casos de abruptio placentae asociado, trombocitopenia, cambios variables en los factores de coagulación, fibrinógeno y fibrina.

Fisiopatología de la hipertensión arterial inducida por el embarazo

Su fisiopatología es compleja. La inadecuada vascularización de la placenta unida a disfunción endotelial con desequilibrio de las sustancias vasoactivas a favor de los agentes vasoconstrictores, proagregantes plaquetarios y factores de crecimiento (tromboxano A2, endotelinas, serotonina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, actividad de la trombina, etc.), en detrimento de los agentes vaso relajadores y antiagregantes (prostaciclina y óxido nítrico). Todo ello agravado por una mayor susceptibilidad a los efectos de la angiotensina-II exógena conlleva una importante vasoconstricción local y sistémica, con disminución del flujo placentario. Dentro de estos grupos, la preeclampsia y la eclampsia representan las formas más graves y de peor pronóstico.

Algunas de las recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión en el embarazo son, que las mujeres con hipertensión que quedan embarazadas, o que planean quedar embarazadas, deben pasar a la metildopa, nifedipina y labetalol durante el embarazo y no deben ser tratadas con inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores II de la angiotensina o inhibidores directos de la renina.

Hipertensión arterial previa al embarazo

La hipertensión arterial previa al embarazo se caracteriza por tener mayor estabilidad hemodinámica, con menos expresión clínica, hematológicas y bioquímicas; y se observa con frecuencia en multípara.

La mayoría de los fármacos antihipertensivos que se tomaban antes del embarazo pueden seguirse administrando, a excepción de los inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores II de la angiotensina (ARA-II) y los inhibidores directos de la renina.

Apenas se han publicado estudios randomizados sobre el tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo. Por esta razón, existe una gran controversia sobre la necesidad de tratar la hipertensión arterial no grave.

Debe cumplir los criterios siguientes:

- Aumento de la presión arterial sistólica ≥30 mm Hg y diastólica ≥15 mm Hg en relación a cifras normales conocidas antes y hasta tres meses después del embarazo. La Guía 2017 plantean ≥130-80 de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente que se desarrolla 20 semanas después de la gestación o se presenta hasta 42 días después del parto.
- Presión arterial >140/85 mm Hg durante el embarazo o en las 24 h siguientes al parto.

- La reciente clasificación de la hipertensión de la guía AHA/ACC (2017) plantea, como cifra normal de presión arterial, menos de 130/80. Las guías europea y cubana se posicionan en ≥140-90.

Preeclampsia

Se define como una triada formada por hipertensión arterial con proteinuria y edemas de miembros inferiores que aparecen después de las 20 semanas de gestación y 42 días después del parto. Es una causa importante de retraso del crecimiento fetal y de mortalidad perinatal. La preeclampsia es un trastorno multisistémico específico del embarazo, donde la hipertensión arterial es una parte del problema que requiere tratamiento multidisciplinario.

La prevalencia general en los Estados Unidos es de 3-8 % con una incidencia más alta en subpoblaciones étnicas específicas, especialmente los negros.

El tratamiento a seguir, en pacientes normotensas previa al embarazo que desarrolla hipertensión arterial ligera sin proteinuria y sin signos de pre-eclampsia, es el siguiente:

- Tratamiento no farmacológico.
- Control estricto de la presión arterial (3 veces por semana).
- Proteinurias semanales.
- Visitas al hogar de enfermera y médico de familia.

Si presenta proteinuria en ausencia de otros datos de preeclampsia, la conducta a seguir es la siguiente:

- Vigilancia médica estricta si se tiene amplia experiencia. De lo contrario ingreso en hogar materno u hospital.
- Iniciar tratamiento farmacológico.
- Hipertensión arterial severa y preeclampsia grave:
  - Labetalol: comenzar con 50 mg c/6 h.
  - Hidralazina: 10 mg c/6 h.
  - Metildopa: 250 mg c/12 h y aumentar dosis hasta el control de la presión arterial.
  - Nifedipino de liberación prolongada: puede ser indicado. Potencia los efectos del sulfato de magnesio, el de acción corta puede producir hipotensión brusca.

En emergencia hipertensiva asociado a la eclampsia o preeclampsia los fármacos de elección son labetalol, hidralazina y nicardipina. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores (ARA-II), los inhibidores directos de la renina y el nitroprusiato sódico están contraindicados en el tratamiento de estos pacientes.

Se ha recomendado para la prevención de la preeclampsia el ácido acetilsalicílico en mujeres con este antecedente:

- Hospitalización para las formas moderadas y severas de preeclampsia, así como en la forma ligera cuando no existan condiciones hogareñas adecuadas.
- Los exámenes de laboratorio c/1 o 2 días, conteo de sangre completo, plaquetas, electrolitos, enzimas hepáticas, orina 24 h (proteinuria), creatinina.
- Pruebas para evaluar la vitalidad del feto.
- No administrar sedantes u opiáceos: pueden deprimir el sistema nervioso central del feto e interferir con las pruebas del mismo.
- Amniocentesis para evaluar madurez pulmonar fetal si el ingreso ocurre entre las 30-37 semanas de embarazo. Si hay inmadurez, administrar betametasona 12 mg o dexametasona 16 mg en 2 dosis intramusculares de 12-14 h. Si fuera entre 26-30 semanas, la inmadurez puede ser asumida y comenzar con esteroides en igual dosis.
- La interrupción del embarazo está determinada por las condiciones de la madre y el feto, así como la cesárea está reservada para las indicaciones fetales.
- La presión arterial sistólica ≥170 mm Hg o presión arterial diastólica (PAD) ≥110 mm Hg son consideradas una emergencia y requiere hospitalización.
- El labetalol endovenoso, metildopa oral o nifedipino están indicados, no así la hidralazina por su

efecto adverso perinatal al compararla a otras drogas.
- Si preeclampsia con edema pulmonar, la droga de elección es la nitroglicerina. Los diuréticos no están indicados porque reducen la volemia.
- El atenolol debe ser tomado con mucho cuidado. Se ha relacionado con retraso en el desarrollo fetal. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (ARA II) no deben ser indicados en el embarazo.
- El nitroprusiato de sodio es el tratamiento de elección en la crisis hipertensiva, a pesar de los inconvenientes de su uso prolongado, el cual debe evitarse.

Si se presenta preeclampsia-eclampsia posparto, la conducta a seguir es la siguiente:
- Sulfato de magnesio 2-3 g/h de 1-7 días. El mejor indicador para descontinuarlo es la diuresis de 100 a 200 mL/h.
- Uso de anticonvulsivantes y antihipertensivos, ya que muchas veces la preeclampsia-eclampsia se manifiesta con hipertensión arterial o convulsiones en esta etapa.

Entre las especificaciones terapéuticas en la preeclampsia y la eclampsia se encuentran:
- El único tratamiento definitivo para la preeclampsia severa y la eclampsia resulta la extracción del feto y la placenta, ya que la eclampsia no controlada es causa significativa de muerte materna. Los síntomas generalmente se resuelven a las 48-72 h del procedimiento. Conductas expectantes solo están justificadas en los casos de cuadros ligeros que no comprometan la viabilidad fetal o no pongan en peligro la vida de la madre.
- Muchas personas necesitan, para su adecuado control, ser ingresadas en un servicio de terapia intensiva.
- La reducción de la presión arterial en estos pacientes a cifras normales debe ser gradualmente para no comprometer la circulación placentaria causando "distrés fetal".
- El aumento de la presión arterial diastólica por encima de 110 mm Hg es una indicación de la intervención terapéutica inmediata.
- Todos los grupos de medicamentos antihipertensivos han sido evaluados en el tratamiento de esta entidad y, a pesar de la existencia de novedosos fármacos, aún hoy siguen siendo los agonistas α_2 y los vasodilatadores los más utilizados. Las dosis de medicamentos con seguridad son:
  - Agonistas α_2: dosis de metildopa oscila entre 0,5 y 4 g/d. Es de señalar que la elevada dosis diaria máxima está en relación con la elevada depuración del fármaco durante el embarazo.
  - Vasodilatadores: dosis de hidralazina oscila entre 50 y 200 mg/d. Es la primera droga en el tratamiento de la hipertensión arterial en la eclampsia. Se usa por vía endovenosa 10 mg c/20 min.
- Las convulsiones eclámpticas son usualmente prevenibles o al menos controlables. El sulfato de magnesio sigue siendo la droga más comúnmente usada, pues une las propiedades anticonvulsivantes con efectos sedantes y depresores mínimo del sistema nervioso central. Se sugiere una dosis de 4 g al 20 % por vía endovenosa, a un ritmo de 1 g/min de inicio durante la crisis convulsiva. Se continuará con una infusión continua a un ritmo de 1-3 g/h, hasta un mínimo de 24 h y hasta 7 días después de interrumpido el embarazo. Recordar que los niveles terapéuticos de sulfato de magnesio se monitorizan mediante:
  - Presencia del reflejo patelar (su ausencia indica reducir el ritmo de infusión).
  - Pespiración deprimida (en caso de suceder, antagonizar con 1 g de gluconato de calcio vía endovenosa).
  - Pitmo de diuresis superior a 30 mL/h (es el mejor indicador para discontinuar el sulfato de magnesio).

- Medida de los niveles séricos del magnesio (fundamentalmente después del tratamiento superior a 8 h).
- Uso del diazepam 5-10 mg vía endovenoso lento c/4 min o hasta que cesen las convulsiones.

Los suplementos de magnesio previenen un aumento en la presión arterial diastólica durante las últimas semanas de embarazo.

Consecuencias cardiovasculares a largo plazo en hipertensión gestacional

Las principales consecuencias cardiovasculares a largo plazo en hipertensión gestacional son las siguientes:

- La presencia de hipertensión arterial durante el embarazo presupone complicaciones cardiovasculares y metabólicas presentes y futuras.
- Riesgo de desarrollar hipertensión (4 veces más).
- Mayor riesgo muerte fetal o retardo del crecimiento fetal cuando la preeclampsia se produce antes de las 32 semanas de gestación.
- Los factores de riesgo antes del embarazo para el desarrollo de trastornos hipertensivos son los embarazos en edades tardías o la presencia de comorbilidades
- Pasado el embarazo es importante revisiones regulares del metabolismo y de la presión arterial.
- La preeclampsia aumenta el riesgo de hipertensión un año después.

Hipertensión arterial en la raza negra

En pacientes de raza negra o descendientes de caribeños o africanos la prevalencia de hipertensión arterial es mayor que en blancos y la patogenia varía debido a que la afección se caracteriza por niveles bajo de renina y su sensibilidad a la sal (tabla 8.15).

Tabla 8.15. Hipertensión en afroamericanos vs. población blanca

Blancos	Negros
Sensibilidad a la sal	Mayor
HTA grave	5-6 veces más
Niños <10 años	Predominio
IC	50 % mayor
NT	4-5 veces más
Riesgo de muerte cardiovascular	Mayor
Riesgo de ACV	38 % mayor
Riesgo de muerte por ACV	Mayor
Mortalidad por HTA	4-5 veces más
Hipertrofia ventricular izquierda	Mayor
HTA	Principal causa de IC
Enfermedad arterial coronaria	Principal causa de IC
Oclusión arterial intracraneal	Predomina en negros
Oclusión arterial extracraneal	Predomina en blancos
Nefrosclerosis hipertensiva	Principal causa de NT

Tabla 8.15. (cont.)

Blancos	Negros
Nefropatia terminal	Similar
Hemorragia intracraneal	Mayor
Diálisis	Mayor
Proteinuria	Mayor
Actividad de renina plasmática	Menor
Hiperinsulinemia	Mayor
Índice de masa corporal	Mayor
Factor de crecimiento transformador β_1	Mayor
Monoterapia IECA, ARA-II y BB	Menor respuesta
Anticálcicos y diuréticos	Mejor respuesta
Combinaciones terapéuticas	Mayor eficacia

Leyenda: ACV: accidente cerebrovascular, IECA: inhibidores de la enzima convertidora en angiotensina-II, ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina-II, BB: β-bloqueadores, IC: insuficiencia cardiaca, NT: nefropatía terminal, HT: hipertensión arterial.

El proyecto "Genoma humano" no ha sido capaz de identificar ningún genotipo para la raza y la similitud genética en todas las personas es mayor del 99 %, por lo que el concepto de raza no es científico ni fisiológico y solo tienen un valor sociopolítico; por tanto, se cree que la llamada raza y el origen étnico sean marcadores de riesgo y no factores de riesgo. Entonces, ¿por qué es tan elevada la tasa de hipertensión arterial en los llamados afroamericanos? Los investigadores no tienen una respuesta definitiva a esta pregunta, pero algunos creen que puede ser provocada por los factores genéticos, culturales, ambientales, inequidades y disparidades en salud.

Tratamiento de hipertensión arterial en raza negra

En adultos afroamericanos con hipertensión arterial, pero sin insuficiencia cardiaca o renal, incluidos aquellos con diabetes mellitus (DM), el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un diurético tipo tiazida o bloqueadores de los canales del calcio (BCC). Se recomienda dos o más medicamentos antihipertensivos para alcanzar un objetivo de presión arterial de <130/80 mm Hg en la mayoría de estos adultos.

Hipertensión arterial en el anciano

Por su magnitud epidemiológica y por la severidad de sus consecuencias clínicas, la hipertensión en el anciano constituye uno de los problemas de nuestra civilización que deberá tenerse en cuenta para enfrentar intervenciones dirigidas a la prevención, asistencia y control de las enfermedades crónicas no transmisibles. Los ancianos son las personas de 60 años o más según la Organización Mundial de la Salud, mientras que otros han empleado el término de adulto mayor y lo han dividido según grupo etario en las siguientes definiciones:

- 60-74 años: edad avanzada.
- 75-90 años: viejos o ancianos.
- Más de 90: grandes viejos o grandes longevos.

Prevalencia de la hipertensión en el anciano

La prevalencia es del 13-20 % en distintos países y es proporcional a los años de vida de las personas. Alcanza su mayor frecuencia en los ancianos de mayor edad y del sexo femenino. Dicha prevalencia llega a más del 50 % de esta población, demostrándose que ella incide en una mayor morbilidad y mortalidad.

Las causas de hipertensión en el anciano se clasifican de la siguiente forma:

a. Hipertensión sistólica:
   - Aterosclerosis.
   - Débito cardíaco aumentado:
     - Anemia.
     - Enfermedad de Paget con fístula arteriovenosa.
     - Tirotoxicosis.

b. Hipertensión sistólica-diastólica:
   - Hipertensión esencial.
   - Hipertensión secundaria:
     - Renal: estenosis arteria renal, fallo renal agudo, fallo renal crónico, tumor renal, quiste renal, uropatía obstructiva.
     - Endocrina: corteza adrenal, aldosteronismo primario, médula adrenal, feocromocitoma, hiperparatiroidismo, estrógenos.

Génesis de la hipertensión sistólica aislada

La hipótesis de la adaptabilidad arterial fue comprobada por Hallock y Benson en 1937, cuando midieron la adaptabilidad aórtica en piezas de autopsias y demostraron que la misma disminuye con la edad y esta es una de las causas fundamentales de la hipertensión arterial sistólica aislada (HTASA).

Los datos recientes de los estudios SHEP y Syst-Eur y otros han demostrado que en el tratamiento de personas con hipertensión arterial sistólica aislada no hubo incremento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, a pesar de reducciones significativas de la presión arterial diastólica (fig. 8.2).

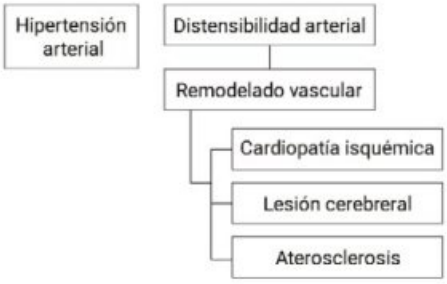

Fig. 8.2. Consecuencias de la hipertensión arterial en el anciano.

Tratamiento hipertensión arterial en el anciano

El objetivo de tratamiento en personas de 65 o más años es que tengan la presión arterial sistólica menos de 130 mm Hg (recomienda insuficiencia aórtica), para adultos ambulatorios no institucionalizados que viven en la comunidad con una presión arterial sistólica promedio de ≥130 mm Hg.

Para adultos mayores (≥65 años de edad) con hipertensión arterial y una alta carga de comorbilidad y esperanza de vida limitada, el juicio clínico, la preferencia del paciente y un enfoque en equipo para evaluar el riesgo/beneficio es razonable para las decisiones sobre la intensidad de la disminución de la presión arterial y elección de medicamentos antihipertensivo (fig. 8.3).

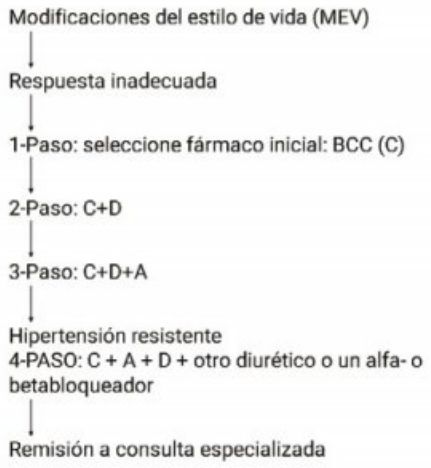

Fig. 8.3. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial (modificado).

Leyenda: C=BCC: bloqueadores de los canales del calcio, A=IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina-II, D: diuréticos, AB: α-bloqueadores, AAC: α-agonistas centrales, BB: β-bloqueadores.

Hipertensión arterial secundaria

La hipertensión secundaria se define como el aumento de la presión arterial sistémica debido a una causa identificable lo que hace posible la curación de un número significativo de pacientes refractarios o severos. De los pacientes adultos con hipertensión arterial, el 5-10 % pueden presentar una causa secundaria (fig. 8.4).

Debe descartarse hipertensión arterial secundaria en aquellos pacientes refractarios o resistentes a terapéutica bien instituida, los que presentan daño orgánico importante, los hipertensos que se inician en edades extremas de la vida (antes de los 30 años de edad o después de los 60), ya que la prevalencia se incrementa con la edad a expensas de enfermedad renal parenquimatosa o vascular.

Diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial secundaria

Antes de recomendar el tratamiento correcto y más eficaz para la hipertensión arterial secundaria se deben realizar pruebas de diagnóstico (tabla 8.16).

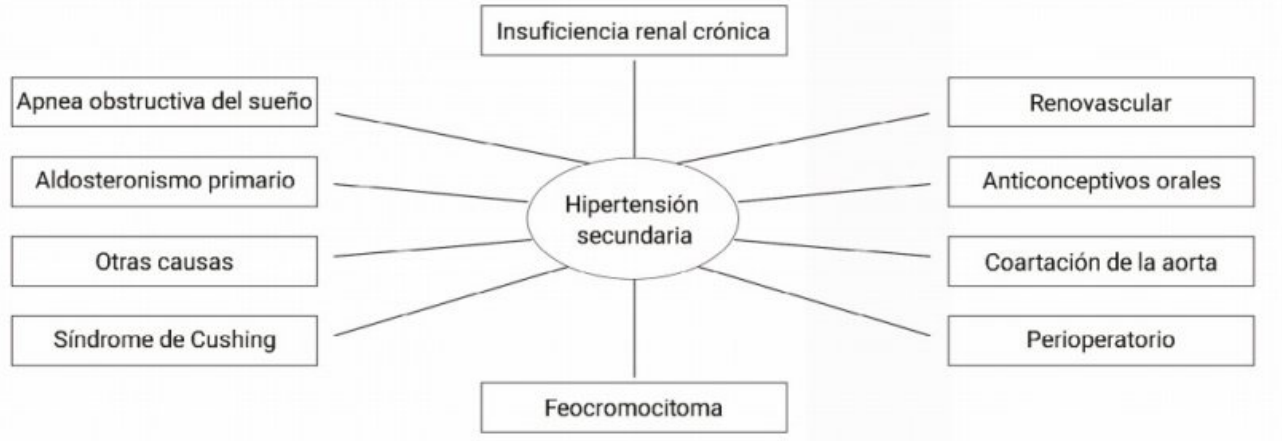

Fig. 8.4. Causas de hipertensión arterial secundaria.

Tabla 8.16. Hipertensión arterial secundaria. Prueba diagnóstica y tratamiento

Diagnóstico	Pruebas	Tratamiento
Coartación de la aorta	- Ecografía - Resonancia magnética - TAC multicorte - Aortografía	- Quirúrgico - Angioplastia si hay lesión recurrente - Tratamiento médico con IECA, β-bloqueadores para la hipertensión arterial residual
Feocromocitoma	- Metanefrina o ácido vanilmandélico en orina de 24 h - TAC suprarrenal	- Quirúrgico: diagnosticado = operado, pero antes mucho cuidado en la preparación pre- y transoperatoria, debido a la gran vasoconstricción e hipertensión arterial que puede producir su manipulación - Se prefieren fentolaminas, fenocibenzamina o labetalol oral o parenteral para el pre-, trans- y posoperatorio o en los casos no quirúrgicos - Notifique al anestesiólogo si el paciente está recibiendo un β-bloqueador - Los β-bloqueadores no deben indicarse antes de los α-bloqueadores en el feocromocitoma, ya que pueden producir hipertensión arterial paradójica grave - En feocromocitoma maligno se trata con α metiltirosina, fármaco inhibidor de la biosíntesis de catecolaminas

Tabla 8.16. (cont.)

Diagnóstico	Pruebas	Tratamiento
Síndrome de Cushing	- Cortisol plasmático después de prueba de supresión de dexametasona (0,5 mg/6 h/2 días) - TAC suprarrenal - Gammagrafía	- Carcinoma o adenoma suprarrenal o tumor hipofisario productor de ACTH. Si son resecables, realizar cirugía y quimioterapia; si no, quimioterapia e indicar antihipertensivos - Hiperplasia suprarrenal bilateral: tratamiento controvertido cirugía y radioterapia + antihipertensivos - Tratamiento antihipertensivo: IECA o β-bloqueadores asociado o no a diuréticos ahorradores de potasio (por la hipocaliemia)
Aldosteronismo primario	- ARP estimulada, - Aldosterona sérica, - Ecografía Doppler (riñón atrófico)	- Adenoma solitario: cirugía del tumor, espironolactona si es necesario - Adenoma bilateral: espironolactona o triamtereno o amilorida con diuréticos tiazídicos u otros fármacos antihipertensivos
Renovascular	- Actividad de renina plasmática suprimida o estimulada - Angioresonancia magnética - Angio-TAC	- Control de la hipertensión arterial y angioplastia con balón con o sin endoprótesis (stent) - Control de la hipertensión arterial y cirugía - Control de la hipertensión arterial con fármacos

Leyenda: TAC: tomografía axial computarizada, ARP: actividad de renina plasmática, IECA: enzima convertidora de la angiotensina, ACTH: hormona adrenocorticotropa.

Los pacientes que concurren por primera vez a consulta con hipertensión arterial deben descartarse por antecedentes, examen físico e investigaciones de laboratorio la forma secundaria de hipertensión arterial antes de iniciar terapéutica.

Como prevalencia, saber que la hipertensión arterial secundaria constituye menos del 5 % de esta afección en la población general. El despistaje debe centrarse en la búsqueda de las entidades más frecuentes y reversibles, ya que su prevalencia aumenta con la edad, estimándose en 5,6 % para menores de 30 años, en 12,7 % para mayores de 50 años y en 16,7 % para mayores de 70 años (tabla 8.17).

Tabla 8.17. Farmacoterapia más frecuente en la hipertensión arterial

Diuréticos tiazídicos y similares		
Nombre	**Nombre comercial**	**Dosis (mg/día)**
Clortalidona	Hygroton	12,5-25 (1)
Hidroclorotiazida	Hydro-Diuril, exodrix	12,5-50 (1)
Indapamida	Lozol	1,25-5 (1)
Metolazona	Zaroxolyn, diulo	1,25-5 (1)

El mecanismo de acción de los diuréticos tiazídicos y similares es el siguiente:

- Acción diurética: inhibe la reabsorción de cloruro y de sodio en la nefrona distal aumentando su excreción y la del agua.
- Acción antihipertensiva: se desconoce el mecanismo exacto. Se atribuye a la vasodilatación arterial directa y a la disminución de la resistencia periférica total.

Entre los efectos secundarios más frecuentes están: náuseas, vómitos, diarrea, vértigo, cefalea, fatiga, calambres musculares, ataques de gota, impotencia, debilidad, hipocaliemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperuricemia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipercalcemia (dosis dependientes). El mecanismo de acción de los anticálcicos dihidropiridinas es: antianginosa y antihipertensiva (tabla 8.18).

Tabla 8.18. Fármacos bloqueadores de los canales del calcio

Nombre	Nombre comercial	Dosis (mg/día)
	Dihidropiridinas	
Amlodipina	Norvasc	2,5-10 (1)
Felodipina	Plendil	5-20 (1)
Isradipina	Dyna Circ	2,5-10 (2)
Nicardipina LS	Cardene	5-20 (1)
Nifedipina AP	Adalat, procardia	60-120 (1)
	No dihidropiridinas	
Diltiazem LS	Cardizem	180-360 (2)
Diltiazem LI	Cardizem	60-360 (2)
Verapamilo LS	Isoptin	120-480 (1,2)

Entre los efectos secundarios están mareo, aturdimiento, rubor, cefalea, debilidad, síncope, edemas de miembros inferiores, hipotensión, palpitaciones, empeoramiento de la angina, náuseas, pirosis, diarrea, congestión nasal, calambres musculares y tumefacción gingival.

No hay forma sublingual de nifedipina. Su efecto más breve se obtiene al masticar y deglutir la cápsula o tableta (10 min). En este caso se debe vigilar la presión arterial. La retirada del fármaco debe ser progresiva. No administrarse en angina inestable aguda. Los medicamentos no dihidropiridinas pueden reducir el ritmo sinusal y causar bloqueo cardiaco. Su mecanismo de acción es el siguiente:

- Verapamilo: acción antihipertensiva, antianginosa, inotrópico negativo y antiarrítmico.
- Diltiazem: acción antihipertensiva, antianginosa, antiarrítmico (similar al de verapamilo).

El mecanismo de acción de los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina-II se caracteriza por ser: antihipertensiva, sobre la carga cardiaca (poscarga y la precarga), mejorando gasto en la insuficiencia cardiaca crónica (tabla 8.19).

Tabla 8.19. Fármacos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina-II

Nombre	Nombre comercial	Dosis (mg/día)
Benazepril	Lotenzin, labopal	5-40
Captopril	Capoten	12,5-300
Cilazapril	Inhibace	2,5-5
Enalapril	Vasotec	2,5-40
Ramipril	Altace, caracel	2,5-10
Trandolapril	Mavik	1-4
Lisinopril	Privinil, estril, zestril	10-20
Perindopril	Coversyl	2-4
Fosinopril	Monopril	10-40
Quinapril	Accupril	10-40

Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran hipotensión, tos, hiperpotasemia, disgeusia, náuseas, diarrea, erupciones cutáneas y angioedema, insuficiencia renal reversible.

La dosis inicial y de mantenimiento para los ancianos varía en dependencia del fármaco utilizado.

El mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina-II es el siguiente: antagonista selectivo y específico de los receptores AT_1 de la A-II con una afinidad sobre el receptor AT_1 20 000 veces superior que sobre el AT_2 y no posee actividad agonista (tabla 8.20).

Tabla 8.20. Fármacos antagonistas de la angiotensina-II

Nombre	Nombre comercial	Dosis (mg/día)
Losartan potásico	Cozaar	25-100
Valsartan	Diovan	80-320
Irbesartan	Karvea	150-300
Candesartan	Atacand	4-16
Telmisartan	Micardis	20-80
Eprosartan	Teveten	600

Como comentario, añadir que el efecto antihipertensivo es gradual y no guarda relación con la edad, sexo o raza. No modifican el perfil lipídico, la glicemia, la insulina, potasio, creatinina, así como la suspensión no provoca hipertensión arterial de rebote. No producen retención hidrosalina, depresión, insomnio o impotencia. Asociados a diuréticos tiazídicos o del asa potencializan su efecto hipotensor.

Inhibidor de la renina

Los primeros inhibidores de la renina directa activos por vía oral se desarrollaron en la década de 1980, incluidos enalkiren, remikiren y zankiren. Sin embargo, la mala absorción del tracto gastrointestinal, la menor biodisponibilidad (<2 %), la vida media corta y la baja potencia obstaculizaron el desarrollo de estos compuestos.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (ARA-II) con sacubutrilo combinan el bloqueador del receptor de angiotensina-II (valsartan) con sacubutrilo, el inhibidor de neprilisina. Según criterios de expertos este fármaco es el nuevo paradigma en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica de gasto reducido y en la hipertensión arterial complicada.

Los α-bloqueadores, los β-bloqueadores y los vasodilatadores directos tienen indicaciones específicas en las comorbilidades de la hipertensión.

Bibliografía

Bavishi, C., Bangalore, S., Messerli, F. H. (2017). Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. J Am Coll Cardiol, 69(5), 486–493. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.077

Benjamin, E. J, Salim, S., Virani, C. W., Chang, A. R, Cheng, S. (2018) Heart Disease and Stroke Statistic-2018 Update: A report from the AHA. Circulation 137: 6.

Bonet Gorbea, M., Varona Pérez, P. (2014). III Encuesta nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no trasmisibles. Cuba 2010-2011. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/iii-encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo-y-actividades-preventivas-de-enfermedades-no-trasmisibles-cuba-2010-2011/

Chang A. (2018). Effects of intensive blood pressure control in adults with and without albuminuria: results from the SPRINT trial. Circulation. 137, A001. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32669306/

Cuba. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial. (2017) Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Cubana Med, 56 (Supl). Recuperado de: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol56_sup_17/sumario.htm

Currie, G., Delles, C. (2018). Blood pressure targets in the elderly. J Hypert, 36(2), 234–236. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884414/

Martell Claros, N., Ansenjo de la Fuente J. E, Abad Cardiel M., Garcia Donaire J. A, y Herraiz, M. A. (2020) Papel del sistema renina angiotensina en el embarazo y la preeclampsia. Hipertensión y Riesgo

Vascular, 37(2), 72–77. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-papel-del-sistema-renina-angiotensina-el-S1889183720300064

Morejón Giraldoni, A. F., Benet-Rodríguez, M., Bernal-Muñoz, J. L., Espinosa-Brito, A.D., Silva Aycaguer, L.C., Ordunez, P. (2019). Factores relacionados con el control de la hipertensión arterial en Cienfuegos. Rev Cubana Salud Pública, 45(3), e1716. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662019000300007&lng=es&tlng=es

NICE guideline. (2019) Hypertension in adults: diagnosis and management. [NG136]. Recuperado de: https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213

O'Brien, E., y Stergiou, G. S. (2017). The pursuit of accurate blood pressure measurement: 35-year travail. J Clin Hypert, 19(8), 746–752. https://doi.org/10.1111/jch.13005

Pérez Caballero, M. D., **et al** (2017). Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Cubana Med, 56(4), 242-321. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232017000400001&lng=es&tlng=es

Sellén Crombet, J. (2017). Hipertensión arterial. Diagnóstico, tratamiento y control. Recuperado de: https://www.amazon.com/-/es/JOAQU%C3%8DN-SELL%C3%89N-CROMBET-ebook/dp/B071NPTV5G

Sellén Crombet, J., Sellén Sanchén, E., Sellén Fundora, L., y Pena Pérez, E.E. (2020). Relación entre sistema renina angiotensina e infección por covid–19. Rev Habanera Ciencias Médicas, 19(2), e3302. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200016&lng=es&tlng=es

Sherwood, A., Hill, L. K., Blumenthal, J. A., y Hinderliter, A. L. (2018). Circadian hemodynamics in men and women with high blood pressure: dipper vs. nondipper and racial differences. J Hypert, 36(2), 250–258. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5845765/

Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., **et al.** (2020). 2020 International Society of Hypertension. Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979), 75(6), 1334–1357. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

Webb Hooper, M., Nápoles, A. M., y Pérez-Stable, E. J. (2020). COVID-19 and Racial/Ethnic Disparities. JAMA, 323(24), 2466–2467. Recuperado de: https://doi.org/10.1001/jama.2020.8598

Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr, Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., **et al.** (2018). Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. Hypertension, 71(6), 1269–1324. Recuperado de: https://www.semanticscholar.org/paper/2017-ACC-AHA-AAPA-ABC-ACPM-AGS-APhA-ASH-ASPC-NMA-of-Whelton-Carey/663d05781428ca7f6b0d5082a06b676be9ef6ecb

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., **et al.** (2019). Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol, 72(2): 160.e1-e78. Recuperado de: https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-esh-2018-sobre-el-articulo-S0300893218306791 DOI: 10.1016/j.recesp.2018.12.005

Capítulo 9

Valvulopatías

Maybe Pulido Iglesias

Las enfermedades valvulares siguen teniendo un papel relevante dentro de las patologías cardiovasculares; de hecho, las valvulopatías son en muchos centros la causa más frecuente de cirugía cardiaca. En las últimas décadas, la población de pacientes afectados ha cambiado mucho. La incidencia de fiebre reumática es muy escasa y por tanto, la valvulopatía reumática ha disminuido, en cambio el progresivo envejecimiento poblacional ha aumentado de manera importante las enfermedades valvulares degenerativas.

Las valvulopatías se clasifican en:

- Valvulopatía aórtica.
- Valvulopatía mitral.
- Valvulopatía tricúspidea.
- Valvulopatía pulmonar.

Estas, a su vez, pueden ser por insuficiencia o por estenosis. Dentro las valvulopatías aórticas se encuentran: la estenosis aórtica y la insuficiencia aórtica.

Estenosis aórtica

Obstrucción al flujo de salida de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta durante la sístole ventricular, condicionando una sobrecarga de presión sobre el ventrículo lo que resulta en una hipertrofia concéntrica. La obstrucción puede localizarse a nivel del orificio valvular aórtico, región subvalvular o la valvular:

- Subvalvular:
  - Membrana: 75 %.
  - Anillo fibromuscular: 10 %.
  - Estrechamiento difuso en forma de túnel: 15 %.
  - Obstrucción fija o dinámica.
- Supravalvular:
  - Forma de reloj de arena: 75 %.
  - Forma difusa: 25 % (puede involucrar troncos supraaórticos).
  - Síndrome de Williams: 50 %.
- Valvular (congénita o adquirida). Las tres causas principales: válvula bicúspide congénita con calcificación superpuesta, calcificación de una valva normal trivalva, las enfermedades reumáticas.

Etiología

Existen dos grandes causas de la estenosis valvular aórtica:

- Congénita:
  - Unicúspide: con una sola valva (alta mortalidad en <1 año).
  - Bivalva: produce estenosis por fusión de comisuras se expresa después de la niñez.
  - Tricúspide: produce estenosis por tamaño desigual y fusión de comisuras.
- Adquirida:
  - Fiebre reumática: produce adhesión y fusión de comisuras y valvas con neoformación de vasos, depósitos de calcio y orificio reducido, redondeado o triangular que puede ser estenótico o insuficiente.
  - Degenerativa, también conocida como senil o calcificada. Se asocia con diabetes **mellitus**,

hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo. Es la causa más frecuente en adultos. Debido a los años de tensión mecánica la válvula está rígida por depósito de calcio en las líneas de flexión y sus bordes.

- Aterosclerosis: más frecuente asociada a hipercolesterolemia grave.
- Artritis reumatoidea: por engrosamiento nodular de las valvas, afecta también la porción proximal de la aorta ascendente.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Enfermedad de Paget ósea.
- Insuficiencia renal en fase terminal.
- Irradiación.

Fisiopatología

El mantenimiento del gasto cardiaco frente a una válvula aórtica obstruida impone un aumento crónico de la presión del ventrículo izquierdo. En respuesta, el ventrículo se somete comúnmente a la remodelación hipertrófica caracterizada por hipertrofia de los miocitos y aumento del grosor de la pared (fig. 9.1).

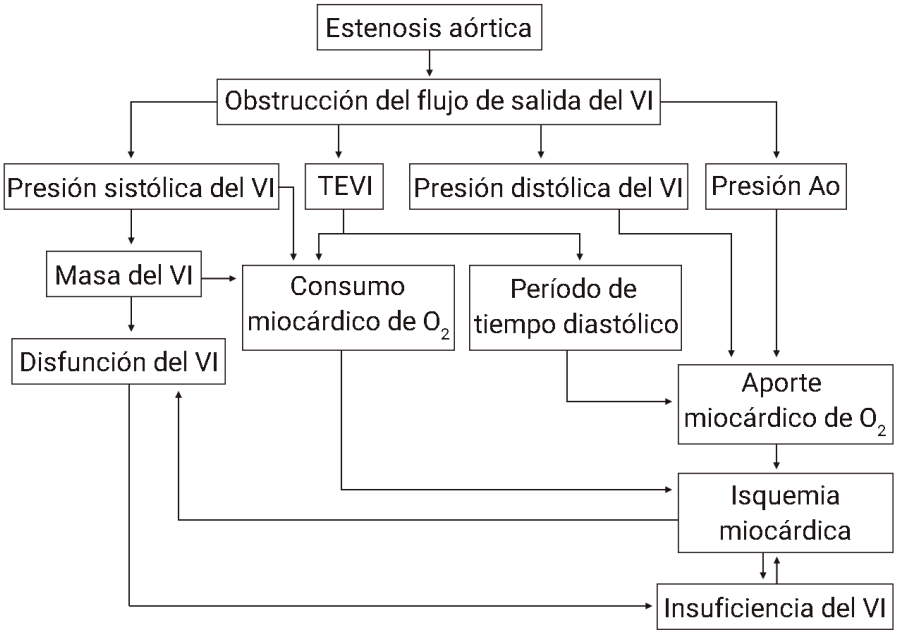

Fig. 9.1. Fisiopatología de la estenosis aórtica.

Fuente: Boudoulas, Gravanis, 1993; p. 64.

La remodelación del ventrículo izquierdo puede manifestarse como una remodelación concéntrica, hipertrofia concéntrica o una hipertrofia excéntrica. Según la ley de Laplace, el remodelado ventricular reduce la tensión de la pared (poscarga) y se considera uno de los mecanismos compensadores importantes para mantener la función de la eyección ventricular, que se ve directamente afectada por la poscarga. La figura 9.1 muestra que la obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo provoca un incremento de la presión sistólica del ventrículo izquierdo (VI), del tiempo de eyección del VI y de la presión diastólica del VI, así como una disminución de la presión aórtica.

La presión sistólica del VI aumentada con sobrecarga de volumen incrementa la masa, lo que puede conducir a su disfunción e insuficiencia. El incremento de la presión sistólica del VI, de su masa y de su tiempo de eyección aumenta el consumo de oxígeno por el miocardio. El tiempo de eyección del VI aumentado provoca la disminución del periodo de tiempo diastólico (periodo de perfusión miocárdica).

La presión diastólica del ventrículo izquierdo aumentada y la presión aórtica diastólica disminuida hacen que la presión de perfusión coronaria se reduzca. La disminución del tiempo diastólico y de la presión de perfusión coronaria reduce el aporte de oxígeno al miocardio. El aumento del consumo miocárdico de oxígeno y la disminución del aporte de este al miocardio produce isquemia miocárdica, que deteriora todavía más la función del ventrículo izquierdo.

Diagnóstico

El diagnóstico de la estenosis aórtica se realiza mediante el método clínico, el examen físico y los estudios complementarios.

Cuadro clínico

Las manifestaciones cardinales de la estenosis aórtica adquirida son disnea de esfuerzo, angina, síncope y finalmente insuficiencia cardiaca. La mayoría de los pacientes ahora son diagnosticados antes del inicio de los síntomas a partir del hallazgo de un soplo sistólico en la exploración física, con confirmación del diagnóstico mediante ecocardiografía. Los síntomas, generalmente, comienzan entre los 50 y los 70 años con estenosis de una válvula aórtica bicúspide y en los mayores de 70 años con estenosis calcificada de una válvula tricúspide. La estenosis valvular aórtica tiene estadios clínicos (tabla 9.1).

Tabla 9.1. Estadios de la estenosis aórtica valvular

Estadio	Definición	Anatomía valvular	Hemodinámica valvular	Consecuencias hemodinámicas	Síntomas
A	Riesgo de EA	Válvula aórtica bicúspide (y otra anomalía valvular congénita); esclerosis de la válvula aórtica	V máx. aórtica <2 m/s	Ninguna	Ninguno
B	EA progresiva	Calcificación de la valva de leve a moderada de una válvula bicúspide o tricúspide con algo de reducción del movimiento sistólico; o cambios valvulares reumáticos con fusión de la comisura	EA leve: V máx. aórtica 2-2,9 m/s o ΔP medio <20 mm Hg EA moderada: V máx. aórtica 3-3,9 m/s o Δ P medio 20-39 mm Hg	Puede estar presente la disfunción diastólica del VI precoz FEVI normal	Ninguno
C	EA grave asintomática	---	---	---	---

Tabla 9.1. (cont.)

Estadio	Definición	Anatomía valvular	Hemodinámica valvular	Consecuencias hemodinámicas	Síntomas
C1	EA grave asintomática	Calcificación grave de la valva o estenosis congénita con abertura de la valva gravemente reducida	EA grave: V máx. aórtica ≥4 m/s o ΔP medio ≥40 mm Hg AVA es de forma característica ≤1 cm^2 (o AVAi ≤0,6 cm^2/m^2) EA muy grave es una V máx. aórtica ≥5 m/s, o ΔP medio ≥60 mm Hg	Disfunción diastólica del VI; hipertrofia leve del VI; FEVI normal	Ninguno. La prueba de esfuerzo es razonable para confirmar el estado de los síntomas
C2	EA grave asintomática con disfunción del VI	Calcificación grave de la valva o estenosis congénita con abertura de la valva gravemente reducida	V máx. aórtica ≥4 m/s o ΔP medio ≥40 mm Hg; El AVA es de forma característica ≤1 cm^2 (o AVAi ≤0,6 cm^2/m^2)	FEVI <50 %	Ninguno
D	EA grave con síntomas	---	---	---	---
D1	EA grave con síntomas y gradiente elevado	Calcificación grave de la valva o estenosis congénita con abertura de la valva gravemente reducida	EA grave: V máx. aórtica ≥4 m/s, o ΔP medio ≥40 mm Hg El AVA es de forma característica ≤1 cm^2 (o AVAi ≤0,6 cm^2/m^2), pero puede ser más amplia con EA/IA coexistentes	Disfunción diastólica del VI; hipertrofia del VI. Puede presentar hipertensión pulmonar	Disnea de esfuerzo o disminución de la tolerancia al ejercicio. Angina de esfuerzo. Síncope o presíncope de esfuerzo
D2	EA con síntomas, grave, de bajo flujo y bajo gradiente con FEVI reducida	Calcificación grave de la valva con movilidad de la valva gravemente reducida	AVA ≤1 cm^2 con V máx. aórtica en reposo <4 m/s, o ΔP medio <40 mm Hg La ecografía de estrés con dobutamina muestra AVA ≤1 cm^2 con V máx. ≥4 m/s con cualquier velocidad de flujo	Disfunción diastólica del VI Hipertrofia del VI FEVI <50 %	IC Angina Síncope o presíncope

Tabla 9.1. (cont.)

Estadio	Definición	Anatomía valvular	Hemodinámica valvular	Consecuencias hemodinámicas	Síntomas
D3	EA con síntomas, grave, con gradiente bajo, con FEVI normal o EA grave de bajo flujo paradójica	Calcificación grave de la valva con movilidad de la valva gravemente reducida	AVA ≤1 cm^2 con V máx. aórtica ≤4 m/s, o ΔP medio <40 mm Hg AVAi ≤0,6 cm^2/m^2 Índice de volumen sistólico <35 mL/m^2 Medido cuando el paciente está normotenso (PA sistólica <140 mm Hg)	Espesor relativo de la pared del VI aumentado. Cámara del VI pequeña con bajo volumen sistólico. Llenado diastólico restrictivo FEVI ≥50 %	IC Angina Síncope o presíncope

Leyenda: EA: estenosis aórtica, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, VI: ventrículo izquierdo, IC: insuficiencia cardiaca, PA: presión arterial, AVA: agujero de la válvula aórtica, V: velocidad.

Al realizar el interrogatorio al paciente, los antecedentes patológicos familiares no suelen aportar datos. Los antecedentes personales aportan información en relación a las posibles etiologías de estenosis aórtica.

Los síntomas que puede presentar son:

- Angina de pecho: el intervalo entre su inicio y la muerte es de 5 años. Entre las causas no ateroescleróticas que lo explican se encuentran las siguientes:
  - Situaciones que aumentan la demanda de oxígeno: hipertrofia ventricular izquierda con aumento de la contractilidad, aumento de la presión sistólica y el aumento del tiempo de eyección.
  - Situaciones que disminuyen el aporte de oxígeno: disminución de la densidad capilar, disminución del gradiente de perfusión coronario, compresión de arteria coronaria y el acortamiento de la diástole con prolongación de la sístole.
- Síncope: al esfuerzo por bajo gasto y reflejos vasoreguladores y en reposo por arritmias ventriculares y supraventriculares, embolismos, trastornos de la conducción ariculoventriclar e intraventriculares, e infarto del miocardio agudo. La muerte sobreviene en los 3 años siguientes.
- Insuficiencia cardiaca: el intervalo entre su inicio y la muerte es de 2 años.
- Arritmias supraventriculares (fibrilación auricular) y ventriculares (taquicardia ventricular y fibrilación ventricular).
- Los émbolos cerebrales que provocan accidentes cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorios pueden ser causados por microtrombos en las válvulas bicúspides engrosadas. La estenosis aórtica calcificada puede causar embolias de calcio hacia varios órganos, como el corazón, los riñones y el cerebro.
- Se ha documentado un mayor riesgo de endocarditis infecciosa, especialmente en los pacientes más jóvenes con una válvula bicúspide.
- Sangrado gastrointestinal por telangiectasia hemorrágica.
- Signos de bajo gasto en etapas finales.
- Hipertensión pulmonar en estadios finales.
- Muerte súbita: por arritmias malignas y tromboembolismo cerebral o coronario.

Examen físico

Puede variar de acuerdo a la severidad de la estenosis y es posible detectar en:

a. Inspección:

- Pulso venoso yugular con onda "a" prominente, como reflejo de disminución de la distensibilidad de ventrículo derecho por tabique interventricular hipertrofiado.
- Precordio hiperdinámico.
- Latido de la punta desplazado inferolateral con levantamiento sostenido.
- Latido presistólico del ventrículo izquierdo.
- Congestión venosa sistémica y edemas.

b. Palpación:

- Frémito sistólico en segundo espacio intercostal izquierdo o en fosa supraesternal.
- Precordio hiperdinámico.
- Latido de la punta palpable inferolateral.
- Pulso arterial pequeño y tardío: anacroto, parvus tardus, si tiene insuficiencia cardiaca hay pulso alternante.
- Presión diferencial y sistólica disminuida (estadios finales).
- Retraso del pulso carotídeo en relación con el latido de la punta.
- Edemas periféricos y hepatomegalia.

c. Auscultación (evolución auscultatoria):

- Leve:
  - Primer ruido normal.
  - Clic protosistólico.
  - Soplo mesosistólico de eyección.
  - Segundo ruido normal.
  - Diástole normal.
- Moderada:
  - Primer ruido normal.
  - Clic protosistólico o no.
  - Soplo sistólico de mayor longitud.
  - Segundo ruido disminuido o normal.
  - Diástole normal.
- Severa:
  - Primer ruido normal.
  - No hay clic protosistólico.
  - Soplo sistólico de mayor longitud (puede estar disminuida su intensidad).
  - Segundo ruido único (por calcificación y rigidez de valvas aórticas, sístole del ventrículo izquierdo prolongada), desdoblado paradójico (indica disfunción del ventrículo izquierdo) o aumentado (por hipertensión pulmonar).
  - Cuarto ruido izquierdo.
  - Soplo diastólico de regurgitación.
  - Soplo sistólico de insuficiencia mitral.
- Severa más hipertensión pulmonar: complejo de Chávez:
  - Primer ruido normal.
  - Clic pulmonar.
  - Soplo sistólico pulmonar.
  - Segundo ruido fuerte.
  - Soplo diastólico de insuficiencia pulmonar (Graham-Steell).

d. Auscultación dinámica del soplo de eyección aórtica:

- Aumenta tras maniobra de Valsalva, nitrito de amilo, posición supina.
- Disminuye durante maniobra de Valsalva, vasopresores, ejercicio y posición de pie.

Exámenes complementarios

Para realizar las pruebas de diagnóstico es fundamental tener en cuenta el cuadro clínico y la ecocardiografía:

- Electrocardiograma: puede ser normal o puede evidenciarse hipertrofia ventricular izquierda, sobrecarga sistólica del ventrículo izquierdo, ondas T negativas y depresión del ST. Patrón de pseudoinfarto dado por ausencia de R en precordiales derechas. Hipertrofia de aurícula, aumento de negatividad de P en V1, aumento de duración de P en DII. Fibrilación auricular, aunque es un signo tardío. Bloqueo aurícula ventricular e intraventriculares por calcificación del sistema conductor. Arritmias ventriculares por disfunción miocárdica.
- Radiografía: puede ser normal, o encontrarse:
  - Silueta cardiaca ligeramente aumentada con redondeamiento de la punta y borde izquierdo.
  - Cardiomegalia.
  - Dilatación posestenótica de la aorta.
  - Calcificación valvular aórtica.

  - Dilatación ligera de la aurícula izquierda en estenosis severa. Sospecha de enfermedad valvular mitral asociada.
  - Signos de hipertensión venosa pulmonar.
- Ecocardiograma: la ecocardiografía es el abordaje estándar para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con estenosis aórtica y su selección para la intervención quirúrgica. Las imágenes ecocardiográficas permiten una definición precisa de la anatomía de la válvula, que incluye la causa de estenosis aórtica y la gravedad de la calcificación valvular y, en ocasiones, permite obtener imágenes directas del área del orificio mediante imágenes tridimensionales. Las imágenes ecocardiográficas también son valiosas para la evaluación de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la función sistólica, mediante el cálculo de la fracción de eyección, la medición de las dimensiones del seno aórtico y la detección de la valvulopatía mitral asociada. La prueba de imagen de la deformación sistólica longitudinal ha surgido como una medida más sensible de la función del ventrículo izquierdo y predice episodios clínicos adversos, como la mortalidad. La ecocardiografía Doppler permite la medición de la velocidad del chorro transaórtico, que es la medida más útil para el seguimiento de la gravedad de la enfermedad y la predicción del desenlace clínico. En algunos pacientes, pueden ser necesarias medidas adicionales de la gravedad de la estenosis aórtica, como la corrección de la recuperación de la presión pasada la estenosis o la ecocardiografía transesofágica tridimensional de la anatomía de la válvula. La evaluación de la gravedad de la estenosis se ve afectada por la presencia de hipertensión sistémica y puede ser necesaria la repetición de la valoración después del control de la presión arterial. En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y bajo gasto cardiaco, la evaluación de la gravedad puede mejorarse mediante la evaluación de los cambios hemodinámicos durante una perfusión de dobutamina (eco estrés). La obstrucción grave al flujo de salida del VI, en general, se caracteriza por lo siguiente:
  - Una velocidad del chorro aórtico de 4 m/s o mayor.
  - Un gradiente de presión transvalvular medio de al menos 40 mm Hg en presencia de un flujo normal.
  - Un orificio aórtico efectivo (calculado por la ecuación de continuidad) no mayor de 1 cm^2 en un adulto de tamaño medio (es decir ≤0,6 cm^2/m^2 de área de superficie corporal), que es aproximadamente el 25 % del orificio aórtico normal de 3-4 cm^2.
  - La estenosis aórtica moderada se caracteriza por una velocidad del chorro aórtico de 3-3,9 m/s o un gradiente de presión transvalvular medio de 20-39 mm Hg, generalmente con un área del orificio de la válvula aórtica de 1-1,5 cm^2. La estenosis aórtica leve se caracteriza por una velocidad del chorro aórtico de 2-2,9 m/s o un gradiente de presión transvalvular medio menor de 20 mm Hg, habitualmente con orificio aórtico de 1,5-2 cm^2
- Pruebas de esfuerzo durante el ejercicio: estas pruebas pueden ser útiles en pacientes aparentemente asintomáticos para desenmascarar los síntomas o para demostrar una capacidad de ejercicio limitada o una respuesta anómala de la presión arterial. La prueba de esfuerzo está contraindicada absolutamente en pacientes sintomáticos.
- Tomografía computarizada cardiaca: es útil para valorar la dilatación aórtica en pacientes con pruebas o sospecha de enfermedad de la raíz aórtica en la ecocardiografía o en la radiografía de tórax, particularmente en aquellos con válvula bicúspide. La tomografía computarizada se utiliza cada vez más para valorar la calcificación valvular y predicción de la velocidad de progresión de la enfermedad o, más a menudo, cuando la gravedad de la estenosis es dudosa, particularmente en aquellos pacientes con

estenosis aórtica de flujo y gradiente bajos. La tomografía también forma parte habitual de la evaluación preoperatoria en pacientes con reemplazo valvular aórtico, principalmente para la búsqueda de una aorta de porcelana; así como en la determinación del tamaño adecuado de la válvula y la evaluación de la anatomía vascular aórtica y periférica cuando se plantea un abordaje transcatéter.

- Cateterismo cardiaco: ahora, el cateterismo cardiaco se aconseja solamente cuando las pruebas no invasivas no son concluyentes, cuando los hallazgos clínicos y ecocardiográficos son discrepantes, y para la angiografía coronaria antes de la intervención quirúrgica.
- Otras modalidades de pruebas de imagen son:
  - Resonancia magnética cardiaca: es útil para la valoración del volumen, la función y la masa del ventrículo izquierdo, especialmente en situaciones en las que esta información no se puede obtener fácilmente a partir de la ecocardiografía. La resonancia también es excelente para la evaluación de las dimensiones aórticas en pacientes con válvula bicúspide, particularmente para evitar la radiación cuando son necesarias imágenes seriadas a lo largo de muchos años.
  - Tomografía por emisión de positrones: la captación activa de 18F-fluoruro de sodio por la válvula aórtica en la tomografía por emisión de positrones (PET) identifica la calcificación tisular activa y predice un cambio de la calcificación de la válvula aórtica en la tomografía computarizada de seguimiento, en 1-2 años más tarde.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se hará según el síntoma fundamental que refiera el paciente:

- Miocardiopatía hipertrófica: presenta pulso arterial dicroto, el soplo empieza tardíamente y puede continuar hasta el componente aórtico del segundo ruido.
- Insuficiencia mitral: el soplo comienza inmediatamente después del primer ruido. Es holosistólico o pansistólico. Soplante, aspirativo de alta intensidad en ápex, se irradia a la axila a la región interescapular izquierda.
- Infarto agudo de miocardio.
- Tromboembolismo pulmonar.

Como complicaciones que puede haber:

- Insuficiencia cardiaca.
- Síncope.
- Arritmias.
- Síndrome coronario agudo.
- Enfermedad cerebrovascular isquémica.
- Muerte súbita.
- Otras valvulopatías (mitral).

Tratamiento

No se ha demostrado que el tratamiento médico afecte a la progresión de la enfermedad en pacientes con estenosis aórtica. Además, tanto los estudios observacionales como los ensayos aleatorizados controlados demuestran convincentemente que el reemplazo valvular aórtico es superior al tratamiento médico en pacientes con estenosis aórtica sintomática grave. El riesgo de muerte súbita aumenta drásticamente una vez que se presentan los síntomas, y se debe aconsejar a los pacientes que informen rápidamente sobre el desarrollo de cualquier síntoma posiblemente relacionado con la estenosis aórtica. En pacientes asintomáticos de cualquier grado, se recomiendan la evaluación y el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular convencionales.

Tratamiento no farmacológico

Algunos de los criterios de tratamiento no farmacológico en la estenosis aórtica son:

- Educación sobre la enfermedad.
- Estenosis aórtica grave, evitar ejercicios vigorosos o actividad física.
- Control de los factores de riesgo cardiovascular.
- Dieta cardiosaludable.
- Seguimiento:
  - Estenosis ligera: seguimiento clínico y ecocardiograma c/3-5 años.

- Estenosis moderada: seguimiento clínico y ecocardiograma c/1-2 año.
- Estenosis severa: seguimiento clínico y ecocardiograma c/6-12 meses.

Tratamiento farmacológico

Los estudios aleatorizados han coincidido en demostrar que las estatinas no tienen efecto alguno en la progresión de la estenosis aórtica. Los pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca que no son candidatos para cirugía o que están a la espera de una intervención quirúrgica o percutánea deben recibir tratamiento médico acorde con la guía sobre insuficiencia cardiaca. El tratamiento médico debe ajustarse gradualmente y con precaución para evitar hipotensión. Es importante mantener el ritmo sinusal.

Debido a la asociación adversa conocida entre hipertensión y episodios vasculares y mortalidad, no existe una clase de medicamentos establecida como tratamiento de elección para la hipertensión en pacientes con estenosis aórtica, pero debido a que el sistema renina-angiotensina está regulado positivamente en la válvula y el ventrículo de pacientes con estenosis aórtica, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, o los antagonistas de los receptores de la angiotensina, pueden ser considerados de elección.

En pacientes con insuficiencia cardiaca y sobrecarga de volumen está indicado el reemplazo de válvula aórtica, pero los diuréticos pueden reducir la congestión y proporcionar algún alivio sintomático antes del reemplazo de la válvula. El nitroprusiato se ha utilizado durante la vigilancia hemodinámica en la unidad de cuidados intensivos para descargar el corazón izquierdo, reducir la congestión y mejorar el flujo hacia delante. De forma similar, se ha demostrado que la inhibición de la fosfodiesterasa de tipo 5 proporciona mejoría aguda de la hemodinámica pulmonar y sistémica que da como resultado la descarga biventricular. Estos medicamentos pueden renovar el estado hemodinámico del paciente, y permiten que la intervención se realice de forma más segura.

Valvuloplastia aórtica

La valvuloplastia aórtica con balón tiene solamente un efecto hemodinámico modesto en pacientes con estenosis calcificada. Puede proporcionar una mejoría a corto plazo de la supervivencia y la calidad de vida, pero estos beneficios no se mantienen. En consecuencia, la valvuloplastia aórtica con balón no se recomienda como alternativa al reemplazo de la válvula para la estenosis calcificada. En casos seleccionados, podría ser razonable como puente hacia el tratamiento definitivo de reemplazo valvular aórtico en pacientes inestables o como técnica paliativa en pacientes que no son candidatos al reemplazo valvular aórtico.

Reemplazo de la válvula aórtica

Desde el primer reemplazo valvular aórtico quirúrgico con éxito en el año 1960, las mejoras del diseño de la válvula, las técnicas quirúrgicas y el tratamiento perioperatorio han disminuido la morbilidad y la mortalidad quirúrgica, a pesar del aumento de la edad y las enfermedades coexistentes de los pacientes tratados. A continuación, indicaciones del reemplazo de la válvula aórtica:

- Adultos con estenosis aórtica grave sintomática, incluso si los síntomas son leves.
- La estenosis aórtica grave con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 50 %.
- Para pacientes con estenosis aórtica asintomática grave que se someten a injerto de derivación arterial coronaria u otras formas de cirugía cardiaca.
- Pacientes aparentemente asintomáticos con estenosis aórtica grave cuando las pruebas de esfuerzo provocan síntomas o una caída de la presión arterial.

Una vez que se toma la decisión de que el reemplazo de la válvula aórtica está indicado, se puede considerar un abordaje quirúrgico o transcatéter.

En la última década, el reemplazo de la válvula aórtica transcatéter ha transformado el tratamiento de pacientes con estenosis aórtica calcificada. En

primer lugar, se demostró que era superior al tratamiento médico en pacientes que no eran candidatos para la intervención quirúrgica. Posteriormente, en pacientes considerados de alto riesgo para la cirugía, se demostró que el reemplazo de la válvula aórtica transcatéter no es inferior y tal vez sea superior al reemplazo valvular aórtico quirúrgico. Más recientemente, en pacientes de riesgo intermedio, se ha demostrado que el reemplazo transcatéter se compara favorablemente con el reemplazo quirúrgico. Se están llevando a cabo ensayos clínicos con asignación aleatoria para comparar el reemplazo transcatéter y el reemplazo quirúrgico en pacientes de bajo riesgo.

Aunque el reemplazo transcatéter reduce la mortalidad comparado con el tratamiento médico, un considerable subgrupo de pacientes fallece poco después del reemplazo transcatéter, o no mejora su calidad de vida. Si el estado de salud es deficiente, se debe más a enfermedades coexistentes y a fragilidad que a la estenosis aórtica sintomática (fig. 9.2).

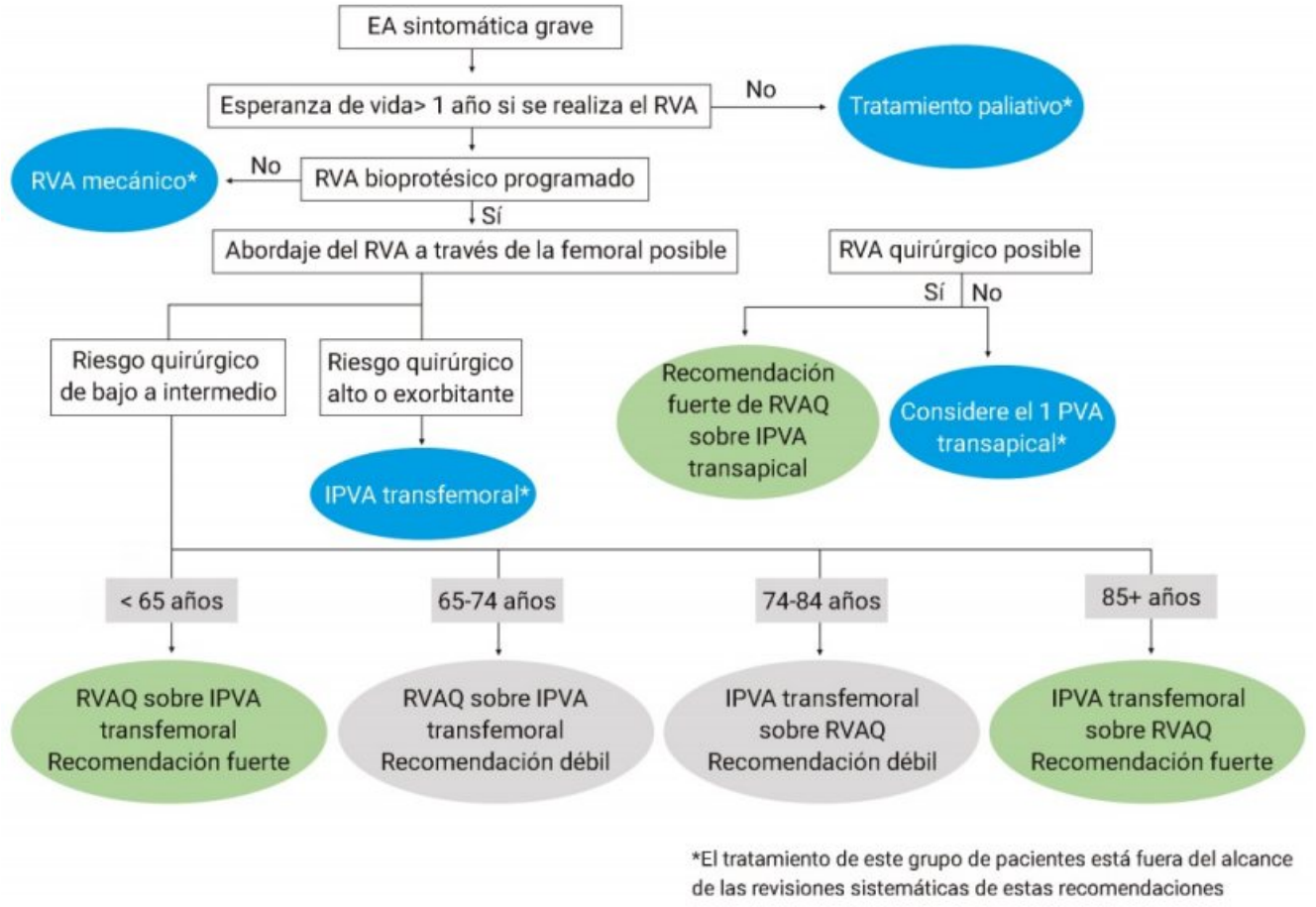

Fig. 9.2. Algoritmo para el tratamiento de la estenosis aórtica grave. Los elementos con color representan las recomendaciones cubiertas en este estudio.

Leyenda: IPVA: inserción percutánea de la válvula aórtica, RVA: reemplazo de la válvula aórtica, RVAQ: reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica.

Fuente: Vandvik, Otto, Siemieniuk, **et al.**, 2016.

Insuficiencia aórtica

La insuficiencia aórtica no es más que la coaptación incompleta de las valvas de la válvula aórtica, lo que permite el reflujo de sangre desde la aorta al ventrículo izquierdo durante la diástole, condicionando una sobrecarga volumétrica del mismo, con dilatación significativa y cierto grado de hipertrofia excéntrica.

Etiología

La insuficiencia aórtica puede estar causada por una enfermedad primaria de las cúspides aórticas o por anomalías en la raíz aórtica o la geometría de la aorta ascendente.

La insuficiencia aórtica puede clasificarse como agudas o crónicas, congénitas o adquiridas:

a. Agudas o crónicas:
   - Endocarditis infecciosa.
   - Disección aórtica.
   - Traumatismos.
   - Disfunción de válvula protésica.
   - Comunicación interventricular.

b. Crónicas:
   - Anomalías de la raíz y aorta ascendente:
     - Aortitis (sifilítica).
     - Espondilitis anquilosante.
     - Ontogénesis imperfecta.
     - Seudoxantoma elástico.
     - Ectasia anuloaórtica.
     - Aneurisma desecante de la aorta.
     - Traumatismo.
     - Hipertensión arterial.
     - Síndrome de Marfan.
   - Anomalías sigmoideas aórticas.

c. Congénitas:
   - Unicúspide.
   - Bicúspide.
   - Cuadricuspidea.
   - Válvulas fenestradas.

d. Adquiridas:
   - En la válvula (enfermedad primaria):
     - Degenerativa calcificada.
     - Degeneración mixomatosa.
     - Endocarditis infecciosa.
     - Reumática.
     - Síndrome de Ehlers-Danlos.
     - Síndrome de Reiter.
     - Traumatismo.
     - Poscirugía.
   - Otras:
     - Rotura de válvulas fenestradas congénitas.
     - Lupus eritematoso sistémico.
     - Artritis reumatoidea.
     - Artritis de Jacob, enfermedad de Takayasu y enfermedad de Whipple.
     - Artritis psoriásica.
     - Artritis asociada a colitis ulcerativa.
     - Arteritis gigantocelular.
     - Espondilitis anquilosante.
     - Policondritis recurrente.
     - Sustancias supresoras del apetito.
     - Sustancias tóxicas.
     - Enfermedad de Crohn.

Fisiopatología

La insuficiencia aórtica provoca un aumento del volumen del ventrículo izquierdo, del volumen sistólico, de la presión sistólica aórtica y una disminución del volumen sistólico efectivo. El aumento del volumen del ventrículo izquierdo provoca un aumento de la masa ventricular, que puede conducir a disfunción y fracaso del ventrículo. El volumen sistólico aumentado, incrementa la presión sistólica y prolonga el tiempo de eyección ventricular izquierda. La presión sistólica aumentada provoca una disminución del período de tiempo diastólico. La disminución del tiempo de la diástole (tiempo de perfusión miocárdica), de la presión diastólica aórtica y del volumen sistólico eficaz conduce a una reducción del aporte de oxígeno al miocardio.

El aumento del consumo miocárdico de oxígeno y la disminución del aporte de oxígeno al miocardio provoca isquemia miocárdica, lo que empeora todavía más la función del ventrículo izquierdo.

A diferencia de los episodios fisiopatológicos que acabamos de describir en la insuficiencia aórtica crónica, en los que el ventrículo izquierdo puede adaptarse con el tiempo al aumento de la carga hemodinámica, en la insuficiencia aórtica aguda el volumen regurgitado llena un ventrículo de tamaño normal que no puede albergar el gran volumen regurgitado combinado con el que fluye desde la aurícula izquierda. Debido a que la capacidad de aumento agudo del volumen sistólico totales limitada, disminuye el volumen sistólico hacia delante. El aumento repentino del llenado ventricular hace que la presión diastólica del ventrículo aumente rápidamente por encima de la presión auricular izquierda al inicio de la diástole, lo que hace que la válvula mitral se cierre prematuramente durante la diástole.

La taquicardia puede compensar la reducción del volumen sistólico hacia delante, y puede que cambien poco las presiones sistólicas del ventrículo izquierdo y aórticas. Sin embargo, la insuficiencia aórtica aguda grave puede causar una hipotensión profunda y shock cardiógeno. A la luz de la capacidad limitada del ventrículo izquierdo para tolerar la insuficiencia aórtica aguda grave, los pacientes con esta lesión valvular a menudo desarrollan manifestaciones clínicas de colapso cardiovascular súbito, con debilidad, disnea grave e hipotensión profunda secundaria a la reducción del volumen sistólico y elevación de la presión auricular izquierda.

Diagnóstico

El diagnóstico de la insuficiencia aórtica se realiza mediante el método clínico, el examen físico y los estudios complementarios.

Cuadro clínico

En la insuficiencia aórtica grave crónica, el ventrículo izquierdo se dilata gradualmente mientras el paciente permanece asintomático. Se desarrollan síntomas de reducción de la reserva cardiaca o de isquemia miocárdica, con mayor frecuencia en la cuarta o quinta década de la vida. La presentación clínica, el diagnóstico, la historia natural y el momento óptimo de las intervenciones de los pacientes con una valvulopatía cardiaca dependen de la lesión valvular específica. Actualmente estos pacientes se clasifican en función del estadio de la enfermedad (tabla 9.2).

Tabla 9.2. Estadios de la insuficiencia aórtica

Estadio	Definición	Anatomía de la válvula	Hemodinámica valvular	Repercusiones hemodinámicas	Síntomas
A	Riesgo de la IA	Válvula aórtica bicúspide (u otra anomalía valvular congénita); esclerosis de la válvula aórtica; enfermedades de los senos aórticos o de la aorta ascendente; antecedentes de fiebre reumática o cardiopatía reumática conocida.	Vestigios o ausencia de IA grave	Ninguna	Ninguno

Tabla 9.2. (cont.)

Estadio	Definición	Anatomía de la válvula	Hemodinámica valvular	Repercusiones hemodinámicas	Síntomas
B	IA progresiva	Calcificación ligera o moderada de una válvula tricúspide o válvula aórtica bicúspide (u otra anomalía valvular congénita); senos aórticos dilatados; cambios valvulares reumáticos; EI previa	-IA leve: amplitud del chorro <25 % del TSVI; vena contracta <0,3 cm; VolR <30 mL/latido; FR <30 %; ORE <0,1 cm^2; grado angiográfico 1+ -IA moderada: amplitud del chorro 25-64 % del TSVI; vena contracta 0,3-0,6 cm; VolR 30-59 mL/latido; FR 30-49 %; ORE 0,1-0,29 cm^2; grado angiográfico 2+	Función sistólica del VI normal; volumen del VI normal o ligera dilatación del VI	Ninguno
C	IA grave asintomática	Valvulopatía aórtica calcificada; válvula bicúspide (u otra anomalía congénita)M dilatación de los senos aórticos o la aorta ascendente; cambios valvulares reumáticos; EI con cierre de las valvas anómalo o perforación	IA grave: amplitud del chorro por Doppler ≥65 % del TSVI; vena contracta >0,6 cm; flujo invertido holodiastólico en la aorta abdominal proximal; VolR ≥60 mL/latido; FR ≥50 %; ORE ≥0,3 cm^2; grado angiográfico 3+ a 4+; además, para el diagnóstico de IA grave crónica son necesarias pruebas de dilatación del VI	-C1: FEVI normal (≥50 %) y dilatación del VI de leve a moderada (VTSVI ≤50 mm) -C2: función sistólica del VI anómala con FEVI reducida (<50 %) o dilatación grave del VI (VTS-VI >50 mm o índice de VTSVI >25 mm/m2)	Ninguno; la prueba de esfuerzo es razonable para confirmar el estado de los síntomas

Tabla 9.2. (cont.)

Estadio	Definición	Anatomía de la válvula	Hemodinámica valvular	Repercusiones hemodinámicas	Síntomas
D	IA grave sintomática	Valvulopatía calcificada; válvula bicúspide (u otra anomalía congénita); dilatación de los senos aórticos o aorta ascendente; cambios valvulares reumáticos; EI previa con cierre de las valvas anómalo o perforación	IA grave: amplitud del chorro por Doppler ≥65 % del TSVI; vena contracta >0,6 cm; flujo invertido holodiastólico en la aorta abdominal proximal; VolR ≥60 mL/latido; FR ≥50 %; ORE ≥0,3 cm^2; grado angiográfico 3+ a 4+; además, para el diagnóstico de IA grave crónica son necesarias pruebas de dilatación del VI	La IA grave sintomática puede ocurrir con función sistólica normal (FEVI ≥50 %), disfunción del VI leve a moderada (FEVI 40-50 %), o disfunción del VI grave (FEVI <40 %); está presente la dilatación de moderada a grave del VI	Disnea o angina de esfuerzo, o síntomas de IC más graves

Leyenda: EI: endocarditis infecciosa, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FR: fracción de regurgitación, IC: insuficiencia cardiaca, ORE: orificio de regurgitación efectiva, TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo, VolR: volumen de regurgitación, VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Fuente: Nishimura, Otto, Bonow, **et al.**, 2014.

Examen físico

Puede variar de acuerdo a la severidad de la insuficiencia aórtica y es posible detectar en:

a. Inspección:
- Fenotipo (del Marfan si fuese el caso).
- Signo de Musset: movimiento afirmativo de la cabeza que sigue ritmo cardiaco.
- Signo de Evans: pulsación en pabellón auricular.
- Signo de Müller: pulsaciones sistólicas de la úvula.
- Signo de Quincke: pulsaciones capilares al presionar con un cristal en el labio o por transiluminación de las puntas de los dedos.
- Danza arterial en el cuello.
- Latido de la punta difuso e hiperdinámico que está desplazado lateroinferior. Puede haber retracción sistólica en región paraesternal.
- Signo de Lincoln.

b. Palpación:
- Pulso de Corrigan o en martillo hidráulico.
- Pulso bisferiens.
- Tensión arterial sistólica aumentada y tensión arterial diastólica disminuida (tensión arterial diferencial amplia).
- Signo de Hill: tensión arterial sistólica poplítea, mayor e igual a 60 mm Hg que la humeral.
- Frémito sistólico en base, incisura esternal o en arterias carótidas.

- Latido de la punta difuso e hiperdinámico que está desplazado lateroinferior. Puede haber retracción sistólica en región paraesternal.

c. Auscultación (evolución auscultatoria):
   - Leve:
     - Primer ruido normal.
     - Sístole libre.
     - Segundo ruido normal.
     - Soplo protodiastólico.
   - Moderada:
     - Primer ruido normal.
     - Soplo sistólico funcional (por aumento de flujo).
     - Segundo ruido normal o disminuido.
     - Soplo protomesodiastólico.
     - Soplo de Austin Flint (mesodiastólico).
   - Severa:
     - Primer ruido normal.
     - Soplo mesosistólico funcional de mayor intensidad.
     - Segundo ruido único o aumentado.
     - Soplo holodiastólico.
     - Soplo de Austin Flint (mesodiastólico).
     - Tercer ruido.
   - Severa más hipertensión pulmonar, complejo de Chávez:
     - Primer ruido normal.
     - Clic pulmonar.
     - Soplo sistólico pulmonar.
     - Segundo ruido fuerte.
     - Soplo diastólico de insuficiencia pulmonar (Graham-Steell).

d. Otros datos de la auscultación:
   - Signo de Traube: ruido de disparo o pistoletazo en arteria femoral.
   - Signo de Duroziez: soplo sistólico al comprimir la femoral en su porción proximal, soplo diastólico al comprimirla en su porción distal.
   - Soplo de Austin Flint: se diferencia de la estenosis mitral por no haber chasquido ni primer ruido acentuado.
   - Soplo diastólico de la insuficiencia aórtica: se acentúa en posición de Rivero Carvallo.

e. Auscultación dinámica del soplo diastólico de insuficiencia aórtica:
   - Disminuye el nitrito de amilo.

El examen físico de la insuficiencia aórtica aguda se puede caracterizar por:

- Taquicardia, cianosis, congestión pulmonar y edema.
- Vasoconstricción periférica grave.
- En dependencia de la etiología pueden estar presentes signos de endocarditis o disección aórtica.
- Pulso normal o ligeramente ancho.
- Latido de la punta normal.
- Primer ruido ausente o disminuido (cierre prematuro de la mitral).
- Soplo Duroziez, signo de Traube, pulso bisfierens ausente.
- Hipertensión pulmonar con segundo ruido acentuado.
- Tercer ruido y cuarto ruido pueden estar presentes.
- Soplo diastólico más bajo y corto.
- Soplo de Austin Flint pequeño, cesa cuando la presión del ventrículo izquierdo excede presión de la aurícula izquierda en diástole.

Los datos compilados en la era prequirúrgica indican que, sin tratamiento quirúrgico, el fallecimiento usualmente ocurre dentro de los 4 años posteriores al desarrollo de angina de pecho y dentro de los 2 años posteriores al inicio de la insuficiencia cardiaca.

Diagnóstico diferencial y exámenes complementarios

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia aórtica vienen determinadas por la insuficiencia mitral y la insuficiencia tricuspídea.

Para un estudio complementario se indican los siguientes exámenes diagnósticos:

a. Electrocardiograma:
   - Insuficiencia aórtica crónica:
     - Normal inicialmente.
     - Eje con desviación izquierda.
     - Sobrecarga diastólica del ventrílocuo izquierdo (VI): Q prominente DI, aVL, V3-V6, "r" en V1, amplitud del QRS, que con el tiempo aumenta.
     - T alta y picudas en precordiales izquierdas, pero pueden ser invertidas con depresión del ST.
     - Anomalías de la conducción intraventricular izquierda.
     - Prolongación del PR de causa inflamatoria.
   - Insuficiencia aórtica aguda:
     - Hipertrofia ventricular izquierda puede estar o no.
     - Cambios inespecíficos del ST y T.

b. Radiografía de tórax:
   - Insuficiencia aórtica aguda:
     - Ligera cardiomegalia.
   - Insuficiencia aórtica crónica:
     - Crecimiento mínimo del corazón (ligera).
     - Cardiomegalia por marcado crecimiento de aurícula y ventrículo izquierdo (severa).
     - Calcificación valvular rara en insuficiencia aórtica.
     - Dilatación marcada de la aorta ascendente que llega al arco aórtico e incluye al botón.
     - Dilatación aneurismática de la aorta.

c. Ecocardiograma: la ecocardiografía es útil para identificar la causa de la insuficiencia aórtica y puede mostrar una válvula bicúspide, el engrosamiento de las valvas de la válvula, otras anomalías congénitas, el prolapso de la válvula, una valva batiente o una vegetación. También puede evaluar el tamaño y la forma de la raíz aórtica, aunque la visualización de la aorta ascendente no siempre es adecuada. La ecocardiografía transtorácica generalmente es satisfactoria, pero la ecocardiografía transesofágica a menudo proporciona más detalles. Por su parte, la ecocardiografía Doppler y las imágenes de Doppler con flujo de color son las técnicas no invasivas más sensibles y específicas para el diagnóstico y la evaluación de la insuficiencia aórtica, detectan fácilmente grados leves de insuficiencia que pueden ser inaudibles a la exploración física. Tanto el tamaño del orificio aórtico de regurgitación como el flujo aórtico regurgitado se pueden calcular de forma cuantitativa y estas determinaciones son muy recomendadas. Estos datos cuantitativos proporcionan la base para las definiciones de insuficiencia aórtica leve, moderada y grave. Los estudios seriados permiten determinar la progresión de la insuficiencia aórtica y su efecto sobre el ventrículo izquierdo.

d. Resonancia magnética cardiaca: proporciona mediciones exactas de los volúmenes de regurgitados y del orificio de regurgitación en la insuficiencia aórtica. Es la técnica no invasiva más exacta para evaluar el volumen telesistólico, el volumen diastólico y la masa del ventrículo izquierdo. Cuantifica con exactitud la gravedad de la insuficiencia aórtica en función de los volúmenes de flujo anterógrado y retrógrado en la aorta ascendente. Se recomienda cuando la evaluación ecocardiográfica de la regurgitación no es la óptima.

e. Angiografía: para la evaluación angiográfica de la insuficiencia aórtica, el material de contraste se debe inyectar rápidamente (a 25-35 mL/s) en la raíz aórtica y la toma de imágenes se debe realizar en las proyecciones oblicua anterior derecha e izquierda. La opacificación puede mejorarse tomando imágenes durante una maniobra de Valsalva.

Tratamiento

Los pacientes con insuficiencia aórtica leve o moderada que no tienen síntomas, con un tamaño cardiaco normal o mínimamente aumentado, no necesitan tratamiento, pero deben realizarse un seguimiento clínico y mediante ecocardiografía cada 12 o 24 meses. Los pacientes asintomáticos con

insuficiencia aórtica crónica grave y función normal del ventrículo izquierdo deben examinarse en intervalos de aproximadamente 6 meses. Además de la exploración clínica, se deben realizar evaluaciones ecocardiográficas seriadas del tamaño del ventrículo y de la fracción de eyección.

Los pacientes con insuficiencia de leve a moderada y aquellos con insuficiencia grave con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal y una dilatación ventricular solo ligera pueden participar en modalidades de ejercicio aeróbico. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia que tienen limitaciones de la reserva cardiaca y evidencia de disminución de la función del ventrículo izquierdo no deben participar en deportes de competición ni en actividades extenuantes. Las medidas cuantitativas de la gravedad de la insuficiencia predicen el desenlace clínico, así como el tamaño y la función sistólica del ventrículo también son sólidos factores predictivos del desenlace clínico.

El deterioro gradual de la función ventricular puede ocurrir incluso durante el período asintomático y algunos pacientes pueden presentar un deterioro importante de la función sistólica antes del inicio de los síntomas; una vez que el paciente presenta síntomas, la evolución descendente se vuelve rápidamente progresiva. Puede ocurrir una insuficiencia cardiaca congestiva, marcada por episodios de edema agudo de pulmón y muerte súbita, generalmente en pacientes con síntomas previos y una dilatación del ventrículo izquierdo considerable.

Tratamiento médico

Actualmente no hay ningún tratamiento específico para prevenir la progresión de la enfermedad en la insuficiencia aortica crónica. Persiste la incertidumbre sobre el tratamiento con vasodilatadores para alterar la evolución natural de la sobrecarga crónica del volumen ventricular. Estudios de corto plazo que abarcan entre 6 meses y 2 años han demostrado efectos hemodinámicos beneficiosos del tratamiento oral con hidralacina, nifedipino, felodipino e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

En pacientes sintomáticos, o que se consideran que son inoperables debido a las afecciones coexistentes, deben recibir un programa intensivo para la insuficiencia cardiaca con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (y quizás otros vasodilatadores), diuréticos y restricción de sal; los β-bloqueantes también pueden ser beneficiosos. Aunque la nitroglicerina y otros nitratos no son tan útiles para aliviar el dolor de la angina en pacientes con insuficiencia aórtica, es razonable probar este tratamiento.

Reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica

Debido a su excelente pronóstico a corto y mediano plazo, debe demorarse la corrección quirúrgica en pacientes con insuficiencia aórtica crónica grave que están asintomáticos, muestran una buena tolerancia al ejercicio y tienen una fracción de eyección mayor del 50 % sin dilatación grave del ventrículo izquierdo (es decir, diámetro telesistólico ≤50 mm) o dilatación progresiva del ventrículo izquierdo en ecocardiogramas seriados. En ausencia de contraindicaciones obvias o enfermedades coexistentes graves, el tratamiento quirúrgico es aconsejable para pacientes sintomáticos con insuficiencia grave y para pacientes asintomáticos con fracción de eyección del 50 % o menor, o con dilatación importante del ventrículo izquierdo (diámetro telesistólico >50 mm o 25 mm/m^2 cuando se indexa al tamaño corporal).

Debido a que los síntomas graves (clase III o IV de la New York Heart Association) y la disfunción del ventrículo izquierdo con una fracción de eyección inferior al 50 % son factores de riesgo independientes de disminución de la supervivencia posoperatoria, la intervención quirúrgica debe realizarse en pacientes con síntomas leves (clase II de la New York Heart Association) antes de que se haya desarrollado la disfunción ventricular grave. Incluso después de una corrección de la insuficiencia aórtica con éxito, los pacientes con disfunción ventricular grave pueden presentar cardiomegalia persistente y depresión de la función del ventrículo izquierdo. Estos pacientes a menudo presentan

cambios histológicos persistentes en el ventrículo izquierdo, como hipertrofia masiva de las fibras y aumento del tejido fibroso intersticial. Por tanto, la intervención quirúrgica es muy conveniente para los pacientes antes de que se hayan producido cambios irreversibles en el ventrículo izquierdo. Los cambios seriados de los volúmenes o las dimensiones telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo pueden usarse para detectar el deterioro relativo de la función del ventrículo izquierdo.

Tratamiento de insuficiencia aórtica aguda

Debido a que la mortalidad prematura causada por insuficiencia del ventrículo izquierdo es frecuente en pacientes con insuficiencia aórtica aguda grave, está indicada la intervención quirúrgica inmediata. Incluso un ventrículo normal no puede soportar la carga de una sobrecarga de volumen aguda y grave. Por tanto, el riesgo de la insuficiencia aórtica aguda es mucho mayor que el de la insuficiencia aórtica crónica.

Mientras el paciente es preparado para la intervención quirúrgica, a menudo es necesario el tratamiento con un fármaco inotrópico positivo (dopamina o dobutamina) y un vasodilatador (nitroprusiato) por vía intravenosa. El fármaco y la dosificación deben seleccionarse en función de la presión arterial. Los β-bloqueantes y el balón de contrapulsación intraaórtico están contraindicados, ya que la disminución de la frecuencia cardiaca o el aumento de la resistencia periférica durante la diástole pueden conducir a una descompensación hemodinámica rápida. En pacientes hemodinámicamente estables con insuficiencia aórtica aguda secundaria a endocarditis infecciosa activa, la intervención quirúrgica puede demorarse para permitir 5-7 días de tratamiento intensivo con antibióticos. Sin embargo, el recambio valvular aórtico debe realizarse al primer signo de inestabilidad hemodinámica, o si hay alguna prueba de formación de abscesos. Si la causa de la insuficiencia aórtica es una disección aórtica aguda, la aorta también deberá repararse durante la intervención.

Tras el implante transcatéter o quirúrgico de una bioprótesis, debe realizarse un estudio ecocardiográfico que incluya la medición de gradientes transprotésicos en los primeros 30 días para obtener imágenes basales (preferiblemente a los 30 días para la cirugía); otro estudio, un año después del implante y, a partir de entonces, un seguimiento anual.

Estenosis mitral

La estenosis mitral fue descrita por primera vez por Vieussens hace más de 300 años y fue una de las primeras valvulopatías en aplicarse un tratamiento quirúrgico efectivo. En la última década se ha observado un descenso en la incidencia de nuevos casos, debido sobre todo a la desaparición casi completa de la fiebre reumática.

La estenosis mitral no es más que la reducción del orificio valvular mitral a menos de 2 cm^2, lo que obstaculiza el paso de sangre de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo durante la diástole ventricular (crea un gradiente transvalvular). El área valvular mitral normal debe ser de 4-6 cm^2.

La clasificación causal de la estenosis mitral es:
- Congénita o adquirida.
- Orgánica o funcional.
- Valvular o no valvular.

Etiología

Las causas principales son:

a. Congénitas:
   - Supravalvular:
     - Diafragma congénito en la aurícula izquierda (corazón triatriatum).
     - Presencia de tejido conectivo accesorio formando anillo por encima de la válvula.
   - Valvular:
     - Engrosamiento de las valvas con acortamiento y fusión de cuerdas tendinosas.
   - Subvalvular:
     - Válvula mitral en paracaídas.
     - Comunicación interauricular + estenosis mitral (síndrome de Lutembacher).

b. Adquiridas orgánicas:
- Fiebre reumática, que produce cuatro tipos de fusión del aparato valvular: comisuras (30 %), valvas (15 %), cuerdas tendinosas (10 %) y fusión combinada (50 %).
- Endocarditis infecciosa con vegetaciones exuberantes.
- Obstrucción mecánica: mixoma de aurícula izquierda, trombo gigante.
- Degenerativo calcificada.
- Endocarditis de Loeffler.
- Enfermedad del tejido conectivo.
- Pericarditis constrictiva anular.
- Carcinoide (rara).
- Inducida por ergotamina y metisergide.
- Síndrome antifosfolipídico.
- Enfermedad de Whipple.

c. Funcionales:
- Comunicación interauricular.
- Comunicación interventricular.
- Persistencia del conducto arterioso.

Fisiopatología

Cuando existe una obstrucción importante, es decir, cuando el orificio mide menos de 2,5 cm^2, el flujo solo puede pasar de la aurícula al ventrículo izquierdo si es impulsado por un gradiente de presión auriculoventricular anormalmente elevado, lo que constituye el dato hemodinámico esencial de la estenosis mitral.

Lo fundamental es el establecimiento de un gradiente de presión entre aurícula izquierda y ventrículo izquierdo, la magnitud del mismo depende del área valvular y el flujo diastólico por segundo; esto quiere decir que para una misma restricción orificial el gradiente será mayor cuanto más elevado sea el flujo absoluto a lo largo de toda la diástole (estados hipercinéticos) o relativo cuando hay taquicardia que acorta el periodo diastólico. La elevación de la presión aurícula izquierda se transmite de forma retrógrada a las venas, capilares y arteriolas pulmonares.

Todo esto causa congestión y trastornos en el intersticio pulmonar, hiperplasia e hipertrofia de las arteriolas pulmonares que lleva a la hipertensión pulmonar; la cual es pasiva paralela al grado de obstrucción y activa por aumento de las resistencias arteriales pulmonares. Las circunstancias que acortan la diástole (taquicardia), sobre todo si incrementa el gasto cardiaco (ejercicio, embarazo) aumenta el gradiente y por ende la congestión pulmonar y los síntomas.

Las manifestaciones clínicas y hemodinámicas de la estenosis mitral dependen en gran medida del nivel de la presión arterial pulmonar.

La hipertensión pulmonar es consecuencia de:
- Transmisión retrógrada pasiva de la elevada presión en la aurícula izquierda.
- Constricción arteriolar pulmonar, posiblemente desencadenada por hipertensión en la aurícula izquierda e hipertensión pulmonar venosa (hipertensión pulmonar reactiva).
- Edema intersticial de las paredes de los pequeños vasos pulmonares.
- Presencia de cambios obliterativos orgánicos en el lecho vascular pulmonar.

En pacientes de edad avanzada, la calcificación extensa del anillo mitral puede dar como resultado una restricción del tamaño y el movimiento del anillo. Luego extenderse a la base de las valvas mitrales, lo que produce una estenosis mitral funcional, aunque la obstrucción raramente es grave. La calcificación del anillo mitral a menudo se desarrolla en pacientes con valvulopatía aórtica calcificada.

Diagnóstico

El diagnóstico de la estenosis mitral se realiza mediante el método clínico, el examen físico y los estudios complementarios.

Cuadro clínico

El cuadro clínico es más frecuente en mujeres, específicamente en su cuarta década de la vida.

Los primeros episodios de disnea generalmente son precipitados por la taquicardia como resultado del esfuerzo, el embarazo, hipertiroidismo, anemia, infección o fibrilación auricular. Constituye una enfermedad lentamente progresiva, disneizante, y cuya historia natural se verá alterada por la fibrilación auricular y los embolismos periféricos. La mortalidad en pacientes no tratados con cirugía es del 60-70 %; embolismo periférico, 20-30 %; embolismo pulmonar, 10 %; cuadros infecciosos, 1-5 % (tabla 9.3).

Tabla 9.3. Estadios de la estenosis mitral

Estadio	Definición	Anatomía de la válvula	Hemodinámica de la válvula	Consecuencias hemodinámicas	Síntomas
A	Riesgo de EM	Ligero prolapso valvular durante la diástole	Velocidad de flujo a través de la mitral normal	Ninguna	Ninguno
B	EM progresiva	Cambios reumáticos de la válvula con fusión de la comisura y prolapso diastólico de las valvas mitrales; medición AVM >1,5 cm^2	Velocidades de flujo a través de la mitral incrementadas; AVM >1,5 cm^2; tiempo de hemipresión diastólica <150 ms	Dilatación de la AI de leve a moderada; presión pulmonar normal en reposo	Ninguno
C	EM grave asintomática	Cambios reumáticos de la válvula con fusión de la comisura y prolapso diastólico de las valvas mitrales; medición AVM ≤1,5 cm^2 (AVM ≤1 cm^2 con EM muy grave)	AVM ≤1,5 cm^2 (AVM ≤1 cm^2 con EM muy grave); tiempo de hemipresión diastólica ≥150 ms (tiempo de hemipresión diastólica ≥220 ms con EM muy grave)	Dilatación de la AI grave; PASP elevada >30 mm Hg	Ninguno
D	EM sintomática grave	Cambios reumáticos de la válvula con fusión de la comisura y prolapso diastólico de las valvas mitrales; medición AVM ≤1,5 cm^2	AVM ≤1,5 cm^2 (AVM ≤1 cm^2 con EM muy grave); tiempo de hemipresión diastólica ≥150 ms (tiempo de hemipresión diastólica ≥220 ms con EM muy grave)	Dilatación de la AI grave; PASP elevada >30 mm Hg	Disminución de la tolerancia al ejercicio; disnea de esfuerzo

Leyenda: EM: estenosis mitral, PASP: presión sistólica en la arteria pulmonar, AI: aurícula izquierda, AVM: apertura de la válvula mitral.

Los síntomas aparecen cuando el orificio valvular es menor de 1 cm^2 y son:

- Disnea, tos irritativa y palpitaciones.
- En fases posteriores: disnea de esfuerzo y molestias anginosas (5 %).
- Cara mitral: cianosis de las mejillas y cianosis ligera de los labios, solo si hay disminución del gasto cardiaco.
- Colorido de la piel ictérido.
- Arritmias por crecimiento de aurícula izquierda.

- Tensión arterial disminuida o aumentada.
- Latido paraesternal izquierdo por hipertrofia ventricular derecha.

Los síntomas que se detectan con la auscultación (mejor en la punta):

- Primer tono acentuado.
- Segundo tono desdoblado si hay hipertensión pulmonar.
- Chasquido de apertura mitral.
- Soplo protodiastólico en decrescendo (se oye mejor en posición de pachón).
- El soplo diastólico y el chasquido de apertura se reducen con la inspiración y aumenta con la espiración.
- Soplo presistólico en crescendo (desaparece con la arritmia).
- La distancia entre el segundo tono y el chasquido de apertura es proporcional a la presión en aurícula izquierda.

Los síntomas en estenosis mitral avanzada:

- Insuficiencia pulmonar por dilatación del ventrículo derecho y anillo valvular (Graham-Steell).
- Edema agudo del pulmón y hemoptisis.
- Ronquera (presión en aurícula izquierda sobre nervio laríngeo recurrente).

Exámenes complementarios

Para realizar las pruebas de diagnóstico es fundamental tener en cuenta el cuadro clínico y la ecocardiografía:

- Electrocardiograma: se puede detectar eje eléctrico más 100º si hay hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, hipertrofia del ventrículo derecho.
- Radiografía de tórax:
  - Silueta normal con frecuencia.
  - Dilatación de la aurícula izquierda en oblicua anterior izquierda y lateral.
  - Dilatación de cavidades derechas en la severidad.
  - Rectificación de la arteria pulmonar.
  - Calcificación valvular mitral.
  - Condensación de los hilios.
  - Líneas B de Kerley (líneas densas, cortas y horizontales que se observan frecuente en los ángulos costofrénicos) por edema intersticial.
  - Líneas A de Kerley (líneas densas y rectas de hasta 4 cm de longitud que van hacia los hilios).
  - Redistribución vascular pulmonar.
- Ecocardiografía: la ecocardiografía es el abordaje más exacto para el diagnóstico y la evaluación de la estenosis. Se recomienda en todos los pacientes con estenosis mitral en la presentación inicial, para la revaluación de los síntomas o signos cambiantes, así como en intervalos regulares para el control de la progresión de la enfermedad. El área valvular calculada mediante planimetría es la medida de referencia de la gravedad de la estenosis mitral, mientras que el gradiente transvalvular medio y las presiones pulmonares reflejan sus consecuencias y, por lo tanto, tienen un valor pronóstico. La ecocardiografía tridimensional está desempeñando una función cada vez más importante para la evaluación de la morfología de la válvula mitral y la cuantificación de la gravedad de la estenosis.
- Tomografía computarizada y resonancia magnética cardiacas: la exploración de tomografía cardiaca puede proporcionar cálculos del área valvular mitral, mediante planimetría después de la reconstrucción multiplanar. La resonancia magnética cardiaca también permite el cálculo del área de la válvula estenosada, por planimetría o continuidad, con una coincidencia más cercana de los valores ecocardiográficos que la tomografía. Estas técnicas tomográficas también pueden proporcionar información sobre la cavidad de la aurícula izquierda y sobre trombos en la orejuela.
- Cateterismo cardiaco: es necesario el cateterismo cardiaco para el diagnóstico, cuando la ecocardiografía no es diagnóstica o los resultados discrepan frente a los signos clínicos. No se recomienda el cateterismo cardiaco como técnica

de diagnóstico habitual para la evaluación de la estenosis mitral.

Escala de Wilkins

La escala consta de cuatro componentes sumados, para proporcionar una puntuación general favorable (baja) o desfavorable (alta) de la valvuloplastia (tabla 9.4), la escala de Wilkins sigue prediciendo el resultado a largo plazo después de la valvuloplastia mitral con balón.

Existen otros score (Padial y Cornier); cuando las imágenes transtorácicas no son óptimas, la ecocardiografía transesofágica es adecuada. También es necesaria para excluir un trombo en la orejuela izquierda.

Tabla 9.4. Score de Wilkins

Grado	Movilidad	Engrosamiento subvalvular	Engrosamiento	Calcificación
1	Válvula muy móvil con restricción solo en las puntas de las valvas	Engrosamiento mínimo justo por debajo de las valvas mitrales	Valvas de grosor casi normal (4-5 mm)	Una única área de brillo aumentado
2	Las partes media y basal de las valvas tienen una movilidad normal	Engrosamiento de las estructuras cordales que se extiende hasta una tercera parte de la longitud cordal	Valvas normales en el centro, engrosamiento considerable de los márgenes (5-8 mm)	Áreas dispersas de brillo confinadas a los márgenes de las valvas
3	La valva sigue moviéndose hacia adelante en diástole, sobre todo desde la base	Engrosamiento que se extiende hasta el tercio distal de las cuerdas	Engrosamiento que se extiende por toda la valva (5-8 mm)	Brillo que se extiende hasta la parte central de las valvas
4	Movimiento anterógrado de las valvas inexistente o mínimo en diástole	Engrosamiento extenso y acortamiento de todas las estructuras cordales que se extiende hasta los músculos papilares	Engrosamiento considerable de todo el tejido de las valvas (>8-10 mm)	Brillo extenso en gran parte del tejido de las valvas

Interpretación: 0: normal, 1-8: buenos resultados, 8-10: intermedio, +10: mayor riesgo de insuficiencia mitral residual y restenosis precoz.

La prueba de esfuerzo está indicada para pacientes sin síntomas o con síntomas ambiguos o discordantes con la gravedad de la estenosis mitral. La ecocardiografía de esfuerzo puede proporcionar información adicional objetiva, ya que permite evaluar los cambios en el gradiente mitral y en la presión arterial pulmonar.

Diagnóstico diferencial

La mayoría de los soplos diastólicos apicales tienen otras causas. En pacientes de edad avanzada, el retumbo diastólico apical es más probable que sea causado por la calcificación del anillo mitral. En la insuficiencia mitral grave –de hecho, en cualquier afección en la que se incremente el flujo a través de una válvula mitral no estenosada (por ejemplo, una comunicación interventricular)– también puede haber un soplo diastólico breve después de un tercer ruido. El mixoma de aurícula izquierda puede producir hallazgos auscultatorios similares a los de la valvulopatía reumática.

En algunos pacientes con miocardiopatía hipertrófica también puede haber un retumbo diastólico causado por el flujo diastólico temprano hacia el ventrículo izquierdo hipertrófico y no distensible.

Tratamiento

Normalmente la estenosis mitral no tiene consecuencias clínicas en reposo cuando el área valvular es mayor a 1,5 cm^2. En estos casos se recomienda controles médicos anuales y hacer un ecocardiograma cada 3-5 años si es leve o cada 1-2 años si es moderada.

El tratamiento médico de la estenosis mitral se dirige principalmente hacia:

- La prevención de la fiebre reumática recidivante.
- La prevención y el tratamiento de cada una de las complicaciones.
- El control de la progresión de la enfermedad para permitir la intervención en el momento óptimo:
  - Profilaxis con penicilina para las infecciones por estreptococos-hemolíticos para prevenir la fiebre reumática recidivante.
  - Ya no se recomienda la profilaxis para la endocarditis infecciosa.
  - La anemia y las infecciones deben tratarse de manera rápida en pacientes con cardiopatía valvular.
  - Sin embargo, deben considerarse los hemocultivos siempre antes del inicio de la antibioterapia, ya que la presentación de endocarditis a menudo se confunde con una infección no cardiaca.

El tratamiento con diuréticos, β-bloqueadores, digitálicos o bloqueadores de los canales del calcio que regulan la frecuencia cardiaca puede mejorar los síntomas temporalmente. La anticoagulación, con un cociente internacional normalizado (INR) entre 2-3, está indicada para pacientes con fibrilación auricular de nueva aparición o paroxística.

En pacientes en ritmo sinusal, la anticoagulación oral está indicada si hay antecedentes de embolia sistémica o cuando se localicen trombos en la aurícula, concentración densa y espontánea de contraste o dilatación de la aurícula izquierda (diámetro en modo M >50 mm, o volumen de la aurícula izquierda >60 mL/m^2; recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C). Los pacientes con estenosis mitral grave y fibrilación auricular persistente deben recibir tratamiento mantenido con antagonistas de la vitamina K y evitar el uso de nuevos anticoagulantes orales.

Valvulotomía mitral percutánea con balón

Esta técnica percutánea consiste en hacer avanzar un catéter de flotación con un balón pequeño a través del tabique interauricular (después de la punción transeptal), ampliar la abertura, avanzar un balón amplio (23-25 mm) en forma de reloj de arena (de Inoue) e inflarlo dentro del orificio.

La valvulotomía mitral con balón percutánea es el procedimiento de elección para el tratamiento; la intervención quirúrgica ahora está reservada para los pacientes que necesitan intervención y no son candidatos a un procedimiento percutáneo.

Esta se recomienda para:

- Pacientes sintomáticos con estenosis mitral moderada a grave y con una morfología valvular favorable, insuficiencia mitral nula o leve y sin evidencia de trombo en la aurícula. Incluso los síntomas leves, como una disminución sutil en la tolerancia al esfuerzo, son una indicación de intervención quirúrgica porque esta alivia los síntomas y mejora los resultados a largo plazo con un riesgo bajo.
- Pacientes asintomáticos con estenosis mitral muy grave, con una anatomía valvular favorable o cuando la obstrucción de la válvula mitral ha provocado fibrilación auricular.
- Pacientes sintomáticos en quienes la intervención quirúrgica conlleva un alto riesgo de episodios o desenlaces adversos, incluso cuando la morfología valvular no es ideal, como en pacientes con reestenosis después de una valvulotomía previa o comisurotomía quirúrgica previa que no son candidatos adecuados a la intervención quirúrgica debido al riesgo.
- Además, puede tomarse en consideración para pacientes con estenosis mitral leve, en quienes los síntomas no pueden explicarse por otras causas y que presentan hipertensión pulmonar durante el esfuerzo.

Valvulotomía quirúrgica

Están disponibles tres abordajes quirúrgicos para el tratamiento de la estenosis mitral reumática:

- Valvulotomía mitral cerrada (VMC), utilizando un abordaje transauricular o transventricular.
- Valvuloplastia abierta (valvuloplastia realizada bajo visión directa con la ayuda de circulación extracorpórea), que se puede combinar con otras técnicas de reparación, como con la resección o el aumento de la valva, intervenciones cordales y anuloplastia cuando está presente la insuficiencia mitral.
- Reemplazo de la válvula mitral.

La intervención quirúrgica está indicada para pacientes con síntomas graves y síntomas relevantes (clase III o IV de la New York Heart Association) cuando la valvulotomía no está disponible, o está contraindicada a causa de la persistencia de trombos en la aurícula izquierda o por insuficiencia mitral de moderada a grave, o cuando la válvula está calcificada y el riesgo quirúrgico es aceptable. El abordaje quirúrgico de elección es la reparación valvular siempre que sea posible (tabla 9.5).

Tabla 9.5. Abordajes de alivio mecánico de la estenosis mitral

Abordaje	Ventajas	Desventajas
Valvulotomía quirúrgica cerrada	Barata; relativamente simple; buenos resultados hemodinámicos en pacientes seleccionados; buen desenlace a largo plazo	Ausencia de visualización directa de la válvula; solo realizable en válvulas no calcificadas, flexibles; contraindicada con IMi de grado mayor de 2+; intervención quirúrgica con anestesia general
Valvulotomía quirúrgica abierta	La visualización de la válvula permite la valvulotomía dirigida; es realizable la anuloplastia de la IMi simultánea	Mejores resultados en válvulas no calcificadas, flexibles; intervención quirúrgica con anestesia general
Recambio valvular	Realizable en todos los pacientes independientemente de la extensión de la calcificación valvular o de la gravedad de la IMi	Intervención quirúrgica con anestesia general; efecto de pérdida de la continuidad del músculo anulopapilar sobre la función del VI; válvula protésica; anticoagulación crónica
Valvulotomía mitral con balón	Abordaje percutáneo; anestesia local; buenos resultados hemodinámicos en pacientes seleccionados; buen desenlace a largo plazo	Ausencia de visualización directa de la válvula; solo realizable en válvulas no calcificadas, flexibles; contraindicada en IMi de grado mayor de 2+

Leyenda: IMi: estadios de la insuficiencia mitral, VI: ventrílocuo izquierdo.

Insuficiencia mitral

La insuficiencia mitral es la segunda indicación para cirugía valvular más frecuente en Europa. El aparato de la válvula mitral comprende las valvas mitrales, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares y el anillo mitral. Las anomalías de estas estructuras causan coartación incompleta de las valvas de la válvula mitral, provocando insuficiencia mitral.

Clasificación

Para fines clínicos, la insuficiencia mitral se clasifica como:

- Insuficiencia mitral primaria (orgánica o degenerativa), causada por una enfermedad intrínseca de las valvas mitrales.
- Insuficiencia mitral secundaria (o funcional), causada por enfermedades del ventrículo izquierdo y del anillo mitral. La insuficiencia mitral isquémica es un subconjunto de la insuficiencia mitral secundaria causada por la disfunción ventricular regional tras un infarto del miocardio previo.
- Aguda o crónica, según el tipo de anomalía del movimiento de las valvas propuesto por Carpentier (fig. 9.3), ya que estos mecanismos también señalan estrategias para la corrección quirúrgica.

Disfunción	Vista ventricular	Vista auricular	Trastorno etiológico
Tipo I Movimiento de la valva normal			Miocardiopatía isquémica Miocardiopatía dilatada Endocarditis Trastorno congénito
Tipo II Movimiento de la valva aumentado (prolapso de la valva)			Enfermedad degenerativa Deficiencia fibroeláslica Síndrome de Martan Forma frustrada de Barlow Enfermedad de Barlow Endocarditis Enfermedad reumática Traumatismo Miocardiopatia isquémica Síndrome de Ehters-Danlos
Tipo III A Movimiento de la valva restringido (apertura restringida)			Enfermedad reumática Síndrome carcinolde Radiación Lupus eritematoso Consumo de ergotamina Síndrome hipereosinófilo Mucopolisacaridosis
Tipo III B Movimiento de la valva restringido (cierre restringido)			Miocardiopatía isquémica Miocardiopatía dilatada

Fig. 9.3. Clasificación de Carpentier.

Etiología

Las principales causas de insuficiencia mitral son la degeneración mixomatosa (prolapso de la válvula mitral y rotura de las cuerdas mitrales), enfermedad reumática cardiaca, endocarditis infecciosa, miocardiopatía hipertrófica, calcificación del anillo, miocardiopatía dilatada y cardiopatía isquémica. Causas menos comunes de insuficiencia mitral son enfermedades vasculares del colágeno, traumatismos, síndrome hipereosinófilo, carcinoide y exposición a ciertos medicamentos.

Las causas agudas son:

- Problemas del anillo mitral:
  - Endocarditis infecciosa.
  - Trauma (cirugía valvular).
- Problemas con las valvas:
  - Endocarditis infecciosa (perforación o interferencia del cierre valvular por perforación).

  - Trauma (durante valvulotomía mitral).
  - Tumores (mixoma atrial).
  - Degeneración mixomatosa.
  - Lupus eritematoso sistémico (lesión de Libman-Sacks).
- Ruptura de cuerdas tendinosas:
  - Idiopática.
  - Degeneración mixomatosa (prolapso, Marfan, Ehlers-Danlos).
  - Endocarditis infecciosa.
  - Fiebre reumática aguda.
  - Trauma.
- Enfermedad músculo papilar:
  - Enfermedad coronaria.
  - Insuficiencia cardiaca aguda y grave.
  - Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, amiloidosis).
  - Trauma.
- Trastornos primarios de la prótesis valvular mitral:
  - Perforación (endocarditis).
  - Degeneración.
  - Fallo mecánico.
  - Disco móvil en prótesis mecánica.

Las causas crónicas son:

- Inflamatorias:
  - Enfermedad reumática: expresa la insuficiencia mitral (IM) con síntomas después de los 20 años del episodio inicial.
  - Lupus eritematoso sistémico.
  - Esclerodermia.
- Degenerativas:
  - Degeneración mixomatosa de las valvas.
  - Síndrome de Marfan.
  - Síndrome de Ehlers-Danlos.
  - Calcificación anillo valvular: hipertensión arterial, estenosis aórtica, diabetes, Marfan, Hurler, insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario.
- Endocarditis infecciosa.
- Estructural:
  - Ruptura de cuerda tendinosa (espontánea o secundaria a infarto del miocardio agudo, trauma, prolapso mitral, endocarditis).
  - Ruptura o disfunción de músculo papilar: isquemia transitoria (insuficiencia mitral transitoria) isquemia severa y prolongada (insuficiencia mitral crónica), cicatrización patológica, anorexígenos, dilatación del ventrículo izquierdo, infiltración (abscesos, granulomas, neoplasias, amiloidosis, sarcoidosis), mal posición.
  - Dilatación del anillo de la válvula mitral.
  - Cardiomiopatía hipertrófica.
- Congénita:
  - Hendiduras o perforaciones de la válvula mitral.
  - Válvula mitral en paracaídas asociada a fibroelastosis subendocárdica, transposición de los grandes vasos y origen anómalo de arteria coronaria izquierda.

Es fundamental diferenciar la insuficiencia mitral primaria de la secundaria, especialmente a la hora de valorar la indicación de una intervención quirúrgica o percutánea.

Fisiopatología

La fisiopatología de la regurgitación mitral puede ser dividida en las fases de aguda y crónica.

Insuficiencia mitral aguda

En la insuficiencia mitral aguda el flujo regurgitante se dirige a una aurícula izquierda poco preparada para hacer frente a este incremento súbito del volumen. En consecuencia, se produce rápido un aumento de la presión que se transmite de forma retrógrada al capilar pulmonar, dando lugar a congestión severa; si las presiones pulmonares son suficientemente elevadas, aparecen signos de fracaso del ventrículo derecho.

Como la aurícula presenta una baja impedancia con respecto al circuito sistémico, se produce una reducción de la poscarga ventricular, con disminución de la tensión parietal, incremento del acortamiento y mejora de los parámetros de eyección ventricular.

Debido al aumento del flujo durante la diástole, se incrementa el volumen telediastólico y el volumen de eyección (buena parte del cual es regurgitante).

Así pues, si no está comprometida la función del ventrículo por una causa subyacente, como isquemia miocárdica o infarto, existe de hecho una mejoría en la eficiencia del bombeo, acentuada por el estado hiperadrenérgico existente. Aun así, estos mecanismos de compensación son insuficientes y, en los casos graves, hay mala tolerancia hemodinámica con una mezcla de congestión pulmonar severa e hipoperfusión periférica.

Insuficiencia mitral crónica

En la insuficiencia mitral crónica, la fracción regurgitante del volumen del latido determina el grado de crecimiento de la aurícula izquierda y ventrículo izquierdo. La dilatación ventricular se acompaña de un aumento del grosor de la pared y de hipertrofia, que ayudan a mantener la función mecánica (hipertrofia excéntrica compensadora).

También la aurícula se adapta al volumen regurgitante, dilatándose y aumentando su distensibilidad, lo que le permite tolerar un incremento del volumen sin apenas aumento de la presión; es por lo que en esta fase inicial apenas hay síntomas de congestión pulmonar.

La insuficiencia mitral proporciona una vía de baja impedancia para la eyección ventricular izquierda; esto hace que disminuya su volumen telesistólico y el estrés parietal, manteniéndose los índices de función sistólica dentro de la normalidad o incluso algo aumentados. Esta normalidad de los índices eyectivos puede enmascarar la incipiente disfunción sistólica. Sin embargo, tras unos años de sobrecarga, los mecanismos compensatorios se agotan y, con el incremento de la disfunción contráctil, aumenta el volumen telesistólico y suben las presiones de llenado; como consecuencia, aumenta la congestión pulmonar y aparece disnea, pese a que la fracción de eyección se mantenga en cifras aceptables.

Diagnóstico

El diagnóstico de la insuficiencia mitral se realiza mediante el método clínico, el examen físico y los estudios complementarios.

Cuadro clínico

La naturaleza y la gravedad de los síntomas en pacientes con insuficiencia mitral crónica dependen de una combinación de factores interrelacionados, como la gravedad de la insuficiencia mitral; la velocidad de progresión; el valor de las presiones de la aurícula izquierda, venosa pulmonar y arterial pulmonar; la presencia de taquicardias auriculares paroxísticas o crónicas; y de la presencia de enfermedad valvular, miocárdica o coronaria asociada. Además, puede haber síntomas relacionados con la causa patógena subyacente de la insuficiencia mitral (endocarditis, síndrome de Marfan). Muchos pacientes con insuficiencia mitral grave permanecen completamente asintomáticos:

- El tiempo entre el ataque de fiebre reumática y la aparición de síntomas es de dos décadas.
- La hemoptisis, edema agudo del pulmón y la embolización periférica es menos frecuente que en la estenosis mitral.
- El desarrollo de fibrilación auricular afecta negativamente a la evolución, pero tal vez no tan drásticamente como en la estenosis mitral.
- Desmayos crónicos y fatigas debido a disminución del gasto cardiaco.
- En pacientes con hipertensión pulmonar puede haber síntomas de insuficiencia cardiaca derecha.
- Angina de pecho es raro a menos que exista enfermedad coronaria concomitante.
- Pulso parvus, pulso céler con volumen normal o disminuido si hay bajo gasto.
- Latido de la punta hiperdinámico.
- Latido sistólico en región paraesternal debido a aurícula izquierda crecida, la cual puede confundirse con crecimiento de ventrículo derecho.

Los síntomas que se detectan con la auscultación:

- Primer ruido: usualmente disminuido.
- Segundo ruido: desdoblado debido a la corta eyección del ventrículo izquierdo.
- Tercer ruido: por el incremento del flujo a través de la mitral en la fase de llenado rápido.
- Soplo holosistólico.

- En algunos pacientes (dilatación del ventrículo izquierdo, infarto agudo de miocardio, obesidad, deformidad del tórax o prótesis) el soplo no se oye, lo que se llama insuficiencia mitral silente.
- Soplo con reforzamiento telesistólico: en la insuficiencia mitral ligera por disfunción del musculo papilar o por prolapso.

Exámenes complementarios

Para realizar las pruebas de diagnóstico es fundamental tener en cuenta el cuadro clínico y la ecocardiografía:

- Electrocardiograma:
  - Crecimiento aurícula izquierda.
  - Fibrilación auricular.
  - Hipertrofia ventricular izquierda.
- Radiografía de tórax:
  - Cardiomegalia.
  - Líneas B de Kerley por edema intersticial en insuficiencia mitral aguda o progresiva. En general, los cambios en los campos pulmonares son menos frecuentes que en estenosis mitral. En doble lesión mitral existe crecimiento de aurícula y ventrículo izquierdo, difícil decidir la lesión predominante. La estenosis mitral predominante es sugerida por cardiomegalia ligera, principalmente del borde cardiaco derecho con cambios significativos en los campos pulmonares. La insuficiencia mitral predominante es sugerida por gran cardiomegalia, con pocos cambios pulmonares y dilatación aneurismática de aurícula izquierda.
  - Calcificación del anillo mitral (mejor en lateral).
- Ecocardiograma: la ecocardiografía es la prueba más importante para evaluar la gravedad y el mecanismo de la insuficiencia mitral, sus consecuencias para el ventrículo izquierdo (función y remodelado), la circulación de la aurícula izquierda y pulmonar, así como la posibilidad de reparación. La cuantificación debe ser integral e incluir parámetros cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos (tabla 9.6). La ecocardiografía tridimensional está asumiendo una función central en la evaluación de la insuficiencia mitral, con los volúmenes de ventricular izquierda habitualmente disponibles y la representación superficial de la válvula que muestra directamente la patología.
  El ecotransesofágico es útil cuando las imágenes de ecotranstorácico no son óptimas. También para determinar si es factible la reparación o puesta de clips en la válvula mitral o si es necesario el reemplazo válvula mitral. La ecocardiografía de esfuerzo puede ser extremadamente útil para determinar la gravedad de la insuficiencia mitral y las anomalías hemodinámicas durante el esfuerzo.
  Este es un objetivo útil para la evaluación de los síntomas en pacientes que parecen tener solo insuficiencia mitral leve en reposo y, de forma alternativa, para determinar el estado funcional y los cambios enérgicos de la hemodinámica en pacientes que, por otro lado, parecen estables y asintomáticos.

Tabla 9.6. Clasificación de la insuficiencia mitral según hallazgos ecocardiográficos

	Leve	**Moderada**	**Severa**
Parámetro estructural: - Talla de AI	Normal	Normal o dilatada	Usualmente dilatada
- Talla del VI	Normal	Normal o dilatada	Usualmente dilatada
Valvas o aparato de Soporte	Normal o anormal	Normal o anormal	Anormal Flail, rotura de músculo papilar
Parámetros Doppler: área del jet por Doppler color	Pequeña, jet central (usualmente <4 cm^2 o <20% del área de AI)	Variable (4-9 cm^2)	Gran jet central (usualmente >10 cm^2 o >40 % del área de AI)

Tabla 9.6. (cont.)

	Leve	Moderada	Severa
Flujo de llenado mitral	Domina la onda A	Variable	Domina la onda E (usualmente 1,2 m/s)
Densidad del jet por DC	Incompleta	Densa	Densa
Contorno del jet por DC	Parabólico	Usualmente parabólico	Pico temprano-triangular
Flujo de venas pulmonares	Sistólico dominante	Sistólico	Flujo revertido sistólico
Parámetros cuantitativos:		0,3-0,69	≥0,7
Anchura de VC (cm) Vol.		30-44	≥60
Regurgitante (mL/L)	<0,3	45-59	≥50
FR (%)	<30	30-39	≥0,40
A ERO (cm^2)	<30	40-49	
	<0,20	0,20-0,29	
		0,30-0,39	

Leyenda: AI: aurícula izquierda, VI: ventrículo izquierdo, DC: Doppler en color.

Diagnóstico diferencial y exámenes complementarios

El diagnóstico diferencial se hará según el síntoma fundamental que refiera el paciente:

- Comunicación interventricular: el soplo holosistólico suele ser más intenso en el borde esternal y a menudo va acompañado de un frémito en la zona paraesternal.
- Insuficiencia tricuspídea: el soplo se capta mejor a lo largo del borde esternal izquierdo, pero es más suave, con aumento durante la inspiración. Se observa una onda "v" prominente y un descenso "y" en el pulso venoso yugular.
- Cuando las cuerdas tendinosas que van a la valva posterior de la válvula mitral se rompen, el chorro regurgitado a menudo se dirige hacia delante, de modo que incide sobre el tabique auricular adyacente a la raíz aórtica y causa un soplo sistólico prominente en la base del corazón, que puede confundirse con el de la estenosis aórtica. Por otro lado, cuando las cuerdas tendinosas que van a la valva anterior se rompen, el chorro generalmente se dirige hacia la pared posterior de la aurícula izquierda, mientras el soplo se irradia hacia la axila y puede transmitirse hacia la columna vertebral o, incluso, hacia la parte superior de la cabeza.
- Los pacientes con enfermedad reumática de la válvula mitral presentan un espectro de anomalías, que van desde la estenosis mitral pura hasta la insuficiencia mitral pura.
- Hipertensión pulmonar: este soplo a veces se puede escuchar en la punta cuando el ventrículo derecho está muy dilatado y, por tanto, puede confundirse con el soplo de la insuficiencia mitral.

Para realizar las pruebas de diagnóstico es fundamental tener en cuenta:

- Resonancia magnética cardiaca: proporciona mediciones precisas del flujo de regurgitación que se correlacionan bien con las del Doppler cuantitativo. Ofrece un enfoque prometedor para una evaluación más precisa de la gravedad de la insuficiencia y su impacto en el tamaño de la cámara.
- Tomografía computarizada cardiaca: puede proporcionar información estructural útil sobre la válvula mitral insuficiente, con un valor especial para el cálculo de las dimensiones del anillo mitral y la cuantificación del grado de calcificación anular.

- Angiografía ventricular izquierda: dada la disponibilidad de ecocardiografía y la resonancia, hay pocas razones para realizar la ventriculografía izquierda para describir la insuficiencia mitral.

Tratamiento

La función de la farmacoterapia para la insuficiencia mitral sigue siendo otro tema de incertidumbre y debate. Se ha demostrado que la administración aguda de nitroprusiato, nifedipino e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina a pacientes con síntomas graves altera favorablemente la hemodinámica en algunos estudios, pero estos efectos pueden no corresponderse con los de pacientes asintomáticos con función sistólica conservada.

En la actualidad, faltan datos convincentes sobre si el tratamiento vasodilatador afecta favorablemente a los volúmenes o la función sistólica del ventrículo izquierdo en ausencia de síntomas o hipertensión. Las directrices actuales no recomiendan el uso de estos fármacos como tratamiento crónico de la insuficiencia mitral degenerativa primaria.

Los datos de estudios retrospectivos y un pequeño ensayo prospectivo indican que los β-bloqueantes pueden retrasar la progresión de la disfunción del ventricular y mejorar los desenlaces de los pacientes. Sin embargo, en ausencia de ensayos clínicos definitivos, este tratamiento no se recomienda actualmente.

Una excepción serían los pacientes con insuficiencia mitral crónica grave, con síntomas o disfunción del ventrículo izquierdo (o ambos) que no son candidatos al tratamiento quirúrgico o percutáneo debido a la edad o a otras enfermedades coexistentes o factores contribuyentes. Estos pacientes deben recibir un tratamiento estándar e intensivo para la insuficiencia cardiaca con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y β-bloqueantes.

Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia mitral primaria

El tratamiento quirúrgico debe plantearse para pacientes con discapacidad funcional y para pacientes sin síntomas o solo con síntomas leves pero con deterioro progresivo de la función del ventrículo izquierdo o aumento progresivo de las dimensiones ventricular, documentado en estudios no invasivos. Sin tratamiento quirúrgico, el pronóstico de los pacientes con insuficiencia mitral e insuficiencia cardiaca es malo, por lo que la reparación de la válvula mitral o su reemplazo están indicados en pacientes sintomáticos.

Reparación percutánea de la válvula mitral

En el año 2013, la U.S. Food and Drug Administration aprobó el sistema MitraClip para la reparación percutánea de la válvula mitral en pacientes con insuficiencia mitral orgánica y un riesgo que contraindica la cirugía a corazón abierto. Posteriormente recibió una indicación de clase IIB en las directrices sobre válvulas del año 2014 y actualmente se ha utilizado en más de 30 000 pacientes.

Reparación de la válvula mitral transcatéter

Existe un interés creciente en el desarrollo de abordajes percutáneos para la reparación de la válvula mitral utilizando la técnica borde a borde o el abordaje del seno coronario para la anuloplastia mitral percutánea.

Tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral aguda

La experiencia es limitada con los abordajes percutáneos para la insuficiencia mitral aguda, aunque los primeros informes respaldan el uso selectivo del MitraClip en insuficiencia mitral posinfarto e incluso por endocarditis, una vez que la infección ha sido eliminada (tabla 9.7).

Tabla 9.7. Estadios de la insuficiencia mitral primaria crónica

Estadio	Definición	Anatomía valvular	Hemodinámica valvular	Consecuencias hemodinámicas	Síntomas
A	Riesgo de IMi	PVM ligero con coaptación normal; engrosamiento valvular ligero y restricción de la valva	Ausencia de chorro de IMi o área de pequeño chorro central <20 % AI en Doppler; pequeña vena contracta <0,3 cm	Ninguna	Ninguno
B	IMi progresiva	PVM grave con coaptación normal; cambios valvulares reumáticos con restricción de las valvas y pérdida de coaptación central; EI previa	Chorro central de IMi 20-40 % AI o chorro excéntrico de IMi sistólica tardía; vena contracta <0,7 cm; VolR <60 mL; FR <50 %; ORE <0,4 cm^2; grado angiográfico 1-2+	Dilatación ligera de la AI; ausencia de dilatación del VI; presión pulmonar normal	Ninguno
C	IMi asintomática grave	PVM grave con pérdida de coaptación o temblor de la valva; cambios reumáticos con restricción de las valvas y pérdida de coaptación central; EI engrosamiento de las valvas con enfermedad cardiaca inducida por radioterapia	Chorro central de IMi >40 % AI o chorro excéntrico holosistólico; vena contracta ≥0,7 cm; VolR ≥60 mL; FR ≥50 %; ORE ≥0,4 cm^2; grado angiográfico 3-4+	Dilatación de la AI moderada o grave; dilatación del VI; la hipertensión pulmonar puede estar presente en reposo o con el esfuerzo; C1: FEVI >60 % y VTSVI <40 mm; C2: FEVI ≤60 % y VTSVI ≥40 mm	Ninguno
D	IMi sintomática grave	PVM grave con pérdida de coaptación o temblor de la valva; cambios reumáticos de la válvula con restricción de las valvas y pérdida de la coaptación central; EI previa; engrosamiento de las valvas con enfermedad cardiaca inducida por radioterapia	Chorro central de IMi >40 % AI o chorro de IMi excéntrico holosistólico; vena contracta ≥0,7 cm; VolR ≥60 mL; FR ≥50 %; ORE ≥0,4 cm^2; grado angiográfico 3-4+	Dilatación de la AI moderada o grave; dilatación del VI; hipertensión pulmonar	Tolerancia al esfuerzo disminuida; disnea de esfuerzo

Leyenda: IMi: insuficiencia mitral, ORE: orificio regurgitante, PVM: prolapso de válvula mitral, AI: aurícula izquierda, EI: endocarditis infecciosa, FR: frecuencia de recepción del sonido, VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Estenosis tricuspídea

La estenosis tricuspídea suele aparecer combinada con insuficiencia tricuspídea y en la mayoría de los casos es de origen reumático. Por ello, prácticamente siempre se relaciona con lesiones de válvulas izquierdas, particularmente con estenosis mitral, que suele dominar la presentación clínica. Es raro que se produzca por otras causas, como valvulopatías congénitas o inducidas por fármacos, enfermedad de Whipple, endocarditis o tumores grandes en la aurícula derecha.

La enfermedad orgánica de la válvula tricuspídea es más frecuente en la India, Pakistán y otras naciones en vías de desarrollo cercanas al ecuador terrestre, que en América del Norte o Europa occidental.

Etiología

La causa más frecuente de la estenosis tricuspídea es de tipo reumático, casi siempre. Otras son poco comunes, entre ellas:

- Atresia tricuspídea congénita.
- Tumores de la aurícula derecha.
- Síndrome carcinoide.
- Fibrosis endomiocárdica, tumores extracardiacos.

La mayoría de los casos de enfermedades reumatoideas se presenta como insuficiencia tricuspídea. La estenosis tricuspídea reumática es poco común y casi nunca se presenta sola. En pacientes con estenosis tricuspídea también se afecta la válvula aórtica provocando estenosis trivalvular. La calcificación es rara; pero más frecuente en hombres.

Fisiopatología

La expresión hemodinámica de la estenosis tricuspídea es el gradiente diastólico entre aurícula derecha/ventrículo derecho. Este aumenta con el ejercicio y la inspiración y disminuye con la expiración. Solo la pequeña elevación del gradiente diastólico por encima de 5 mm Hg es suficiente para provocar congestión venosa sistémica.

El gasto cardiaco en reposo está marcadamente disminuido y cae aún más durante el ejercicio.

Diagnóstico

El diagnóstico de la estenosis tricuspídea se realiza mediante el método clínico, el examen físico y los estudios complementarios.

Cuadro clínico

La disminución del gasto cardiaco causa fatiga, existe hepatomegalia, ascitis y anasarca. La severidad de estos síntomas, por aumento de la presión venosa sistémica, no está relacionada con el grado de edema. Algunos pacientes se quejan de sensación de aleteo en el cuello por ondas A gigantes. A pesar de la coexistencia de estenosis mitral no hay hemoptisis ni disnea paroxística, ya que disminuye la sangre que llega al árbol pulmonar.

Examen físico

Para el examen físico se realiza lo siguiente:

- Inspección:
  - Onda A alta, brusca en pulso venoso yugular que se puede confundir con latido arterial con ritmo sinusal.
  - Onda y lenta por ausencia de llenado rápido ventricular.
- Palpación:
  - Pulsación hepática presistólica.
  - Latido de la aurícula derecha en borde esternal derecho.
  - Thrill diastólico en borde esternal izquierdo bajo, más prominente en inspiración.
- Auscultación:
  - Chasquido de apertura tricuspídea.
  - Soplo diastólico en cuarto espacio intercostal izquierdo. Es suave, alto tono y más corto que el soplo de estenosis mitral.
  - Soplo presistólico en crescendo-decrescendo que termina antes del primer ruido.
  - El soplo y el chasquido se agrandan con maniobras que aumentan el flujo transtricuspídeo (inspiración, decúbito lateral derecho,

nitrito de amilo, ejercicio). Se reducen con la espiración y maniobra Valsalva.

Exámenes complementarios

Para un estudio complementario, se indican los siguientes exámenes diagnósticos:

- Electrocardiograma:
  - En ritmo sinusal crecimiento de aurícula derecha, P pulmonares en DII, DIII, derivación del electrocardiograma, depresión del PR, amplitud P en DII y V1 >0,25 mv.
  - Crecimiento biauricular, si hay estenosis mitral.
  - La dilatación de la aurícula derecha puede rotar el tabique interventricular y afectar la morfología del QRS (disminuido QRS en V1 y aumentado QRS en V2).
- Radiografía:
  - Cardiomegalia.
  - Dilatación de vena cava superior y ácigos sin dilatación de la arteria pulmonar.
  - Angiografía: válvulas con disminución de movilidad, engrosadas y aurícula derecha engrosada.
- Ecocardiograma: la ecocardiografía es la técnica que aporta la información más útil. La estenosis tricuspídea suele estar enmascarada y requiere una evaluación meticulosa. Es importante evaluar la anatomía valvular y el aparato subvalvular mediante ecocardiografía para determinar la posibilidad de reparación de la válvula. Los cambios ecocardiográficos de la válvula tricúspide en la estenosis tricuspídea reumática se parecen a los encontrados en la válvula mitral en la estenosis mitral reumática. La ecocardiografía bidimensional muestra típicamente un abombamiento diastólico de las valvas, engrosamiento y limitación del movimiento de las otras valvas, menor separación de las puntas de las valvas y reducción del diámetro del orificio tricuspídeo. La estenosis tricuspídea grave se caracteriza por un área valvular de 1 cm^2 o menos, medida mediante la ecuación de continuidad. La semivida de presión suele superar 190 ms, mientras que la aurícula derecha y la vena cava inferior se encuentran dilatadas. El gradiente medio de presión a través de la válvula tricúspide varía con la frecuencia cardiaca, pero un gradiente medio de 5 mm Hg o superior se considera compatible con una estenosis tricuspídea importante.
- El cateterismo cardiaco ha dejado de utilizarse para evaluar la gravedad de la estenosis tricuspídea.

Tratamiento

Aunque el abordaje fundamental para el tratamiento de la estenosis tricuspídea grave es el quirúrgico, la restricción intensiva de sodio y los diuréticos pueden reducir los síntomas causados por la acumulación de un exceso de agua y sal. En presencia de insuficiencia cardiaca, los diuréticos son útiles, pero tienen poca eficacia a largo plazo.

Cuando existe una fibrilación auricular, es necesario controlar la frecuencia ventricular para mejorar el llenado diastólico.

El tratamiento quirúrgico debería realizarse durante la reparación o el reemplazo de la válvula mitral en los pacientes con estenosis tricúspide, cuyo gradiente medio de presión diastólica supere 5 mm Hg y que tengan un orificio tricuspídeo inferior a unos 2 cm^2. En ocasiones, la decisión final sobre el tratamiento quirúrgico se toma en el propio quirófano.

Dado que la estenosis tricúspide casi siempre va acompañada de cierto grado de insuficiencia tricuspídea; la valvulotomía, mediante fractura digital simple, puede no conseguir una mejoría hemodinámica significativa y puede limitarse a cambiar una insuficiencia tricuspídea grave por una estenosis tricúspide. Sin embargo, la valvulotomía o comisurotomía abierta en la que la válvula tricúspide estenótica se convierte en una válvula bicúspide a nivel funcional puede mejorar al paciente, aunque en ocasiones se precisa también una anuloplastia si existe dilatación anular. Se prefiere una bioprótesis grande antes que una mecánica en la tricuspídea por el alto riesgo de trombosis de esta última y la mayor durabilidad de la bioprótesis tricuspídea en comparación con la mitral o aórtica. La valvuloplastia con balón de la tricúspide es posible, pero

muestra una eficacia limitada y puede ocasionar una insuficiencia tricuspídea significativa; se podría plantear en los escasos pacientes que no sufren una insuficiencia tricuspídea, pero la carencia de datos de pronóstico a largo plazo aconseja realizar mejor un tratamiento quirúrgico.

Insuficiencia tricuspídea

La insuficiencia tricuspídea es una entidad frecuente en la práctica clínica, sobre todo asociado a otras valvulopatías izquierdas o en pacientes con miocardiopatías. A pesar de ello existen muy pocos datos en la literatura en cuanto a su historia natural, pronóstico y su correcto tratamiento. En más del 70 % de la población adulta se documenta una ligera regurgitación tricuspídea que se considera normal o fisiológica.

Etiología

La causa más frecuente de la insuficiencia tricuspídea no es una afectación intrínseca de la propia válvula (es decir, una insuficiencia tricuspídea primaria), sino la dilatación del ventrículo derecho y del anillo tricuspídeo, que producen una insuficiencia tricuspídea secundaria (funcional).

Cualquier entidad que provoque insuficiencia del ventrículo derecho puede originar insuficiencia tricuspídea funcional, la más frecuente es por dilatación del ventrículo derecho y del anillo tricuspídeo secundario a:

- Estenosis valvular mitral.
- Infarto agudo de miocardio del ventrículo derecho.
- Enfermedad congénita (estenosis pulmonar, hipertensión arterial secundaria a síndrome de Eisenmenger).
- Hipertensión pulmonar.

Otras causas que afectan a la válvula directamente (insuficiencia tricuspídea orgánica):

- Anomalía de Ebstein.
- Fiebre reumática, fibrosis de valvas y cuerdas. Puede tener estenosis tricuspídea e insuficiencia tricuspídea.
- Síndrome carcinoide: depósitos focales o difusos de tejido fibrótico en el endocardio de las válvulas y la pared cardiaca.
- Prolapso tricuspídeo por cambios mixomatosos en válvulas y cuerdas tendinosas.
- Trauma.
- Endocarditis infecciosa.
- Miocardiopatía dilatada.
- Tumores cardiacos: mixoma de aurícula derecha.
- Conectivopatías (síndrome de Marfan, lupus eritematoso sistémico).
- Fármacos que aumentan las concentraciones de serotonina o simulan sus efectos a nivel de los receptores. Entre ellos se incluyen los anorexígenos fenfluramina y fentermina, los derivados de ergotamina empleados como tratamiento de las migrañas (ergotamina, metisergida) o la enfermedad de Parkinson (pergolida, cabergolina), o el estimulante y alucinógeno sintético 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA).

Fisiopatología

Durante la sístole se produce un paso de flujo del ventrículo derecho hacia la aurícula derecha. La insuficiencia tricuspídea ligera o moderada no suele tener una repercusión hemodinámica significativa. Sin embargo, cuando esta es severa se produce un aumento significativo de la presión de la aurícula derecha y del sistema venoso. Asimismo el ventrículo derecho se ve sometido a una sobrecarga de volumen mantenida que termina desencadenando disfunción sistólica y disminución del gasto cardiaco.

Diagnóstico

El diagnóstico de la insuficiencia tricuspídea se realiza mediante el método clínico, el examen físico y los estudios complementarios.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia tricuspídea vienen determinada por la disminución del gasto cardiaca y los signos de congestión venosa (tabla 9.8).

Tabla 9.8. Estadios clínicos de la insuficiencia tricuspídea

Estadio	Definición	Anatomía de la válvula	Hemodinámica de la válvula	Consecuencias hemodinámicas	Síntomas
A	Riesgo de IT	-Primaria: cambio reumático leve, prolapso leve, otros (p. ej., EI con vegetaciones, depósitos de carcinoide precoces, radiación) -Intraanular: marcapasos del VD o derivación de DAI, tras el trasplante cardiaco (en relación con la biopsia) -Funcional: normal, dilatación anular precoz	Nada o mínima IT	Ninguna	Ninguno o en relación con otras enfermedades del corazón izquierdo o pulmonares/ vasculares pulmonares
B	IT progresiva	-Primaria: deterioro/ destrucción progresivos de la valva; prolapso moderado o grave, rotura limitada de las cuerdas -Funcional: dilatación precoz del anillo; anclaje moderado de las cuerdas	-IT leve: área del chorro central <5 cm2; anchura de la vena contracta no definido; densidad y contorno del chorro en CW: suave y parabólico; flujo de la vena hepática: predominio sistólico -IT moderada: área del chorro central 5-10 cm2; anchura de la vena contracta no definida, pero <0,7 cm; densidad y contorno del chorro en CW: denso, variable; flujo de la vena hepática: amortiguamiento sistólico	-IT leve: tamaño normal de VD, AD, VCI -IT moderada: ausencia de aumento de tamaño del VD; tamaño de AD normal o leve aumento; aumento de tamaño de la VCI ausente o leve con una variación respirofásica normal; presión normal de la AD	Ninguno o en relación con otras enfermedades del corazón izquierdo o pulmonares/ vasculares pulmonares

Tabla 9.8. (cont.)

Estadio	Definición	Anatomía de la válvula	Hemodinámica de la válvula	Consecuencias hemodinámicas	Síntomas
C	IT grave asintomática	-Primaria: valvas frágiles o distorsionadas a nivel macroscópico -Funcional: dilatación anular grave (≥ 40 mm o 21 mm/m^2); marcado anclaje de las valvas	-IT grave: área del chorro central ≥ 10 cm^2; anchura de la vena contracta ≥ 0,7 cm; densidad y contorno del chorro en CW: denso, triangular con pico precoz; flujo de la vena hepática: inversión sistólica	-Dilatación de VD, AD, VCI con reducción de la variación respirofásica de la VCI -Aumento de la presión en la AD con onda "c-v" -Puede existir un aplanamiento septal interventricular en diástole	Ninguno o en relación con otras enfermedades del corazón izquierdo o pulmonares/ vasculares pulmonares
D	IT grave sintomática	Igual que estadio C	Igual que estadio C	Igual que estadio C; al final, reducción de la función sistólica del VD	Fatiga, palpitaciones, disnea, flatulencia abdominal, anorexia, edema

Leyenda: IT: insuficiencia tricuspídea, CW: Doppler continuo, AD: aurícula derecha, VCI: vena cava inferior, VD: ventrículo derecho.

En ausencia de hipertensión pulmonar, la insuficiencia tricuspídea es bien tolerada cuando la estenosis tricuspídea coexiste, el gasto cardiaco disminuye y las manifestaciones de insuficiencia cardiaca derecha se intensifican.

Los síntomas incluyen ascitis, hepatomegalia congestiva dolorosa y edema masivo. Ocasionalmente los pacientes se quejan de latidos en el cuello debido a distensión yugular venosa, la cual se intensifica con esfuerzo. Se percibe pulsación sistólica en el globo ocular.

Examen físico

Para el examen físico se realiza lo siguiente:

- Inspección:
  - Pérdida de peso, caquexia, cianosis e íctero.
  - Pulso venoso yugular onda V prominente que típicamente aumenta con la inspiración.
  - Ascitis y edemas.
- Palpación:
  - Fibrilación auricular.
  - Thrill y soplo en el cuello en insuficiencia tricuspídea severa.
  - Latido del ventrículo derecho hiperdinámico, con un impulso sistólico de aurícula derecha en región supraesternal derecha.
- Auscultación:
  - Primer ruido disminuido.
  - Tercer ruido.
  - Componente pulmonar del segundo ruido acentuado si se asocia con hipertensión pulmonar.

- Soplo telesistólico, de tono alto se oye mejor en cuarto espacio paraesternal izquierdo y ocasionalmente en área subxifoidea si hay hipertensión pulmonar.
- Si no hay hipertensión pulmonar el soplo es de baja intensidad protosistólico. Si el ventrículo derecho está dilatado y ocupa cara anterior del corazón, el soplo puede ser mejor en el ápice y se dificulta diferenciarlo con insuficiencia mitral.
- El soplo aumenta con la inspiración, maniobra de Müller, ejercicios, compresión hepática y nitrito de amilo.
- El prolapso de la tricuspídea provoca clic sistólico y soplo telediastólico.

Exámenes complementarios

Para un estudio complementario se indican los siguientes exámenes diagnósticos:

- Electrocardiograma:
  - No muestras características específicas, pero en ocasiones puede revelar signos de crecimiento de cavidades derecha.
  - Bloqueo de rama izquierda.
  - Q en V1.
  - Fibrilación auricular.
- Radiografía:
  - Cardiomegalia secundaria a dilatación del ventrículo derecho en insuficiencia tricuspídea funcional.
  - Aurícula derecha prominente. Distensión de la vena ácigos y aparición de derrame pleural.
  - Desplazamiento hacia arriba del diafragma por la presencia de ascitis.
- Ecocardiograma: la ecocardiografía es la técnica ideal para evaluar la insuficiencia tricuspídea. En la insuficiencia tricuspídea primaria, normalmente la etiología puede identificarse a partir de anomalías específicas de la estructura valvular. En la insuficiencia tricuspídea secundaria debe medirse el grado de dilatación del anillo, la dimensión y la función del ventrículo derecho y el grado de deformación de la válvula. La evaluación de la gravedad de la insuficiencia tricuspídea y de la presión pulmonar sistólica debe realizarse según las recomendaciones actuales. Hay que señalar que la elevación de la resistencia vascular pulmonar puede estar enmascarada en presencia de insuficiencia tricuspídea grave, ya que la velocidad puede ser menor que la esperada en los casos de hipertensión pulmonar.
- El cateterismo cardiaco: no es necesario para el diagnóstico de insuficiencia tricuspídea o para estimar su gravedad, pero se debe practicar a los pacientes para quienes se esté considerando la cirugía solo de válvula tricúspide para evaluar los parámetros hemodinámicos, en particular la resistencia vascular pulmonar.
- Resonancia magnética cardiaca: es útil para determinar las relaciones geométricas tridimensionales entre el ventrículo derecho y el anillo y las valvas tricuspídeas en los pacientes con una insuficiencia tricuspídea funcional.

Tratamiento

La insuficiencia tricuspídea sin hipertensión pulmonar se suele tolerar bien inicialmente y puede que no se necesite tratamiento quirúrgico. Sin embargo, cuando la insuficiencia tricuspídea es grave y mantenida, se acaba produciendo una insuficiencia cardiaca derecha; por tanto, está indicado valorar la necesidad de cirugía.

Si hay insuficiencia tricuspídea secundario a estenosis mitral severa con hipertensión pulmonar y dilatación del ventrículo derecho, se recomienda corregir la estenosis mitral.

El reemplazo valvular tiene una elevada mortalidad, es preferible el uso de prótesis biológicas por la alta tasa de fenómenos embólicos.

Se han publicado resultados excelentes en los pacientes con una insuficiencia tricuspídea leve a moderada, usando una anuloplastia con sutura de la porción posterior (no soportada) del anillo. Los pacientes con una insuficiencia tricuspídea grave necesitan una anuloplastia en anillo.

Se recomienda el tratamiento con antagonistas de la vitamina K posoperatorios tras el recambio valvular tricuspídea con bioprótesis en los pacientes con una cardiopatía carcinoide, por el riesgo de trombosis.

A la hora de tratar el problema complejo de la endocarditis tricuspídea en adictos a drogas vía intravenosa, en general los pacientes pueden tolerar una escisión total de la válvula tricúspide sin reemplazo inmediato, dado que no suelen tener una hipertensión pulmonar asociada. Se debería extirpar el tejido valvular patológico para erradicar la endocarditis y, posteriormente, continuar el tratamiento antibiótico. Al final puede aparecer una disfunción del ventrículo derecho si no se trata la insuficiencia tricuspídea grave que se produce de este modo y por eso a los pocos meses de la escisión valvular; de conseguir controlar, la infección se puede poner una válvula bioprotésica.

Valvulopatía pulmonar

La afectación de la válvula pulmonar es poco frecuente dentro de las valvulopatías, siendo consecuencia en su mayoría de defectos congénitos. La valva pulmonar se puede afectar en la fiebre reumática, síndrome carcinoide y en la endocarditis infecciosa, aunque con menos frecuencia que las otras válvulas.

La válvula pulmonar tiene una estructura trivalva similar a la válvula aórtica. Se inserta en el anillo de la arteria pulmonar y tiene un área valvular aproximada de 2 cm^2/m^2.

Estenosis pulmonar

La estenosis pulmonar congénita es la forma más frecuente de estenosis pulmonar, con una prevalencia estimada en el momento del nacimiento a escala mundial de 0,5 de c/1000 nacidos vivos y una prevalencia algo superior en Asia.

La estenosis pulmonar produce obstrucción a la salida del ventrículo derecho y, como consecuencia, un aumento de la presión de esta cámara que a lo largo del tiempo condicionara una hipertrofia y disminución de la elasticidad del ventrículo derecho.

Clasificación

La valvulopatía pulmonar se clasifica de la forma siguiente:

- Según localización:
  - Estenosis pulmonar valvular: (80-90 %). Túnel fibromuscular.
  - Estenosis pulmonar infundibular.
  - Estenosis pulmonar supravalvular: tronco de la arteria pulmonar ramas pulmonares.
- Según etiología:
  - Enfermedad cardiaca congénita: tetralogía de Fallot.
  - Transposición de grandes vasos.
  - Estenosis aislada valvular.
  - Síndrome de Noonan.
  - Síndrome de Williams.
  - Otras causas: síndrome carcinoide.
  - Fiebre reumática.
  - Tumores cardiacos que comprimen el tracto de salida de ventrículo derecho.
  - Compresión externa por aneurisma en seno Valsalva o grandes tumores mediastinales.

Fisiopatología

La obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho provoca aumento de la presión ventricular que trae como resultado hipertrofia ventricular derecha, si la obstrucción es severa se compromete el gasto cardiaco.

Diagnóstico

El diagnóstico de la valvulopatía pulmonar se realiza mediante el método clínico, el examen físico y los estudios complementarios.

Cuadro clínico

Los síntomas no aparecen hasta que la estenosis pulmonar es grave; clínicamente se manifiesta por fatiga, intolerancia al ejercicio, presíncope o síncope

con el esfuerzo; y si claudica el ventrículo derecho, semiología de insuficiencia cardiaca derecha.

Examen físico

Para el examen físico se realiza lo siguiente:

- Onda a prominente en el pulso venoso yugular, se palpa la elevación del ventrículo derecho.
- Cuarto ruido.
- Soplo de eyección ruda, acompañada de frémito en el foco pulmonar y aumenta con la inspiración.
- Al agravarse la estenosis pulmonar, el chasquido de eyección se desplaza para acercarse al primer ruido; este chasquido desaparece en la estenosis pulmonar grave.

Exámenes complementarios

Para exámenes complementarios se indica el ecocardiograma, que es el método más útil para evaluar morfología y función de las cavidades derechas y si la ventana ecosonográfica lo permite, es posible valorar la anatomía de la válvula, tronco de la arteria pulmonar y parte de las ramas.

Tratamiento

El tratamiento de la estenosis pulmonar congénita se centra en la dilatación con balón cuando el cuadro es grave o el paciente tiene síntomas. Para la estenosis pulmonar y la insuficiencia pulmonar mixta por afectación de la válvula pulmonar por un carcinoide, a menudo se recomienda una anuloplastia con parche en el momento del reemplazo de la válvula pulmonar. El recambio válvula tricúspidea a través de un catéter se emplea cada vez más para la estenosis pulmonar, la atresia o la insuficiencia pulmonar.

Insuficiencia pulmonar

La insuficiencia de la válvula pulmonar es una valvulopatía caracterizada porque la válvula pulmonar no es lo suficientemente fuerte como para evitar el reflujo hacia el ventrículo derecho.

Etiología

La insuficiencia pulmonar se puede deber a las siguientes causas:

- Primaria:
  - Hipertensión pulmonar.
- Secundaria:
  - Endocarditis infecciosa.
  - Enfermedad cardiaca carcinoide.
  - Degeneración mixomatosa.
  - Tetralogía de Fallot.
  - Comunicación interventricular.
  - Estenosis pulmonar valvular.
  - Sífilis.
  - Fármacos.
  - Síndrome de Marfan.
  - Arteritis de Takayasu.
  - Anomalía congénita de válvula pulmonar (ausencia de válvula, valvas elongadas).

Diagnóstico

El diagnóstico de la insuficiencia pulmonar se realiza mediante el método clínico, el examen físico y los estudios complementarios.

Cuadro clínico

Es tolerado por muchos años a menos que se complique con hipertensión pulmonar y trayendo insuficiencia cardiaca derecha.

Pacientes con insuficiencia pulmonar por endocarditis quienes desarrollan embolismos pulmonares sépticos e hipertensión pulmonar exhiben insuficiencia cardiaca derecha.

Examen físico

Para el examen físico se realiza lo siguiente:

- Inspección:
  - Pulsaciones sistólicas palpables en la región paraesternal izquierda, provocada por el ventrículo derecho hiperdinámico.
- Palpación:
  - Latido del ventrículo derecho en región paraesternal izquierda.
  - Arteria pulmonar palpable en segundo espacio intercostal izquierdo.

  - Thrill sistólico o diastólico en segundo espacio intercostal izquierdo.
  - Golpe que corresponde al cierre de la insuficiencia pulmonar en segundo espacio intercostal izquierdo, si hay hipertensión pulmonar o insuficiencia pulmonar secundaria.
- Auscultación:
  - Segundo ruido ausente, si hay ausencia de válvula congénita.
  - Segundo ruido acentuado, si hay hipertensión pulmonar.
  - Segundo ruido desdoblado por prolongación de la eyección del ventrículo derecho que se produce por aumento del volumen del ventrículo derecho.
  - Clic sistólico de eyección por expansión brusca de la arteria pulmonar, debido al aumento del volumen sistólico del ventrículo derecho. Soplo mesosistólico de eyección que se ausculta mejor en segundo espacio intercostal izquierdo.
  - Tercer y cuarto ruido originados del ventrículo, mejor en cuarto espacio intercostal izquierdo y aumenta con la inspiración.
  - Soplo diastólico de la insuficiencia pulmonar en ausencia de hipertensión pulmonar de bajo tono, mejor oído en tercer o cuarto espacio intercostal izquierdo junto al esternón. Se oye mejor en inspiración e inhalación de nitrito de amilo.
  - Soplo de Graham Steell: cuando hay hipertensión pulmonar y dilatación del anillo pulmonar donde un jet de alta velocidad, alto tono comienza inmediatamente después del componente pulmonar del segundo ruido. Se incrementa con la inspiración y disminuye en Valsalva.

Exámenes complementarios

Para un estudio complementario se indican los siguientes exámenes diagnósticos:

- Electrocardiograma:
  - En ausencia de hipertensión pulmonar rSr y rsR en precordiales derechas.
  - Con hipertensión pulmonar evidencia de hipertrofia ventrículo derecho.
- Radiografía:
  - Tronco arteria pulmonar y ventrículo derecho crecido.
  - En angiografía opacificación del ventrículo derecho al inyectar contraste en arteria pulmonar.
- Ecocardiograma:
  - Dilatación de ventrículo derecho e hipertrofia.
  - Movimiento anormal del tabique interventricular o flutter del mismo.

Bibliografía

Abramowitz, Y., Kazuno, Y., Chakravarty, T., Kawamori, H., Maeno, Y., Anderson, D., **et al.** (2017). Concomitant mitral annular calcification and severe aortic stenosis: prevalence, characteristics and outcome following transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J, 38(16), 1194–1203. Recuperado de: https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw594 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw594

Adamo, M., Curello, S., Chiari, E., Fiorina, C., Chizzola, G., Magatelli, M., **et al.** (2017). Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair for the treatment of acute mitral regurgitation complicating myocardial infarction: A single centre experience. Internat J Cardiol, 234, 53–57. Recuperado de: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5273(17)31100-2

Baumgartner, H., Chair, Hung, J., Co-Chair, Bermejo, J., Chambers, J. B., Edvardsen, T., **et al.** (2017). Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J, Cardiovascular Imaging, 18(3), 254–275. Recuperado de: https://academic.oup.com/ehjcimaging/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jew335 DOI: https://doi.org/10.1093/ehjci/jew335

Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., **et al.** (2017). Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J, 38(36), 2739–2791. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391

Baumgartner, H., Falk, V. (2018). Guía ESC/EACTS sobre el tratamiento de las Valvulopatías, Rev Esp Cardiol, 71(2), 110.e1-e47, 21-23. Recuperado de: https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eacts-2017-sobre-el-articulo-S0300893217308096

Bertrand, P. B., Schwammenthal, E., Levine, R. A., y Vandervoort, P. M. (2017). Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications. Circulation, 135(3), 297–314. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025260

Capodanno, D., Petronio, A. S., Prendergast, B., Eltchaninoff, H., Vahanian, A., Modine, T., **et al.** (2017). Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardio-Thoracic Surg, 52(3), 408–417. Recuperado de: https://academic.oup.com/ejcts/article-lookup/doi/10.1093/ejcts/ezx244 https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx244

Chambers, J. B., Myerson, S. G., Rajani, R., Morgan-Hughes, G. J., y Dweck, M. R. (2016). Multimodality imaging in heart valve disease. Open Heart, 3(1), e000330. Recuperado de: https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000330

Chambers, J. B., Prendergast, B., Iung, B., Rosenhek, R., Zamorano, J. L., Piérard, L. A., **et al.** (2017). Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint. Eur Heart J, 38(28), 2177–2183. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx370

Chandrashekar, P., Fender, E. A., Al-Hijji, M. A., Chandrasekaran, K., Rihal, C. S., Eleid, M. F., **et al.** (2017). Novel use of mitraclip for severe mitral regurgitation due to infective endocarditis. J Inv Cardiol, 29(2), E21–E22. Recuperado de: https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/jic/articles/novel-use-mitraclip-severe-mitral-regurgitation-due-infective-endocarditis

Cuypers, J. A., Menting, M. E., Opić, P., Utens, E. M., Helbing, W. A., Witsenburg, M., **et al.** (2017). The unnatural history of pulmonary stenosis up to 40 years after surgical repair. Heart (British Cardiac Society), 103(4), 273–279. Recuperado de: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309159

De Caterina, R., Renda, G., Carnicelli, A. P., Nordio, F., Trevisan, M., Mercuri, M. F., **et al.** (2017). Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. J Am Coll Cardiol, 69(11), 1372–1382. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.031

Drake, D. H., Zimmerman, K. G., y Sidebotham, D. A. (2017). Transesophageal echocardiography for surgical repair of mitral regurgitation. En: Otto, C. M., (eds). The practice of clinical echocardiography. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, pp. 343-373.

Garbi, M., y Lancellotti, P. (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. New Eng J Med, 379(24), 2307–2318. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640

Helmut Baumgartne, V. F. **et al.** (2018). Guía ESC/EACTS sobre el tratamiento de las valvulopatías, Rev Esp Cardiol. 71(2):110, e1-e47, 11-17. Recuperado de: https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-eacts-2017-sobre-el-articulo-S0300893217308096

Jorge, E., Pan, M., Baptista, R., Romero, M., Ojeda, S., Suárez de Lezo, J., **et al.** (2016). Predictors of Very Late Events After Percutaneous Mitral Valvuloplasty in Patients With Mitral Stenosis. Am J Cardiol, 117(12), 1978–1984. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.03.051

Kang, D. H., Park, S. J., Lee, S. A., Lee, S., Kim, D. H., Kim, H. K., **et al.** (2020). Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. New Engl J Med, 382(2), 111–119. Recuperado de: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1912846?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846

Kimura, B. J. (2017). Point-of-care cardiac ultrasound techniques in the physical examination: better at the bedside. Heart (British Cardiac Society), 103(13), 987–994. Recuperado de: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309915

Kovell, L. C., Ali, M. T., Hays, A. G., Metkus, T. S., Madrazo, J. A., Corretti, M. C., **et al.** (2018). Defining the Role of Point-of-Care Ultrasound in Cardiovascular

Disease. Am J Cardiol, 122(8), 1443–1450. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.054

Laufer-Perl, M., Gura, Y., Shimiaie, J., Sherez, J., Pressman, G. S., Aviram, G., **et al.** (2017). Mechanisms of Effort Intolerance in Patients With Rheumatic Mitral Stenosis: Combined Echocardiography and Cardiopulmonary Stress Protocol. JACC. Cardiovasc Imaging, 10(6), 622–633. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.07.011

Lindman, B. R., y Bonow, R.O. (2020). Enfermedad tricúspidea, pulmonar y mutivalvular, En: Bonow, R.O.; Mann Douglas, L.; Zipes Douglas, P.; Libby, P.; y Braunwald, E. Braunwald. Tratado de Cardiología. 11ª Ed., pp.1445-1449.

Luis, S. A., Chan, J., Pellikka, P. A. (2019). Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: an overview of contemporary techniques, including speckle-tracking echocardiography. Mayo Clinic Proc, 94(1), 125–138. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.07.017

Makkar, R. R., Thourani, V. H., Mack, M. J., Kodali, S. K., Kapadia, S., Webb, J. G., **et al.** (2020). Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. New Engl J Med, 382(9), 799–809. Recuperado de: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910555? url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910555

Marbach, J. A., Almufleh, A., Di Santo, P., Jung, R., Simard, T., McInnes, M., **et al.** (2019). Comparative accuracy of focused cardiac ultrasonography and clinical examination for left ventricular dysfunction and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Internal Medicine, 171(4), 264–272. Recuperado de: https://doi.org/10.7326/M19-1337

Mitter, S. S., Shah, S. J., y Thomas, J. D. (2017). A Test in Context: E/A and E/e' to Assess Diastolic Dysfunction and LV Filling Pressure. J Am Coll Cardiol, 69(11), 1451–1464. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.037

Naoum, C., Blanke, P., Cavalcante, J. L., y Leipsic, J. (2017). Cardiac computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of mitral and tricuspid valve disease: implications for transcatheter interventions. Circulation. Cardiovascular Imaging, 10(3), e005331. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005331

Nishimura, R. A, Otto C. M, y Bonow, R. O. (2017). AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 70(2), 252-289. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.011

Obadia, J. F., Messika-Zeitoun, D., Leurent, G., Iung, B., Bonnet, G., Piriou, N., **et al.** (2018). Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. New Engl J Med, 379(24), 2297–2306. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805374

Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., Popma, J. J., Kleiman, N. S., Søndergaard, L., Mumtaz, M., **et al.** (2017). Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. New Engl J Med, 376(14), 1321–1331. Recuperado de: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700456?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456

Reardon, M. J., Van Mieghem, N. M., y Popma, J. J. (2017). Surgical or transcatheter aortic valve replacement in intermediate risk patients. New Engl J Med, 376:1321-1331. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28304219/

edfors, B., Pibarot, P., Gillam, L. D., Burkhoff, D., Bax, J. J., Lindman, B. R., **et al.** (2017). Stress testing in asymptomatic aortic stenosis. Circulation, 135(20):1956–1976. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025457

Sicari, R., y Cortigiani, L. (2017). The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. Cardiovascular Ultrasound, 15(1), 7. https://doi.org/10.1186/s12947-017-0099-2

Solomon, D., Wu, J. C., Gillam, L. (2018). Echocardiography. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Philadelphia: Elsevier. pp. 174-251

Steeds, R. P., Garbi, M., Cardim, N., Kasprzak, J. D., Sade, E., Nihoyannopoulos, P. **et al.** (2017). EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. European Heart Journal.

Cardiovascular Imaging, 18(11), 1191–1204.: https://doi.org/10.1093/ehjci/jew333

Taramasso, M., Pozzoli, A., Guidotti, A., Nietlispach, F., Inderbitzin, D. T., Benussi, S., **et al.** (2017). Percutaneous tricuspid valve therapies: the new frontier. European Heart J, 38(9), 639–647. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv766

Virk, S. A., Tian, D. H., Sriravindrarajah, A., Dunn, D., Wolfenden, H. D., Suri, R. M., **et al.** (2017). Mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting for moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation: Meta-analysis of clinical and echocardiographic outcomes. J Thorac Cardiovascr Surg, 154(1), 127–136. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.03.039

Vukicevic, M., Mosadegh, B., Min, J. K., y Little, S. H. (2017). Cardiac 3D printing and its future directions. JACC. Cardiovascular Imaging, 10(2), 171–184.: Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.001

Vukicevic, M., Puperi, D. S., Jane Grande-Allen, K., Little, S. H. (2017). 3D Printed modeling of the mitral valve for catheter-based structural interventions. Ann Biomed Engin, 45(2), 508–519. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s10439-016-1676-5

Yang, B., Likosky, D. S., y Bolling, S. F. (2017). Mitral stenosis with pulmonary hypertension: We should operate early. J Thorac Cardiovasc Surg, 153(5), 1082–1083. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.09.017

Zipes Douglas, P., Peter libby, R. O., Bonow. Douglas, l., Mann. Gordon, F., Tomaselli. Braunwald. D. E. (2020). Valvulopatía mitral. En Tratado de cardiología texto de medicina cardiovascular. 11ma Ed., pp.1415-1424.

Zipes Douglas, P., Peter Libby, R.O., Bonow, Douglas, l., Mann Gordon, F., Tomaselli, Braunwald, D.E. (2020). Valvulopatía aórtica. En Tratado de cardiología texto de medicina cardiovascular. 11ma Ed., pp.1389-1398.

Zipes Douglas, P., Peter Libby. R.O., Bonow. Douglas l., Mann. Gordon F., y Tomaselli. Braunwald. DE. (2020). Valvulopatía aórtica. En Tratado de cardiología texto de medicina cardiovascular. 11ma. Ed, pp.1401-1409.

Zoghbi, W. A, Adams, D., y Bonow, R. O. (2017). Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography. Developed incollaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocard, 30:303-371. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 10

Cardiopatía isquémica

Ista Alejandra Arjona Rodríguez / Iliana Cabrera Rojo

La cardiopatía isquémica es un estado patológico resultante de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el músculo cardiaco, que ocasiona alteraciones metabólicas y funcionales en el miocito. Existe una estrecha conexión entre la contracción del miocardio y el flujo coronario, el equilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno miocárdico es un elemento fundamental para la función normal del corazón. Las arterias epicárdicas (diámetro 400 µ) ejercen la función de arterias de conducción y sirven de conducto del flujo sanguíneo hacia las arterias más pequeñas. Estas son los vasos coronarios de resistencia que se dividen, a su vez, en arterias de resistencia (100-400 µ) y arteriolas. Las anomalías en el control microcirculatorio coronario también pueden contribuir a la isquemia miocárdica.

Fisiopatología

En la célula isquémica la producción de energía para garantizar el metabolismo celular es insuficiente, además se produce un cúmulo de sustancias tóxicas en el miocito; todo esto lleva a disfunción contráctil de las células afectadas y, de prolongarse este estado, pudiera llevar a daño miocárdico irreversible. Esta situación se presenta por:

- Disminución del flujo sanguíneo coronario: dentro de este grupo la enfermedad aterosclerótica coronaria es la principal causa (90 %).
- Aumento de la demanda de oxígeno por las células contráctiles cardiacas, como sucede en el hipertiroidismo, en la taquicardia, etc.

Diagnóstico

Se realiza por el cuadro clínico del paciente que refiere dolor típico anginoso o equivalentes, fundamentalmente en presencia de factores de riesgo coronario y los exámenes complementarios.

Formas de presentación

Las formas de presentación son:

- Muerte súbita: se presenta en forma inesperada, a punto de partida de isquemia miocárdica aguda que promueve arritmias ventriculares malignas que llevan a parada cardiaca. Pudiera ser recuperable si se aplican las medidas adecuadas de reanimación cardiopulmonar con desfibrilación inmediata para revertir el ritmo cardiaco.
- Angina de pecho estable: se caracteriza por dolor, generalmente opresivo, de localización retroesternal, pudiera tener carácter quemante y sensación de muerte inminente. Se desencadena al esfuerzo físico y se alivia al reposo o con el uso de nitroglicerina sublingual. Tiene duración breve casi siempre 1-2 min, irradiación a maxilar inferior, cuello, hombros o región ulnar de miembro superior izquierdo; se acompaña de síntomas neurovegetativos como sudoración, piel fría, palidez o cianosis. La disnea, en ocasiones, es la principal manifestación, incluso con ausencia de dolor, se habla entonces de un equivalente anginoso. Es importante señalar que la angina estable mantiene un umbral fijo para aparecer, no necesita tratamiento por vía

parenteral ni necesidad de acudir al facultativo para su alivio.
- Angina inestable.
- Infarto de miocardio.
- En la actualidad, la angina inestable y el infarto de miocardio conforman el llamado síndrome coronario agudo (SCA), al cual se hace referencia posteriormente.
- Insuficiencia cardiaca: constituye la consecuencia del daño miocárdico por isquemia que lleva a fallo contráctil del miocito o alteraciones de la relajación ventricular, que determina aumento de la presión de llenado y signos de insuficiencia cardiaca.
- Arritmias: el miocardio isquémico genera condiciones electrofisiológicas favorables para los trastornos del ritmo cardiaco, desde las arritmias ventriculares hasta taquiarritmias supraventriculares como la fibrilación y flutter auriculares, taquicardia sinusal, etc.
- En ocasiones hay individuos que se le diagnostica una cardiopatía isquémica por hallazgo en pruebas diagnósticas sin sintomatología, se habla entonces de isquemia silente.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo coronario pueden ser principales y de segundo orden:
- Principales:
  - Diabetes **mellitus**.
  - Hipertensión arterial.
  - Tabaquismo.
  - Dislipidemias.
  - Síndrome metabólico.
  - Antecedentes familiares con presencia de cardiopatía isquémica.
- De segundo orden:
  - Obesidad.
  - Sedentarismo.
  - Patrón de personalidad A.
  - Estrés.
  - Apolipoproteina B.
  - Fibrinógeno.
  - Homociteinuria.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:
- Laboratorio: hemograma, glucemia, lipidograma, creatinina, ácido úrico, proteína C reactiva y coagulograma.
- Electrocardiograma: presencia de alteraciones del segmento ST o la onda T durante el episodio de dolor que se recupera posteriormente. Pueden evidenciarse también alteraciones electrocardiográficas que hablen de una cardiopatía isquémica crónica, como presencia de ondas Q por infarto antiguo, o evidencias de hipertrofia ventricular izquierda y sobrecarga sistólica secundaria a una miocardiopatía hipertrófica.
- Ergometría diagnóstica: al realizar esfuerzo físico aumenta la frecuencia cardiaca y el consumo de oxígeno miocárdico, así pueden evidenciarse manifestaciones isquémicas clínicas o electrocardiográficas que permiten hacer el diagnóstico, la presencia de un infradesnivel horizontal mayor de 1 mm durante el esfuerzo físico o recuperación hace el diagnóstico.
- Ecocardiograma: se observa morfología y función contráctil cardiaca, se detectan trastornos segmentarios de la contractilidad, especialmente si el paciente tiene dolor en el momento del examen. Si la estenosis coronaria no es mayor del 75 % o si está libre de síntomas en el momento del examen, este puede ser normal.
- Eco-estrés: aumenta la sensibilidad y especificidad al someter al paciente a estrés dinámico o farmacológico, se pueden detectar trastornos de la contractilidad no evidentes en el reposo.
- Pruebas de perfusión miocárdica: igual que el anterior, muy útil para diagnóstico de cardiopatía isquémica y para demostrar viabilidad miocárdica.
- Resonancia magnética: muy útil, define etiología del daño miocárdico. Descarta otras causas de daño miocárdico como enfermedades infiltrativas, etc.

- Angiotomografía axial computarizada coronaria: define anatomía del árbol arterial coronario y detecta la enfermedad aterosclerótica coronaria, su extensión y severidad.
- Score de calcio coronario: define la existencia de calcificación, que siempre es patológica, pero no puede definir presencia de placas blandas.
- Coronarioangiografía convencional: estudio que define, con mayor precisión, la presencia de ateromatosis coronaria, su severidad y extensión. Fundamental para la toma de decisiones terapéuticas, en cuanto a conducta de revascularización.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con las patologías siguientes:

- Cardiovasculares:
  - Disección aórtica.
  - Miocarditis.
  - Pericarditis.
  - Estenosis aórtica.
  - Emergencia hipertensiva.
  - Tromboembolismo pulmonar.
- Respiratorias:
  - Neumotórax.
  - Sepsis respiratoria.
  - Pleuresía diafragmática.
- Gastrointestinales:
  - Colecistitis.
  - Cólico hepático.
  - Espasmo esofágico.
  - Esofagitis.
  - Hernia hiatal con reflujo gastroesofágico.
  - Úlcera péptica gástrica o duodenal.
- Musculoesquelético:
  - Enfermedad de la columna cervical o dorsal.
  - Costilla flotante.
- Otras:
  - Absceso subfrénico.
  - Neuritis intercostal.

Tratamiento

Los pilares del tratamiento son:

- Modificación de los factores de riesgo: mediante orientaciones sobre la dieta adecuada y cambios del estilo de vida. Se recomienda el ejercicio físico y estatinas.
- Identificar y tratar factores precipitantes como anemia, hipertensión no controlada, tirotoxicosis, taquiarritmias y cualquier causa de insuficiencia cardiaca descontrolada.

Tratamiento farmacológico

De manera general se recomiendan dos tipos de tratamiento:

- Primera línea:
  - Ácido acetilsalicílico (ASA): 125 mg diarios. Si hace intolerancia a esta, usar clopidogrel 75 mg/día.
  - β-bloqueantes: atenolol 25-100 mg/día, puede llegarse hasta 200 mg diarios, en dependencia de la frecuencia cardiaca; si inicialmente hay frecuencia menor que 60 latidos/min, no se recomienda.
  - Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), especialmente indicados en pacientes con disfunción ventricular izquierda, en los hipertensos, diabéticos, portadores de insuficiencia renal crónica (con excepción de los mononefros con estenosis de la arteria renal).
- Segunda línea:
  - Añadir un nitrato: dinitrato de isosorbide 10 mg 3 veces al día; así como dosis más cercanas durante el día para prevenir la tolerancia (por ejemplo, 8:00 a.m., 2:00 p.m. y 8:00 p.m.). Dosis máxima de 240 mg/día.
  - Anticálcicos: se adicionan si persiste la angina o si se considera que existe un componente espástico asociado, si se trata de una angina vasoespástica (prinzmetal). Son el medicamento de elección junto a los nitratos, sin los β-bloqueantes: amlodipino (dosis 2,5-10 mg/día), diltiazem (dosis 90-300 mg/día), verapamilo (dosis 120-240 mg/día).

Tratamientos no medicamentosos

La terapéutica de revascularización coronaria a seguir es:

- Tratamiento de revascularización vía percutánea: ACTP, STENT.
- Tratamiento de revascularización quirúrgica.

Se considera que ante paciente con angina refractaria y los de alto riesgo, siempre tienen que ser sometidos a estudio coronarioangiográfico para definir la conducta a seguir adecuada y el tipo de proceder que se aplicará.

Síndrome coronario agudo

Es el conjunto de síntomas y signos que se presentan con relación a la isquemia miocárdica aguda, producida a consecuencia de la disminución crítica del flujo sanguíneo, ocasionando lesión isquémica en los miocitos distales al sitio obstruido.

Fisiopatología

El 95 % de los síndromes coronarios agudos ocurren a punto de partida de una placa aterosclerótica vulnerable que, al romperse, actúa como agente detonante del proceso dinámico que activa las plaquetas y los factores de la coagulación, para constituir el trombo intracoronario oclusivo o suboclusivo. La inflamación es un fenómeno demostrado de fundamental importancia en la aterotrombosis.

La lesión es tiempo dependiente; si la oclusión coronaria es prolongada, puede llegar a producir daño irreversible del miocito, con muerte celular; pero, si se restablece el flujo sanguíneo adecuado y se garantiza el aporte energético a la célula muscular cardiaca, entonces se recupera la funcionalidad celular.

En el año 2018 se puso en vigencia la **Cuarta Definición Universal de Infarto del Miocardio**, que aporta varios conceptos novedosos como daño miocárdico versus infarto del miocardio; términos de fundamental importancia en relación a la fisiopatología y etiopatogenia del síndrome coronario agudo (SCA).

Criterios de daño miocárdico

La detección de un valor de troponina por encima del límite superior de referencia (LSR) del percentil 99 se define como daño miocárdico. Se considera que el daño es agudo si hay aumento o reducción de los valores de troponina.

Existen múltiples causas de daño miocárdico que no obedecen a isquemia miocárdica, incluso existen causas sistémicas. Entre ellas están:

- Condiciones cardiacas de daño miocárdico:
  - Insuficiencia cardiaca.
  - Miocarditis.
  - Síndrome de takotsubo.
  - Procedimientos de revascularización coronaria.
  - Ablación por catéter.
  - Descargas por desfibrilación.
  - Contusión cardiaca.
- Condiciones sistémicas:
  - Sepsis, enfermedades infecciosas.
  - Enfermedad renal crónica.
  - Accidente cerebrovascular.
  - Enfermedades infiltrativas como amiloidosis o sarcoidosis.
  - Quimioterapia.
  - Pacientes críticos.
  - Esfuerzo extenuante.

Es muy importante tener en cuenta esta definición de daño miocárdico, ya que queda claro que hay situaciones en las cuales existe elevación de las troponinas, incluso por encima del límite superior de referencia del 99 percentil, pero al no tener un contexto de isquemia miocárdica aguda o no existir aumento o disminución de los valores encontrados, entonces queda descartado el infarto del miocardio.

Criterios de infarto del miocardio agudo

Entre los criterios está la presencia de daño miocárdico agudo detectado por la elevación de biomarcadores cardiacos en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda. Puede

presentarse con o sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma.

Clasificación

El síndrome coronario agudo se clasifica en diferentes tipos:

El tipo 1 se caracteriza por infarto de miocardio en relación a evento isquémico primario, debido a una placa aterosclerótica complicada (ruptura, fisura con trombosis coronaria con embolismo distal o hemorragia de la superficie rota de la placa).

Los criterios de infarto de miocardio tipo 1 son detección de un aumento o descenso de los valores de troponinas cardiacas con al menos uno de los valores por encima del límite superior de referencia del 99 percentil y al menos una de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia miocárdica aguda.
- Nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG).
- Aparición de ondas Q patológicas.
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la contractilidad de la pared nuevas, siguiendo un patrón compatible con etiología isquémica.
- Identificación de un trombo intracoronario por angiografía o por autopsia.

El tipo 2 se produce debido a un desbalance oferta/demanda (aumento exagerado del consumo de oxígeno miocárdico (tirotoxicosis, arritmias e hipertensión) o una disminución del aporte (espasmo coronario, embolismo coronario e hipotensión severa).

La mayoría de los estudios muestran un predominio de este tipo de infarto agudo de miocardio (IMA) en mujeres, y la mortalidad a corto y largo plazo es mayor que los infartos agudos de miocardio tipo 1. La aterosclerosis coronaria es un hallazgo frecuente en estos pacientes que empeora su pronóstico.

Los criterios diagnósticos del tipo 2 son detección de un aumento o disminución de troponinas cardiacas con al menos uno de los valores por encima del límite superior de referencia del 99 percentil y evidencia de desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico no relacionado con trombosis intracoronaria, en presencia de al menos una de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia miocárdica aguda.
- Nuevos cambios isquémicos que aparecen en el electrocardiograma.
- Aparición de ondas Q patológicas.
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la contractilidad de la pared nuevas, siguiendo un patrón compatible con etiología isquémica.

El tipo 3 se caracteriza por muerte súbita cardiaca inesperada por parada cardiaca, en ocasiones precedida de síntomas isquémicos y supradesnivel del ST o presencia de nuevo bloqueo de rama izquierda, pero no se constata elevación de los marcadores bioquímicos sanguíneos, porque la muerte ocurre antes de que estos se elevaran o antes de poder extraer las muestras sanguíneas. Si se comprueba en necropsia trombo oclusivo intracoronario, entonces sería un infarto agudo de miocardio tipo 1.

El tipo 4A se caracteriza por infarto agudo de miocardio asociado a intervencionismo coronario en las primeras 48 h.

El tipo 4B se caracteriza por infarto agudo de miocardio asociado a trombosis del STENT documentado por angiografía o autopsia.

El tipo C se asocia a reestenosis del STENT.

El tipo 5 se caracteriza por infarto agudo de miocardio asociado a cirugía de revascularización coronaria.

Para plantear infarto agudo de miocardio tipo 4 y 5 se necesita mayor elevación de las troponinas que en los tipo 1 y 2, ya que con los procederes invasivos se produce un aumento de la presencia de las mismas en sangre. Para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio tipo 4 debe aumentar 5 veces por encima del límite superior de referencia del 99 percentil, mientras que en el tipo 5 debe aumentar 10 veces por encima.

El síndrome coronario agudo se presenta con manifestaciones clínicas, electrocardiográficas, humorales y alteraciones de la contractilidad segmentaria que lo caracterizan. Es muy importante la evidencia en el electrocardiograma de trastornos en el segmento ST y onda T, que determinan su clasificación y la estrategia a seguir.

Síndrome coronario agudo con elevación del ST

Se presenta con manifestaciones clínicas sugestivas de isquemia miocárdica aguda y cambios electrocardiográficos dados por supradesnivel convexo del segmento ST en dos o más derivaciones contiguas, mayor que 1 mm en las de miembros y 2 mm o más en las precordiales. Generalmente se trata de un infarto de miocardio con elevación del ST (IMEST) en evolución y expresa lesión isquémica del miocito, que puede ser recuperable. Sugiere miocardio en riesgo que debe ser reperfundido de inmediato para evitar la muerte de las células involucradas. Para este fin, se necesita destruir el trombo intracoronario. Existen dos eficaces abordajes terapéuticos que son capaces de recanalizar la arteria y restablecer el flujo sanguíneo coronario, estos son:

- El tratamiento fibrinolítico.
- El intervencionismo coronario percutáneo.

Síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Se presenta con manifestaciones clínicas características de isquemia miocárdica (dolor típico o equivalentes); sin embargo, no existe supradesnivel del segmento ST, pueden aparecer cambios del segmento ST a tipo de infradesnivel con rectificación de este en dos o más derivaciones que sugieren un territorio determinado en riesgo. Es el signo más característico y de mayor especificidad, también se puede negativizar la onda T, en forma perfectamente simétrica, o presentar cambios diversos del segmento ST y onda T, en relación con electrocardiogramas anteriores (incluye la positivización de una onda T negativa en su electrocardiograma de base), incluso puede no existir cambio eléctrico si se realiza el trazado sin sintomatología.

Esta presentación, por lo general, evoluciona a angina inestable (AI) o a infarto de miocardio sin elevación del ST (IMSEST).

Infarto de miocardio con elevación del ST

Los infartos de miocardio que se presentan con elevación del segmento ST evolucionan posteriormente, en un 70 % de los casos, a infarto de miocardio con onda Q (IMAQ); un 25 % solo presenta disminución en el voltaje de la onda R del electrocardiograma o melladuras en el complejo QRS.

La clasificación del infarto agudo de miocardio se puede ver:

- En cuanto a tiempo de evolución:
  - Infarto de miocardio agudo en evolución: primeras 4-6 h. El paciente tiene clínica y el electrocardiograma presenta supradesnivel del segmento ST, no existe aún onda Q.
  - Infarto de miocardio subagudo: cuando ya se ha establecido, generalmente se considera a partir de las 12 h. El paciente puede o no tener clínica y existe onda Q en el electrocardiograma que antes no existía.
  - Infarto del miocardio reciente: desde el alta hospitalaria hasta tres meses después.
  - Infarto del miocardio antiguo: de más de tres meses.
- Por su clasificación clínica hemodinámica:
  - Killip-Kimball I: no hay signos físicos de disfunción del ventrículo izquierdo.
  - Killip-Kimball II: crepitantes <50 % de los campos pulmonares y tercer ruido izquierdo.
  - Killip-Kimball III: crepitantes >50 % de ambos campos pulmonares.
  - Killip-Kimball IV: shock cardiogénico. Esta clasificación tiene valor pronóstico, con una mortalidad <10 % en los infartos agudos de miocardio Killip-Kimball I y mayor que un 40 % en el primer año de los Killip-Kimball I.

Diagnóstico

El supradesnivel del ST, con relación a un síndrome coronario agudo, con dolor típico prolongado, expresa miocardio en riesgo, que puede ser recuperable si se logra restablecer el flujo coronario, reperfundir el tejido isquémico y así evitar o minimizar la necrosis celular. De ahí la extrema importancia de realizar un diagnóstico certero y precoz, para lo cual se debe tener presente el cuadro clínico incluyendo los datos que se obtienen en el examen físico.

Cuadro clínico

Ante un paciente con sospecha de infarto de miocardio sin elevación del ST es muy importante realizar un buen interrogatorio, definir los antecedentes patológicos personales y familiares, indagar sobre la relación con factores de riesgo coronario.

Los síntomas que se pueden presentar son:

- Presentación típica:
  - Dolor típico de isquemia miocárdica: retroesternal, de carácter opresivo (con sensación de aplastamiento, constricción en el cuello), con la irradiación característica, por lo general intenso, prolongado mayor de 20 min. Puede aparecer al reposo o ser desencadenado por esfuerzo físico, no alivia al reposo ni con nitroglicerina sublingual. Se acompaña de palidez, en ocasiones cianosis, y síntomas vegetativos como sudoración profusa con piel fría. Presenta sensación de muerte inminente y se alivia con opiáceos o tras la reperfusión coronaria.
  - Disnea: puede ser de diversos grados, desde muy ligera hasta franco edema agudo del pulmón. Cuando se presenta como speudoasma cardiaco por la existencia de edema peribronquiolar, tiende a confundirse con procesos respiratorios, fundamentalmente en pacientes fumadores.
- Presentación atípica:
  - Síncope.
  - Accidente cerebrovascular.
  - Astenia marcada.
  - Manifestaciones digestivas que hacen pensar en una ingesta, gastritis, colecistitis, etc.
  - Trastornos psiquiátricos.
  - Puede ocurrir infarto sin repercusión importante ni sintomatología característica, que se diagnostica fortuitamente (el llamado infarto silente).

Examen físico

Se realiza examen físico general y por aparatos o sistemas:

- General:
  - El paciente con infarto de miocardio sin elevación del ST se presenta con aspecto de ansiedad o de angustia. Trata de mantenerse sin realizar movimientos como caminar, hablar, etc., ya que aumenta el dolor y la disnea. Cuando existe bajo gasto cardiaco se ve agitado, intranquilo, extremadamente ansioso, por la hipoperfusión cerebral.
  - Piel: fría, pálida sudorosa, si disfunción severa del ventrículo izquierdo (edema agudo del pulmón o shock), entonces hay cianosis peribucal y de lechos ungueales.
- Aparato respiratorio:
  - Disnea: se observan diferentes grados de disnea que tienen que ver con el grado de disfunción del ventrículo izquierdo. La frecuencia respiratoria aumenta.
  - Estertores pulmonares crepitantes, que pueden ser localizados en bases pulmonares, hasta presentarse en "marea montante" en ambos campos pulmonares, expresando una disfunción extensa y brusca del ventrículo izquierdo. Pueden existir estertores secos (sibilantes).
- Aparato cardiovascular:
  - Los ruidos cardiacos pueden estar normales o auscultarse algo apagado.
  - Es frecuente encontrar un cuarto ruido en el borde esternal izquierdo bajo, hacia el endoapex, de tonalidad grave. El tercer ruido izquierdo se presenta como signo de disfunción del ventrículo izquierdo, se asocia a un

compromiso de un 20 % o mayor de la masa del ventrículo izquierdo.

- Frecuencia cardiaca: bradicardia sinusal o por bloqueo auriculoventricular en los infartos de cara inferior. Taquicardia asociada a infartos extensos, fundamentalmente de cara anterior.
- Tensión arterial: normal en los infartos no complicados. Hipotensión si hay compromiso hemodinámico importante o vasoplejía; o hipertensión a consecuencia de descarga adrenérgica con vasoconstricción y taquicardia.
- Soplos cardiacos: pueden aparecer soplos de regurgitación con relación a disfunción isquémica de los músculos papilares del aparato valvular mitral. También por ruptura de un músculo papilar o ruptura de tabique interventricular, estos se acompañan de edema pulmonar severo con gran mortalidad.
- Roces pericárdicos: aparecen también después de los primeros tres días del infarto agudo de miocardio, se caracterizan por ser transitorios y fugaces. En ocasiones pueden ser intensos y ser confundidos con un soplo cardiaco. Se producen por inflamación de las hojas pericárdicas, cuando el infarto agudo de miocardio es transmural.

Para realizar el diagnóstico de un infarto de miocardio con elevación del ST es fundamental apoyarse en los tres pilares fundamentales:

- Sintomatología clínica de isquemia miocárdica: previamente referida.
- Cambios electrocardiográficos: ocurren cambios dinámicos del segmento ST, en dos o más derivaciones contiguas:
  - Presencia de onda T acuminada, simétrica alta en la isquemia subendocárdica. Es el primer signo que aparece y es de duración breve.
  - Punto J elevado con supradesnivel convexo del segmento ST, que traduce lesión subepicárdica. El supradesnivel mayor o igual que 1 mm en las derivaciones periféricas y mayor o igual que 2 mm en las precordiales.
  - Presencia de onda Q: sugiere muerte celular. La onda Q aparece al consumarse el daño miocárdico, indica necrosis del miocito por lo que aparece tardíamente. La onda Q patológica debe ser mayor de 0,03 s y mayor del 25 % de la onda R, a la cual precede.
  - Evidencia de un bloqueo completo de rama izquierda de reciente aparición.
  - Es importante tener un electrocardiograma de referencia; fundamentalmente, si el paciente tiene antecedentes de cardiopatía, con la finalidad de definir la existencia de cambios dinámicos que hablen a favor del síndrome coronario agudo. En ocasiones se produce la pseudonormalización de ondas T que en el electrocardiograma de base son francamente negativas y, esto, lejos de ser mejoría es signo de isquemia miocárdica aguda.
- Marcadores séricos:
  - Importantes para el diagnóstico definitivo de muerte de células miocárdicas (troponinas): estas enzimas son específicas del miocito y no están presentes en la sangre si no hay ruptura de la membrana por daño celular. Tienen una alta sensibilidad y especificidad para diagnóstico del infarto agudo de miocardio. La troponina T no es específica del miocito, la troponina I sí lo es. Actualmente las troponinas de alta sensibilidad se han adicionado al arsenal diagnóstico del infarto agudo de miocardio, son de mayor sensibilidad y de última generación, su utilización aporta gran confiabilidad al diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Se consideran patológicas, cuando tienen un valor por encima del 99 percentil del límite superior de referencia.
  - Creatina quinasa fracción MB (CPK-MB): esta enzima está presente en el miocito, aunque no es específica de este; también se encuentra en el intestino delgado, la lengua, el músculo esquelético, el útero y la próstata.

Tiene una alta sensibilidad. Una curva característica es diagnóstico de infarto de miocardio agudo.

- Estudio ecocardiográfico: ante un paciente con dolor típico, sin antecedentes de infarto agudo de miocardio y en el que se demuestren alteraciones de la contractilidad segmentaria, se define la naturaleza isquémica del dolor. Pierde utilidad ante la existencia previa de un infarto agudo de miocardio y la presencia de alteraciones segmentarias en la misma región. También es muy útil para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías como la disección aórtica.
- Angiotomografía axial computarizada (angio-TAC) coronario y score de calcio: permiten determinar el grado de afectación del árbol vascular coronario.
- Resonancia magnética: muy útil en el diagnóstico, permite además definir presencia de isquemia aguda de otras alteraciones del músculo cardiaco o de cicatriz antigua miocárdica, cuando se utiliza el realce tardío con gadolinio.
- Otros estudios de imagen: la tomografía por emisión de positrones y la monofotónica. Estas técnicas aún no están disponibles en nuestro medio.

El diagnóstico inicial se establece por:

- Historia del dolor o malestar torácico.
- Elevación persistente del segmento ST o presencia de nuevo bloqueo completo de rama izquierda. Normalmente son necesarios electrocardiogramas repetidos.
- Concentraciones elevadas de marcadores de necrosis miocárdica: elevación de troponinas cardiacas por encima del 99 percentil del límite superior de referencia; si no hay disponibilidad de las mismas, la elevación de la fracción MB de la creatina quinasa sería el test diagnóstico a utilizar.
- Ecocardiograma bidimensional para demostrar trastornos regionales de la contractilidad.

Estratificación temprana del riesgo:

- Edad avanzada.
- Clase Killip alta.
- Frecuencia cardiaca elevada.
- Tensión sistólica baja.
- Localización anterior.
- Infarto previo.
- Fumador.
- Tiempo de evolución.
- Diabetes **mellitus**.
- Obesidad.

Para el diagnóstico diferencial véase "Cardiopatía isquémica".

Tratamiento

Cuando el facultativo se enfrenta a un paciente con un infarto de miocardio con elevación del ST, lo primero a tener en cuenta es que se debe repermeabilizar la arteria obstruida para salvar el miocardio y minimizar el daño. Para esto se cuenta con dos alternativas: tratamiento fibrinolítico e intervencionismo coronario percutáneo (ICP).

Tratamiento fibrinolítico

Consiste en administrar una droga que actúe sobre el trombo intracoronario y logre su lisis. El objetivo es actuar sobre la fibrina que engloba los elementos formes de la sangre y, de esta manera, lograr la lisis del trombo. La terapia fibrinolítica es muy útil y eficaz, ha logrado disminuir la mortalidad por infarto agudo de miocardio a un 30 % en la etapa prefibrinolítica y a un 7-10 % en la etapa fibrinolítica.

Está indicado en:

- Clase I: paciente con menos de 12 h de evolución, supradesnivel persistente del ST o bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) presumiblemente nuevo.
- Clase II: contraindicaciones absolutas:

  - Ictus hemorrágico previo u otros eventos cerebrovasculares dentro del año.
  - Neoplasma intracraneal conocido.
  - Sangrado interno activo.
  - Sospecha de disección aórtica.
  - Infección estreptocócica reciente, utilizar activador recombinante del plasminógeno tisular (rt-PA).
- Clase IIb: contraindicaciones relativas:
  - Hipertensión severa no controlada al ingreso >180/110 mm Hg.[1]
  - Historia de accidente cerebrovascular previo o patología intracerebral conocida que no es una contraindicación.
  - Uso corriente de anticoagulantes en dosis terapéuticas, según relación internacional normalizada (INR) >/= 23.
  - Diátesis hemorrágica conocida.
  - Punción vascular no compresible.
  - Sangrado interno reciente (dentro de 2-4 s).
  - Exposición previa a las estreptoquinasas (STK), especialmente 5 días a 2 años. Antecedente de reacción alérgica.
  - Embarazo.
  - Úlcera péptica activa.
  - Historia crónica de hipertensión arterial severa.
  - Trauma reciente (dentro de 2-4 semanas), incluyendo trauma cerebral o traumático o reacción en cadena de la polimerasa (RCP) prolongada (>10') o cirugía mayor (<3 s).

Existen varios agentes fibrinolíticos de probada eficacia, en Cuba se dispone de la estreptoquinasa recombinante, producida en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, la cual ha demostrado tener una eficacia igual a la estreptoquinasa convencional. La dosis es de 1500 000 U diluido en 100 mL de dextrosa al 5 % a pasar en 1 h.

Los criterios de efectividad del tratamiento fibrinolítico son:

- Clínico: alivio del dolor.
- Electrocardiográfico: disminución del supradesnivel del ST y >50 %.
- Enzimático: pico enzimático precoz.
- Arritmias de reperfusión: ritmo idioventricular acelerado (RIVA) y taquicardia ventricular (TV).

Las complicaciones de la fibrinólisis son:

- Sangramientos: el más temido es la hemorragia cerebral, por suerte poco frecuente con la estreptoquinasa. Existen factores de riesgo que son predictores de hemorragia intracraneal, los cuales son:
  - Edad avanzada.
  - Bajo peso corporal.
  - Sexo femenino.
  - Enfermedad cerebrovascular previa.
  - Hipertensión sistólica y diastólica en el ingreso.
- Los sangrados no cerebrales importantes (complicaciones de sangrado que requieren transfusión sanguínea o que ponen en peligro la vida) pueden ocurrir en un 4-13 % de los pacientes tratados.

Intervencionismo coronario percutáneo

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) es la terapéutica más eficaz, ya que actúa sobre el trombo oclusivo, pero también sobre la lesión aterosclerótica fija, logrando de esta manera una recanalización óptima, con menor probabilidad de reorganización del trombo. Existen varias opciones de este tratamiento:

- Intervencionismo coronario percutáneo primario: se realiza en las primeras 2 h desde el comienzo de los síntomas, como forma primaria de recanalización coronaria. Tiene el inconveniente que solo se puede realizar en centros donde se disponga de un servicio de cardiología intervencionista las 24 h, ya que la demora implica mayor deterioro miocárdico.
- Intervencionismo coronario percutáneo de rescate: se realiza ante el fracaso del tratamiento fibrinolítico, durante las primeras 12-24 h.
- Intervencionismo coronario percutáneo en el shock cardiogénico: la mortalidad por el shock

[1] Si las cifras son menores que 180/110 mm Hg luego del tratamiento rápido podrán utilizarse los agentes trombolíticos.

cardiogénico ha disminuido con esta alternativa de tratamiento de 80 a 40-60 % en los centros con experiencia en este proceder. Debe realizarse tempranamente (18-36 h).

Las medidas generales a realizar son:

- Ingreso en una unidad de cuidados coronarios intensivos.
- Monitoreo cardiovascular constante.
- Aliviar el dolor: morfina 0,1 mg/kg en dosis fraccionadas de 2-8 mg, puede repetirse c/10-15 min. En ocasiones se requieren dosis elevadas para el alivio del dolor y la ansiedad. Es especialmente útil en el tratamiento del edema agudo del pulmón como comienzo del infarto agudo de miocardio, ya que es vasodilatador fundamentalmente venoso, disminuye la precarga y así el consumo miocárdico de oxígeno.
- Oxígeno: actualmente se utiliza aporte suplementario de oxígeno en pacientes con hiposaturación arterial (menor que 90 %), como es el caso de disfunción ventricular izquierda, y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Antiagregantes plaquetarios

Los principales fármacos inhibidores son:

- Ácido acetilsalicílico (ASA): inhibe la vía de la ciclooxigenasa, por lo que bloquea la síntesis del tromboxano A2 al nivel plaquetario. La dosis inicial es 160-325 mg sin cubierta entérica, debe masticarse para absorción rápida. Utilizar lo antes posible si hay sospecha de síndrome coronario agudo. Dosis de mantenimiento 80-125 mg/día. Debe mantenerse indefinidamente.
- Clopidogrel (75 mg): es una tienopiridina, inhibe la activación de los receptores de adenosina. Es una alternativa en los pacientes con intolerancia al ácido acetilsalicílico; estudios recientes (CLARI-TY) han demostrado un beneficio mayor con el uso sinérgico. La dosis de carga es previa al proceder 600 mg con relación a intervencionismo coronario (STENT), luego mantener dosis de 75 mg/día. Si no hay intervencionismo, administrar dosis de carga de 300 mg y luego igual dosis de mantenimiento.

Anticoagulantes

La activación de la trombina desempeña una función fundamental en la oclusión vascular, por lo que las drogas antitrombínicas tienen gran utilidad para:

- Prevenir la reorganización del trombo, ya que el substrato más trombogénico es el trombo residual.
- Evitar la formación de trombo mural con relación a la estasis intracavitaria que se produce en los infartos extensos.
- Evitar los fenómenos tromboembólicos a punto de partida de un trombo intracavitario presente.

Antitrombínicos indirectos

Los antitrombínicos indirectos actúan unidos a otro substrato que puede ser una proteína plasmática o un cofactor para lograr inhibir la trombina. Dentro de estos se tienen:

- Heparina no fraccionada: es un mucopolisacárido de peso molecular entre 5000-30 000 Da. Se une a la antitrombina III. El complejo formado (heparina-antitrombina III-trombina) impide la unión de la trombina con el fibrinógeno, por lo que se inhibe la formación de fibrina. Dosis bolo inicial de 60 U/kg sin pasar de 4000 U, continuar con infusión a razón de 12 U/kg/h a mover el tiempo de tromboplastina activado de 50-70 s.
- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): se obtiene por despolimerización, logrando un mucopolisacárido de cadena corta, ejercen su efecto fundamentalmente sobre el factor X activado. Existen varios tipos de heparinas de bajo peso molecular, de las cuales la que está ampliamente validada y comprobada su efectividad en el síndrome coronario agudo es la enoxaparina. Dosis 30 mg vía intravenosa como dosis inicial, a continuar con 1 mg/kg c/12 h por vía subcutánea. En los pacientes mayores de 75 años no se recomienda la dosis intravenosa inicial y se debe calcular a 0,75 mg/kg la dosis

de mantenimiento subcutánea; también así en los pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Ventajas: fácil utilización por vía subcutánea, no necesita realizar monitoreo del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) activado. Vida media prolongada, por lo que se administra solo dos veces al día.

Drogas vitamina K dependientes

La warfarina es un dicumarínico que se administra por vía oral. No se utiliza en la actualidad para prevenir o actuar sobre la oclusión intracoronaria, pero sí es muy útil para actuar sobre estados protrombóticos intracavitarios como son:
- Infartos de cara anterior extensos o apicales.
- Aneurisma ventricular.
- Dilatación del ventrículo izquierdo con función sistólica disminuida, moderada a severamente.
- Trombo mural reciente.
- Fibrilación auricular.

La dosis de warfarina recomendada para comenzar es de 4-5 mg diarios, conjuntamente con el uso de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (BPM), hasta que el international normalised ratio o cociente internacional normalizado (INR), determinación analítica para controlar el nivel de anticoagulación, esté entre 2-3; luego retirar la heparina y continuar con la warfarina al menos por tres meses, si hay trombo mural, hasta que se epitelice o por tiempo indefinido si hay función ventricular muy deficiente y fibrilación auricular.

Antiisquémicos

Entre estos están los inhibidores de los receptores β, los nitratos, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona cardiaco local, anticálcicos e inhibidores de la cicloxigenasa 1.

Inhibidores de los receptores β (β-bloqueantes)

Estos son de gran utilidad, ya que:
- Al disminuir la frecuencia cardiaca y el inotropismo, disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico.
- Disminuyen la liberación de catecolaminas, con disminución de los ácidos grasos circulantes, así se bloquea la descarga simpática.
- Control de la actividad arritmogénica y la incidencia de fibrilación y taquicardia ventricular.
- Disminuyen la mortalidad.
- Limitan el tamaño del infarto, cuando se utilizan en las primeras horas.

De ahí su gran efectividad, se utilizan precozmente y también a largo plazo como profilaxis secundaria.

Las contraindicaciones del β-bloqueo son:
- Frecuencia cardiaca <60 latidos/min.
- Tensión arterial sistólica <90 mm Hg.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- Insuficiencia ventricular izquierda moderada o grave.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o asma bronquial.
- Vasculopatía periférica grave.

Las drogas β-bloqueantes son:
- Atenolol: bloqueador β_1 selectivo. La dosis es de 25-50 mg/12 h.
- Si el paciente presenta un estado hiperdinámico (tensión arterial elevada y taquicardia), se debe administrar un bolo intravenoso de 5 mg, luego continuar con la dosis indicada vía oral.
- Metoprolol: bloqueante β_1 selectivo. La dosis inicial intravenosa es de 5 mg c/5 min, hasta 15 mg; luego continuar con 50 mg/12 h hasta 100 mg/12 h.
- Carvedilol: bloqueante α y β, se comienza con dosis bajas 3,25 mg/día, luego 2 veces al día; incrementar progresivamente cada semana hasta lograr la dosis mayor posible, ideal 25 mg/12 h. Este fármaco es el de elección si existe evidencia de disfunción ventricular.

Nitratos

Estos realizan las siguientes acciones:

- Disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo y la presión capilar pulmonar.
- Reducen la tensión arterial.
- Disminuyen el volumen del ventrículo izquierdo.
- Disminuyen el trabajo cardiaco.
- Mejoran el flujo sanguíneo coronario por su efecto vasodilatador a este nivel y, además, favorecen la apertura de vasos colaterales.

Las drogas que se indican son:

- Nitroglicerina: por vía oral no logra aliviar el dolor; sin embargo, disminuye la precarga y es útil con relación a la disfunción del ventrículo izquierdo. Por vía intravenosa se utiliza en tres circunstancias: hipertensión arterial, disfunción aguda del ventrículo izquierdo y angina posinfarto. La dosis es de 5-10 µg/min, con aumentos de 5-20 µg/min hasta que la tensión arterial disminuya un 10 %, si es normotenso; o un 30 % si hay hipertensión arterial. Se debe vigilar hipotensión menor que 90 mm Hg la sistólica o si hay presencia de taquicardia secundaria al fármaco. Tiene una duración de 48-72 h.
- Nitratos vía oral: no disminuyen mortalidad ni actúan sobre el consumo de oxígeno miocárdico, por lo que no tienen indicación como terapéutica posinfarto agudo de miocardio. Solo se indican si hay angina posinfarto para alivio al dolor.

Precauciones:

- No utilizar en pacientes con infarto del ventrículo derecho, tampoco se debe utilizar en los de cara inferior.
- Puede inducirse metahemoglobinemia con altas dosis.
- Tener en cuenta el fenómeno de tolerancia que condiciona el aumento progresivo de las dosis.

Enzima conversora de angiotensina. Inhibidores

Estos evitan la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, que induce remodelado cardiaco con dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Desde el estudio SAVE y CONSENSUS se demostró la significativa disminución en la mortalidad con el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina tras un infarto de miocardio con elevación del ST. Tienen indicación en todos los infartos desde las primeras 24 h de su instalación, fundamentalmente en los infartos grandes, con evidencias de disfunción ventricular izquierda.

Estos fármacos se utilizan para:

- Prevenir el remodelado cardiaco y evitan la disfunción ventricular.
- Mejorar la hemodinamia cardiovascular.
- Disminuir la mortalidad.

Las drogas que se indican son:

- Captopril: Se debe comenzar con dosis bajas de 6,25-12,5 mg/8 h y aumentar, si la tensión arterial lo permite, hasta 25 mg/8 h.
- Enalapril: comenzar con 5-10 mg/día hasta 20 mg/día.

Se sugiere evitar hipotensión arterial. Es frecuente la hipotensión severa con relación a la primera dosis, más severa si se están utilizando diuréticos u otros fármacos como nitratos y β-bloqueantes. Por esto se recomiendan dosis pequeñas iniciales y, si es posible, no asociarlo con diuréticos.

Las reacciones secundarias son:

- Fenómenos alérgicos: angioedema.
- Fenómenos inmunológicos: tos seca y pertinaz.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona cardiaco local

Entre estos se encuentran espironolactona, el cual frena el remodelado cardiaco local. La dosis es de 25-50 mg/día.

Anticálcicos

Entre los anticálcicos solo se recomienda el diltiazem como alternativa al β-bloqueo en los pacientes con contraindicación a estos. El amlodipino es una dihidropiridina de tercera generación, útil en los pacientes con angina posinfarto o en los hipertensos.

Inhibidores de la cicloxigenasa 1

Entre estos, como medicamento se tiene simvastatina o atorvastatina. Estos actúan estabilizando la placa ateromatosa inestable. Útiles, aunque no exista hipercolesterolemia. La dosis es de 20 mg/día. Se debe administrar por la noche (9:00 p.m.).

Rehabilitación cardiovascular

Es fundamental realizar una rehabilitación cardiovascular adecuada con una movilización precoz, con movimientos pasivos de inicio, permitir la incorporación del paciente a sus actividades gradualmente, de forma dirigida con un programa integral de rehabilitación cardiovascular previa estratificación de riesgo para lograr reincorporación plena de los pacientes a la sociedad, tras alcanzar una capacidad física adecuada.

Infarto agudo de miocardio sin elevación del ST y angina inestable aguda

Es una de las formas de presentación del síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST). Generalmente existe dolor precordial típico de isquemia miocárdica y sus síntomas equivalentes, con relación o no a esfuerzo físico y acompañado de síntomas neurovegetativos. La diferencia está en el tiempo de duración del dolor, que no es mayor de 20 min y en la forma de lograr el alivio de este, ya que se puede conseguir sin necesidad de utilizar opiáceos, solo con reposo y el uso de nitroglicerina sublingual, o actuando sobre la causa que origina el desbalance entre aporte y demanda de oxígeno en el miocardio (por ejemplo, controlando la frecuencia cardiaca en un paroxismo de fibrilación auricular, disminuyendo la tensión arterial en una crisis hipertensiva, etc.). En ocasiones hay que acabar utilizando morfina o meperidina si no se ha logrado con las medidas anteriores.

La angina inestable tiene diversas clasificaciones, en las cuales no se profundiza, solo se llama la atención respecto a que una angina que se presenta al esfuerzo físico está en relación con la enfermedad aterosclerótica obstructiva coronaria mayor que un 70 % de la luz vascular, por lo general estos pacientes presentan claudicación al esfuerzo físico y no se considera angina inestable; pero, si es de comienzo reciente (menor de tres meses), o si la padecía antes y la frecuencia y duración de las crisis aumenta, el umbral de aparición del dolor disminuye o hay necesidad de aumentar la dosis de nitroglicerina sublingual de manera progresiva para lograr el control de la angina, se debe pensar que existe una complicación de la placa ateromatosa y que puede ocurrir una trombosis intracoronaria total o parcial.

Con todo lo anterior, entonces sí se está en presencia de una angina inestable, al igual que las anginas que se presentan en reposo, fundamentalmente las nocturnas en las que el paciente despierta producto del dolor se asocian de manera directa a una placa vulnerable ya complicada con una aterotrombosis.

Existen indicadores de riesgo con relación a la angina inestable. Se considera de alto riesgo si presenta las características clínicas siguientes:

- Antecedentes patológicos personales (APP): diabetes mellitus tipo II, infarto de miocardio previo, edad >70 años.
- Signos clínicos de disfunción del ventrículo izquierdo: crepitantes, tercer R izq, frecuencia cardiaca elevada, hipotensión arterial.
- Electrocardiográficos: infradesnivel del ST >2 mm en dos derivaciones contiguas o más. Infradesnivel del ST generalizado.
- Enzimáticos: elevación de las troponinas cardiacas.
- Ecocardiográficamente existencia de trastornos de la contractilidad segmentaria durante el dolor; fundamentalmente, si se presentan en la cara anterior del ventrículo izquierdo de manera aislada o en varias paredes. Signos de disfunción sistólica ventricular izquierda. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40 %.

- Angiográficos: evidencia de enfermedad aterosclerótica coronaria multivaso o del tronco de la coronaria izquierda.

Infarto de miocardio sin onda Q

Se produce necrosis miocárdica, pero electrocardiográficamente no se evidencia existencia de la onda Q; por lo general se presenta el cuadro clínico con dolor típico, prolongado (más de 20 min), que necesita para su alivio de opiáceos. El diagnóstico se realiza al mantenerse los cambios electrocardiográficos y constatar una curva enzimática característica. El infarto agudo de miocardio no-Q tiene una menor mortalidad al alta, pero tiene una mayor tasa de reoclusión coronaria y reinfarto, por lo que al año tienen una mortalidad similar.

Diagnóstico y cuadro clínico positivo

Al igual que el síndrome coronario agudo con elevación del ST se basa en tres pilares diagnósticos, de los cuales la elevación enzimática es el fundamental:

- Clínica: descrita en los párrafos anteriores.
- Electrocardiograma: en la angina inestable se producen cambios electrocardiográficos durante el dolor en dos o más derivaciones contiguas, que pueden ser ligeros: 0,5 mV a más de 2 mV; mientras mayor sea el infradesnivel del ST, mayor es el riesgo. En ocasiones no se evidencian trastornos electrocardiográficos y esto no es motivo de descartar la posibilidad de síndrome coronario agudo sin elevación del ST. En el infarto agudo de miocardio no-Q se presenta cambios en la onda T e infradesnivel del segmento ST, que se mantienen aún sin clínica alguna una vez que se alivie el dolor.
- Enzimas: habitualmente no hay aumento de las enzimas cardiacas en sangre, pero puede existir ligero aumento de las troponinas desde 6 h después del inicio del cuadro coronario agudo, hasta 10-14 días después. Esto es indicador de mayor riesgo.
- Infarto agudo de miocardio no-Q: curva enzimática, con el ascenso característico y posteriormente descenso gradual de las enzimas que sugieren muerte de miocitos como son las troponinas T e I y la creatina quinasa MB, tal y como ocurre en los infartos agudos de miocardio Q.

Diagnóstico diferencial y exámenes complementarios

(Véase en "Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST").

Tratamiento

Los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST son tributarios de rápida estratificación. Si resultan de alto riesgo, necesitan estudio invasivo en las primeras 48 h, preferiblemente después de lograr estabilizarlos con tratamiento medicamentoso que consiste en:

- Tratamiento anticoagulante y antiagregante plaquetario.
- Tratamiento antiisquémico: nitratos, β-bloqueadores, anticálcicos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- Terapéutica para estabilizar la placa aterosclerótica.
- Debe tratarse la causa si existe una angina secundaria a anemia, tirotoxicosis, arritmia cardiaca o trastorno de la conducción auriculoventricular, etc.
- El tratamiento invasivo se realiza por intervencionismo coronario: se le hace coronarioangiografía con intención de realizar revascularización coronaria percutánea, con implantación de STENT coronario, siempre que sea posible, o al menos conocer la anatomía coronaria para definir conducta a seguir (tabla 10.1).

Tabla 10.1. Guías de actuación según medicina basada en la evidencia

Evaluación del cuadro clínico	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
El interrogatorio debe realizarlo un personal entrenado en detección precoz y caracterización de los pacientes.	I	A
Interrogar sistemáticamente sobre localización, características, duración, desencadenantes, repetición y síntomas acompañantes.	I	C
Ningún puntaje supera el criterio clínico ante la sospecha de dolor torácico de origen isquémico coronario, electrocardiograma y marcadores bioquímicos.	I	C
Electrocardiograma		
Realizar la prueba en los primeros 10 min que el paciente tiene contacto con personal de la salud.	I	B
El médico debe estar entrenado en la interpretación de las alteraciones del segmento ST (supra, infra), onda T negativa de origen isquémico y otras alteraciones que confunden.	I	C
Realizar derivaciones derechas y posteriores para detectar infarto de miocardio posterior y compromiso del ventrículo derecho.	IIa	B
Biomarcadores		
Preferir las troponinas dentro de las primeras horas de inicio del dolor.	I	A
Mediciones seriadas para diferenciar elevaciones agudas de las crónicas.	I	B
Si no hay disponibilidad de troponinas, usar creatina quinasa MB (CK-MB).	I	C
Estratificación de riesgo		
Uso de porcentajes validados para estratificar riesgo isquémico (GRACE).	I	A
Precocidad de la coronariografía en relación al riesgo isquémico.	I	C
Prueba funcional en pacientes de bajo riesgo y estrategia conservadora.	I	C
Establecer riesgo de sangrado.	IIa	B

Bibliografía

Alfonzo Pacheco, M. F., Escudero Requena, A. D, Franco Ramirez, D. C. y Pozo Arcentales, M. A. (2020) Manejo del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. RECIMUNDO, 4(1), 65-77. Recuperado de: https://dialnet.unirioja.es/servlet/autor?codigo=5070313

Araujo, G. N., Silveira, A. D., Scolari, F. L., Custodio, J. L., Marques, F. P., Beltrame, R., **et al.** (2020). Admission bedside lung ultrasound reclassifies mortality prediction in patients with st-segment-elevation myocardial infarction. Circulation Cardiovasc Imaging, 13(6), e010269. Recuperado de: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.119.010269?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Cediel, G., Sandoval, Y., Sexter, A., Carrasquer, A., González-Del-Hoyo, M., Bonet, G., **et al.** (2019). Risk Estimation in Type 2 Myocardial Infarction and Myocardial Injury: The Tarraco Risk Score. Am J Med, 132(2):217-226. Recuperado de: https://europepmc.org/article/MED/30419227

Ciliberti, G., Coiro, S., Tritto, I., Benedetti, M., Guerra, F., Del Pinto, M., **et al.** (2018). Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction

and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). Internat J Cardiol, 267, 41–45. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.092

Dahl Aarvik, M., Sandven, I., Dondo, T. B., Gale, C. P., Ruddox, V., Munkhaugen, J., **et al.** (2019). Effect of oral β-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 5(1), 12–20. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy034

León Samaniego, G. F, León Tumbaco, E. D, Valdivieso Mendoza N. E, Llimaico Noriega, M. J, y Espinoza Carrasco, F. A. (2020). Score Cadillac como predictor de muerte en pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a angioplastia. Rev Cubana Med Gen Integr, 36(3). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252020000300008&script=sci_arttext&tlng=en

Quesada Castillo, Y., Pérez Acuña, E., Pérez Acuña, E. L., Rodríguez Sugve, L., y Rosales García, J. (2020). Infarto agudo de miocardio en una unidad de cuidados intensivos municipal. REVMIE., 19(1). Recuperado de: https://revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/660

Rodríguez-Ramos, M. A., Santos-Medina, M. (2020). Muerte súbita intrahospitalaria luego de infarto agudo de miocardio en Cuba en los últimos tres años. Análisis de registros institucionales. Arch Cardiol México, 90(3). Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402020000300341&script=sci_arttext

Tardif, J. C., Kouz, S., Waters, D. D., Bertrand, O. F., Diaz, R., Maggioni, A. P., **et al.** (2019). Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. New Engl J Med, 381(26), 2497–2505. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388

Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., **et al.** (2019). ESC Scientific Document Group Fourth universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J, 40, 237-269. Recuperado de: https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Fourth-Universal-Definition-of-Myocardial-Infarction

Valladares Carvajal, F. J, Ravelo Coma, Y. C., de la Cruz Avilés, L., Isaac Gonzále, Z M. (2020). Adherencia a la guía de práctica clínica en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y su relación con variables demográficas y clínicas. Revista Finlay, 10(2),142-150. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000200142

Vázquez-Oliva, G., Zamora, A., Ramos, R., Martie, R., Subiranag, I., Grau, M., **et. al.** (2018). Tasas de incidencia y mortalidad, y letalidad poblacional a 28 días del infarto agudo de miocardio en adultos mayores. Estudio REGICOR. Rev Esp Cardiol, 71, 718-725. Recuperado de: https://www.revespcardiol.org/en-tasas-incidencia-mortalidad-letalidad-poblacional-articulo-resumen-S0300893217306176?redirect=true

Yebyo, H. G., Aschmann, H. E., Kaufmann, M., y Puhan, M. A. (2019). Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. Am Heart J, 210, 18–28. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.12.007

Zeymer, U., Bueno, H., Granger, C. B., Hochman, J., Huber, K., Lettino, M., **et al.** (2020). Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. European Heart J. Acute Cardiovas Care, 9(2), 183–197. Recuperado de: https://doi.org/10.1177/2048872619894254

Capítulo 11

Insuficiencia cardiaca

Verónica del Carmen Mauri Alvarez

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud de creciente prevalencia en la población mundial. Se estima que afecta entre el 1-3 % de la población adulta de los países desarrollados, llegando al 10 % en las personas mayores de 70 años. Son varias las razones para este incremento, entre los que destaca envejecimiento poblacional, avances en el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamientos más eficientes.

Insuficiencia cardiaca como síndrome clínico progresivo

La insuficiencia cardiaca es un síndrome clínico progresivo que se caracteriza por síntomas y signos que expresan el deterioro estructural y funcional del corazón, que trae consigo la disminución del gasto cardiaco o el aumento de las presiones de llenado.

Clasificación

La insuficiencia cardiaca se puede clasificar de diferentes formas:

- Según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI):
  - Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (FEVIc) ≥50 %.
  - Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio (FEVIm) entre 40-49 %.
  - Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (FEVIr) <40 %.
- Según la New York Heart Association, basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física:
  - Clase I: Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones.
  - Clase II: Leve limitación de la actividad física ordinaria. Se siente comodidad en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
  - Clase III: Marcada limitación a la actividad física. Actividad menor a la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
  - Clase IV: Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo.
- Según tiempo de evolución de la enfermedad:
  - Insuficiencia cardiaca de novo: Insuficiencia cardiaca de nueva aparición. Se puede presentar de forma aguda o subaguda.
  - Insuficiencia cardiaca aguda: Síntomas y signos de insuficiencia cardiaca que se instalan de forma súbita, en escasos minutos o en horas.
  - Insuficiencia cardiaca crónica: Paciente en tratamiento con síntomas y signos que no han cambiado durante un mes y se describe como un paciente estable. Si la insuficiencia cardiaca estable crónica se deteriora, se el paciente está “descompensado”.
- Según estadios evolutivos de la insuficiencia cardiaca, según las Guías del American College of Cardiology/American Heart Association:
  - Estadio A: Pacientes con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca debido a presentar factores de riesgos. No presentan

anomalías estructurales del pericardio, miocardio ni válvulas cardiacas.
- Estadio B: Pacientes con una cardiopatía estructural que se asocia claramente con el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Nunca han mostrado signos o síntomas de insuficiencia cardiaca.
- Estadio C: Pacientes con síntomas actuales o previos de insuficiencia cardiaca, asociados con cardiopatía estructural.
- Estadio D: Pacientes con cardiopatía estructural avanzada y síntomas de insuficiencia cardiaca, a pesar del tratamiento médico máximo, que requieren intervención especializada.

Etiología

Las causas de la insuficiencia cardiaca se pueden dar por lo siguiente:

- Miocardio enfermo:
  - Cardiopatía isquémica.
  - Daño tóxico: Alcohol, cocaína, anfetaminas, esteroides cobre, hierro, cobalto. Medicamentos como esteroides anabólicos, citostáticos, antiinflamatorios no esteroideos, antiarrítmicos, antidepresivos, inmunomoduladores. Radiación.
  - Daño inmunomediado e inflamatorio: Bacteriana, espiroquetas, fúngica, protozoica, parasitarias, viral. Miocarditis linfocítica, enfermedad de Graves, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, miocarditis esinofílica.
  - Infiltrativa: infiltración de neoplásicas o metastásica, amiliodosis, sarcoidosis, hemocromatosis, enfermedad de Pompe, enfermedad de Fabry.
  - Alteraciones metabólicas: hormonales (enfermedades de tiroides y paratiroides, acromegalia, enfermedad de Conn, enfermedad de Addison, diabetes , síndrome metabólico).
  - Alteraciones nutricionales (deficiencias de vitaminas, selenio, hierro, fosfatos, obesidad).
  - Alteraciones genéticas: distrofias musculares, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía restrictiva.
- Condiciones de carga anormal:
  - Hipertensión arterial.
  - Defectos estructurales de válvulas o miocardio: adquiridos o congénitos (valvulopatía mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar).
  - Enfermedades del pericardio y endomiocárdicas: pericarditis restrictivas, derrame pericárdico, fibroelastosis endomiocár-dica.
  - Gasto cardiaco elevado: anemia grave, sepsis, enfermedad de Paget, fístulas ateriovenosa, embarazo.
  - Sobrecarga de volumen: enfermedad renal crónica, sobrecarga de fluidos iatrogénica.
  - Arritmias: taquiarritmias y bradiarritmias.

Fisiopatología

La presencia de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección es una característica patológica común en las manifestaciones clínicas.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo son consecuencias de múltiples y complejos procesos fisiopatológicos, entre los que destaca:

- Perfusión orgánica reducida.
- Activación de sistemas neuroendocrino (sistema adrenérgico, sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema vasopresina) y sistema inflamatorio.
- Remodelado cardiovascular (dilatación ventrículo izquierdo, hipertrofia de miocito, fibrosis miocárdica).
- Empeoramiento de la función cardiaca.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

La fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada del ventrículo izquierdo es menos conocida. Se conoce que, además de la disfunción diastólica (relajación anormal del ventrículo izquierdo o alteración en la distensibilidad de las cámaras cardiacas), se asocia a múltiples comorbilidades que determinan un aumento en la prevalencia. Es más frecuente en mujeres, pacientes de edad avanzada con historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad.

Las bases fisiopatológicas plantean:

- Disfunción diastólica como elemento fundamental.
- Disfunción sistólica longitudinal del ventrículo izquierdo.
- Hipertensión pulmonar.
- Vasodilatación anormal con el ejercicio.
- Alteración en el acoplamiento ventrículo-arterial.
- Incompetencia cronotrópica.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca pueden ser típicas o no (tabla 11.1). La disnea y la fatiga constituyen los síntomas más constantes. La disnea, en ocasiones, resulta difícil distinguir su origen, sobre todo en pacientes con enfermedad obstructiva crónica, obesidad y en ancianos.

Recientemente, se describe un nuevo síntoma, la bendopnea, que no es más que la disnea cuando el paciente se inclina hacia adelante (por ejemplo, al atarse los zapatos, se relaciona con aumento de las presiones de llenado durante dicha maniobra en pacientes que ya tenían presiones de llenado basales elevadas). Este síntoma se asocia a la insuficiencia cardiaca avanzada.

Tabla 11.1. Manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca

Síntomas	Signos
Manifestaciones clínicas típicas	
Disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, fatiga, cansancio	Tercer ruido cardiaco o ritmo de galope, desplazamiento del latido de la punta, reflujo hepatoyugular
Manifestaciones clínicas menos típicas	
Tos nocturna, bendopnea, confusión (sobre todo en ancianos), palpitaciones, mareo, síncope	Hinchazón (tobillos, sacro, escrotos), sibilancia, hepatomegalia, ascitis, estertores crepitantes, soplo cardiaco, taquicardia, respiración de Cheyne-Stokes, pérdida de peso, ganancia de peso, oliguria, caquexia, extremidades frías, presión del pulso estrecha, pulso irregular

Es importante realizar una historia clínica detallada, haciendo énfasis en el interrogatorio y examen físico buscando las posibles etiologías, causas precipitantes y manifestaciones clínicas.

Causas

Entre las causas precipitantes se encuentran:

- Infecciones.
- Embarazo.
- Anemia.
- Estrés.
- Ejercicio excesivo.
- Toricoxicosis.
- Transgresión dietética. Ingesta excesiva de sal en la dieta.
- Fármacos que retienen sodio (antiinflamatorios no esteroideos).
- No adherencia al tratamiento. Suspensión del mismo con diuréticos.
- Hipertensión arterial.

- Tromboembolismo pulmonar.
- Arritmias.
- Isquemia miocárdica.
- Fármacos inotrópicos negativos: β-bloqueadores, verapamilo, diltiazen, antiarrítmicos del grupo I.

Diagnóstico

En el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca se debe tener en cuenta la edad del paciente, así como la presencia de comorbilidades que contribuyan al desarrollo de la enfermedad (Fig. 11.1).

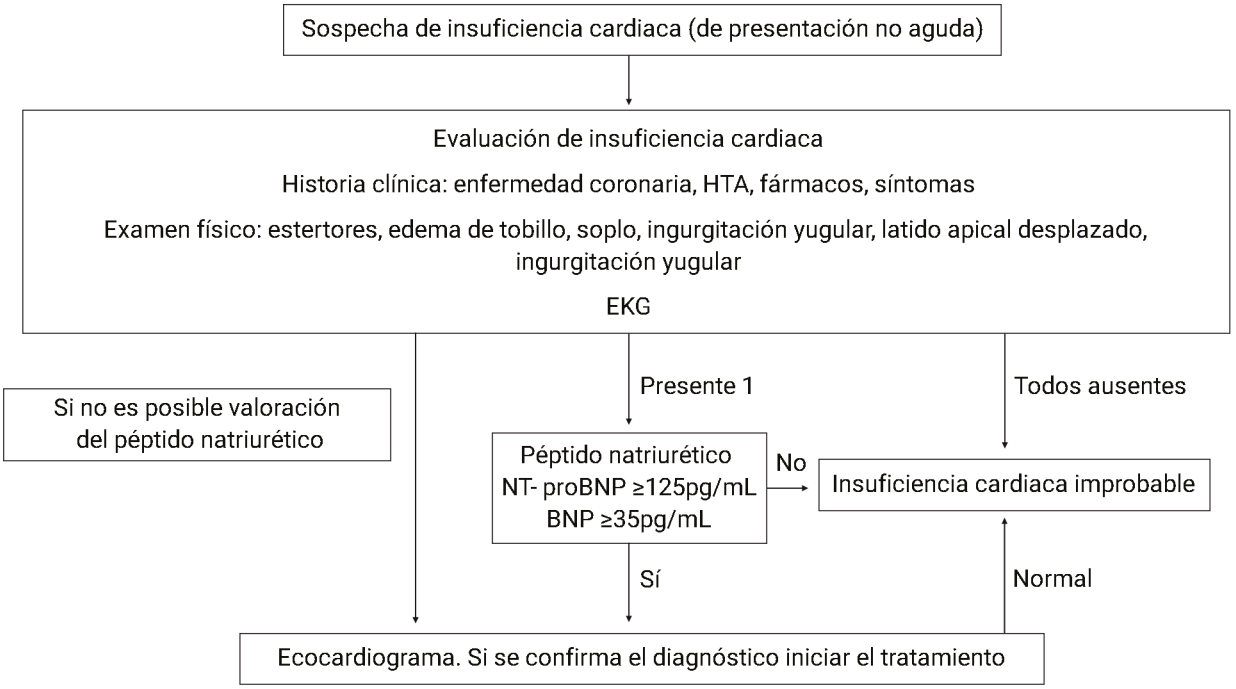

Fig. 11.1. Algoritmo para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca.

Según la Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica se requiere para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida lo siguiente:

- Presencia de síntomas y signos de insuficiencia cardiaca.
- Fracción de eyección menor de 40 %.

Para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada y en rango medio se requiere:

- Presencia de síntomas o signos de insuficiencia cardiaca.
- Fracción de eyección conservada (≥50 %) o fracción de eyección rango medio (entre 40-49 %).
- Altas concentraciones de péptido natriurético cerebral (BNP >35 pg/mL o fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral NT-ProBNP >125 pg/mL).
- Datos objetivos de otras alteraciones cardiacas funcionales o estructurales (tabla 11.2).

Tabla 11.2. Criterios diagnósticos de la insuficiencia cardiaca

Criterios	IC-FEVIc	IC-FEVIm	IC-FEVIr
Síntomas y signos de IC	Sí	Sí	Sí
FEVI	≥50 %	40-50 %	<40 %

Tabla 11.2. (cont.)

Criterios	IC-FEVIc	IC-FEVIm	IC-FEVIr
BNP >35pg/mL	Sí	Sí	No requerido
NT-Pro BNP >125 pg/mL	Sí	Sí	
Alteraciones cardiacas funcionales o estructurales	Sí	Sí	

Leyenda: IC: insuficiencia cardiaca, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, BNP: péptido natriurético cerebral, NT-Pro BNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral, FEVIc: fracción de eyección conservada del ventrículo izquierdo, FEVIm: fracción de eyección en rango medio del ventrículo izquierdo, FEVIr: fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:

- Ecocardiograma transtorácico: constituye la prueba más útil para diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Permite identificar alteraciones estructurales y funcionales del corazón, así como clasificar la enfermedad según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- Electrocardiograma: esta prueba no es específica para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, sin embargo, es importante conocer que en un paciente con electrocardiograma normal la enfermedad es improbable. Brinda información valiosa para establecer la posible causa (por ejemplo, en el infarto agudo de miocardio), así como para el tratamiento al identificar arritmias, trastornos de conducción, entre otros.
- Péptido natriurético cerebral: útil en el diagnóstico en pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca de presentación no aguda. Sus valores elevados, junto con síntomas y signos de insuficiencia cardiaca, hacen muy probable el diagnóstico. Sin embargo, en pacientes con un valor normal de péptido natriurético cerebral lo descartaría.
- Radiografía de tórax: puede evidenciar cardiomegalia y signos de congestión pulmonar, así como la presencia de derrame pleural, sobre todo derecho. Permite descartar causas respiratorias de la sintomatología, fundamentalmente en la urgencia.
- Resonancia magnética cardiaca: es recomendado para diagnóstico en los casos de cardiopatía congénita. Es una técnica de imagen con mayor precisión para medir volúmenes, masa y fracción de eyección de los ventrículos derecho e izquierdo. Útil en pacientes con ecocardiograma no concluyente.
- Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y ventriculografía con radionucleótidos y tomografía por emisión de positrones: estudios que se realizan para el diagnóstico de isquemia miocárdica.
- Angiografía coronaria: indicada en pacientes con insuficiencia cardiaca y angina de pecho refractaria al tratamiento.
- Pruebas genéticas: estas se indican en algunos pacientes que presenten miocardiopatía.
- Se debe realizar a todos los pacientes en la evaluación examen de laboratorio clínico, que permite identificar factores de riesgo y otras comorbilidades como son:
  - Hemograma con diferencial.
  - Glicemia, hemoglobina glucosilada.
  - Transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), gamma glutamil transpeptidasa (GGT).
  - Creatinina, ácido úrico, urea, ionograma.
  - Lipidograma mínimo (colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad, baja densidad, de muy baja densidad y triglicéridos).
  - Hierro sérico.

- Hormonas tiroideas (sobre todo en ancianos).

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Los objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardiaca son prevenir los factores de riesgos o alteraciones estructurares que favorecen su aparición, retrasar la aparición y desarrollo de la enfermedad, controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida, así como disminuir la hospitalización y mortalidad.

Tratamiento preventivo

Se recomienda promover un estilo de vida saludable y control de los factores de riesgo, ya que dichas medidas han evidenciado que retrasan la aparición de insuficiencia cardiaca y mejoran la calidad de vida del paciente:

- Dieta saludable: bajo consumo de sal, aumentar el consumo de frutas y vegetales.
- Práctica de ejercicio regular: se recomienda la práctica de ejercicio físico regular entre 3-6 veces en la semana con una duración no menor de 45 min. Se indica el ejercicio aeróbico.
- Abandono del consumo de tabaco.
- Consumo moderado de alcohol (hasta siete bebidas semanales).
- Control del peso corporal.
- Control de la hipertensión arterial.
- Control de la diabetes mellitus.
- Control de las dislipidemias.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

El objetivo del tratamiento del paciente con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (<40 %) es mejorar la capacidad funcional, disminuir las hospitalizaciones y la mortalidad. Se utilizan múltiples fármacos para lograr estos objetivos avalados por la evidencia científica sobre su utilidad.

Inhibidores de la enzima convertidora

Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) reducen la morbimortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida >40 % y están recomendados para pacientes sintomáticos siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia. La dosis de los inhibidores de la enzima convertidora debe aumentarse hasta alcanzar la máxima tolerada, al objeto de conseguir una adecuada inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Existe evidencia de que en la práctica clínica la mayoría de los pacientes reciben dosis de inhibidores de la enzima convertidora subóptimas. Estos inhibidores se recomiendan en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática, para reducir el riesgo de insuficiencia cardiaca, hospitalizaciones y muerte.

Antagonistas del receptor tipo I de la angiotensina II

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) solo se recomiendan como tratamiento alternativo para pacientes que no toleran los inhibidores de la enzima convertidora. No existe evidencia del beneficio de la terapia combinada de estos fármacos por lo que su uso no es recomendado, excepto en pacientes con fracción de eyección reducida sintomática que reciben tratamiento con un β-bloqueador y no toleran un antagonista de los mineralocorticoides/aldosterona y debe emplearse con supervisión.

β-bloqueadores

Se ha demostrado que los β-bloqueadores disminuyen la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida asintomático. Se debe comenzar el tratamiento en paciente clínicamente estable a bajas dosis; esta se irá aumentando hasta alcanzar la máxima tolerada. Se recomienda en:

- Pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y fibrilación auricular, sobre todo en los que tienen frecuencia cardiaca alta.

- Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio.
- Pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomático.

Antagonistas de los mineralocorticoides/aldosterona

Los antagonistas de los mineralocorticoides/aldosterona (ARM) se recomiendan en todos los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida sintomático que no mejoran con tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora y β-bloqueadores, además de en pacientes con fracción de eyección <35 %.

Debe tomarse precaución en pacientes con enfermedad renal crónica y en aquellos con niveles de potasio >5 mmol/L. Se debe controlar la función renal y los niveles de potasio en los pacientes sometidos a tratamiento con este grupo farmacológico.

Diuréticos

Los diuréticos deben utilizarse para mejorar los síntomas congestivos en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Se puede emplear la combinación de un diurético de asa y una tiacida cuando existe edema persistente, pero se debe monitorizar función renal y niveles de potasio. La dosis de diuréticos se debe ajustar según los requerimientos del paciente, incluso se puede suspender cuando se logra la euvolemia.

Antagonistas del receptor de angiotensina y neprilisina

El sacubitrilo/vasartán es un nuevo fármaco que actúa en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y el sistema de las endopeptidasas neutras (inhibidor del receptor de la angiotensina y neprilisina). En el estudio PARADIGM-HF se comparó enalapril (10 mg/12 h) contra sacubitrilo/vasartán (97 mg/103 mg/12 h) en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida sintomática FEVI >40 % (después se cambió a 35 % durante el estudio), con títulos plasmáticos de péptido natriurético elevado (BNP ≥150 pg/mL o NT-proBNP ≥600 pg/mL o en caso de hospitalización por insuficiencia cardiaca en los últimos 12 meses, BNP ≥100 pg/mL o NT-proBNP ≥400 pg/mL) y una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) ≥30 mL/min/1,73 m^2 de superficie corporal, demostrando, en este grupo de pacientes, la superioridad del sacubitrilo/vasartán sobre enalapril. Este fármaco se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida sintomática FEVI >35 % y en aquellos hospitalizados por insuficiencia cardiaca de novo o insuficiencia cardiaca descompensada.

El tratamiento combinado con un inhibidor de la enzima convertidora o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y sacubitrilo-valsartán está contraindicado.

Inhibidor de canal If

La ivabradina redujo la variable combinada de mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida sintomática y fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤35 %, en ritmo sinusal y con frecuencia cardiaca ≥70 lpm, hospitalizados por insuficiencia cardiaca en los 12 meses previos y tratados con dosis de β-bloqueadores basados en la evidencia (o dosis máxima tolerada); un inhibidor de la enzima convertidora o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y un antagonista de los mineralocorticoides/aldosterona (ARM). La ivabradina disminuye la frecuencia cardiaca inhibiendo el canal If en el nódulo sinusal, por lo que solo se debe emplear en pacientes en ritmo sinusal.

Se recomienda su uso en paciente con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca ≥75 lpm.

Tratamiento combinado de hidralazina/dinitrato de isosorbide

La evidencia científica actual es escasa para el uso de un tratamiento combinado a dosis fijas para todos los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Se puede considerar

la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide para pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida sintomáticos que no pueden tolerar los inhibidores de la enzima convertidora y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (o los tienen contraindicados) para reducir la mortalidad.

Digoxina y otros glucósidos digitálicos

La digoxina se recomienda para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida cuando no se puede aplicar otras opciones terapéuticas. La digital siempre se debe prescribir bajo la supervisión de un especialista. Debido a su distribución y su aclaramiento se debe tomar precauciones especiales en mujeres, ancianos y pacientes con función renal reducida.

Ácidos grasos poliinsaturados n-3

Las preparaciones de PUFA n-3 que contienen 850-882 mg con ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA) como ésteres etílicos en proporción 1:1,2 se pueden considerar como tratamiento coadyuvante para los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida sintomática que reciben tratamiento óptimo, con un inhibidor de la enzima convertidora o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), un β-bloqueador y un antagonista de los mineralocorticoide/aldosterona (ARM).

Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas)

Las estatinas no son efectivas para mejorar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. No existe suficiente evidencia sobre el beneficio de las estatinas en este grupo de pacientes.

Anticoagulantes orales y tratamiento antiagregantes

Estos anticoagulantes solo se recomiendan en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y fibrilación auricular. No existen pruebas de que el tratamiento con un anticoagulante oral reduzca la morbimortalidad respecto a placebo o ácido acetilsalicílico (AAS).

Inhibidores de la renina

El aliskirén (un inhibidor directo de la renina) no logró mejorar los resultados en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca a los 6 y 12 meses. No se recomienda como tratamiento alternativo a inhibidor de la enzima convertidora o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).

Otras recomendaciones son:

- Inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2 (SGLT2): se recomienda el uso empaglifozina en pacientes con diabetes **mellitus** tipo 2 (DMT2) para prevenir o retrasar el desarrollo de insuficiencia cardiaca y prolongar la vida. También se recomienda dapaglifozina y canaglifozina para pacientes con diabetes **mellitus** tipo 2, con enfermedad cardiovascular establecida o con riesgo cardiovascular elevado para prevenir hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.
- Aglutinantes de potasio: se recomienda patiromer y ZS-9 en la reducción del potasio en la prevención de la hiperpotasemia recurrente en pacientes con insuficiencia cardiaca, e insuficiencia renal en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora, y en la hipercalemia con o sin insuficiencia renal para optimizar el tratamiento con antagonistas del receptor de aldosterona.
- Estabilizador específico de la transtiretina: el tafimidis debe ser considerado en pacientes sintomáticos con amiloidosis cardiaca por transtiretina, ya que disminuye la morbimortalidad.
- Ablación de venas pulmonares en fibrilación auricular (FA): puede ser considerada en pacientes con fibrilación auricular paroxística o persistente (si tiene o es candidato a un dispositivo para prevenir la bradicardia) si esta produce síntomas significativos pese a la implementación de la adecuada terapia farmacológica y con dispositivos.

Tratamientos no recomendados

No se recomiendan estos tipos de tratamientos:

- Los bloqueadores de los canales del calcio (BCC) no dihidropiridínicos están contraindicados para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. El diltiazem y el verapamilo se han demostrado peligrosos para los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.
- No se recomiendan las tiazolidinedionas (glitazonas) para pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que aumentan el riesgo de empeoramiento y hospitalización por insuficiencia cardiaca.
- No se recomiendan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores de la COX-2 para pacientes con insuficiencia cardiaca, ya que aumentan el riesgo de empeoramiento y hospitalización por insuficiencia cardiaca.
- No se recomienda la adición de un antagonista del receptor tipo I de la angiotensina II (o inhibidor de la renina) a la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora y un antagonista de los mineralocorticoide/aldosterona para pacientes con insuficiencia cardiaca, por el aumento de riesgo de disfunción renal e hiperpotasemia (tablas 11.3, 11.4 y 11.5).

Tabla 11.3. Diuréticos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Diuréticos	Dosis inicial (mg)	Dosis de mantenimiento (mg)
Diuréticos de ASA		
Furosemida	20-40	40-240
Torasemida	5-10	10-20
Bumetanida	0,5-1,0	1-5
Diuréticos tiazídicos		
Bendroflumetiazida	2,5	2,5-10
Metolazona	2,5	2,5-10
Indapamida	2,5	2,5-5

Tabla 11.4. Principales diuréticos ahorradores de potasio

Diuréticos ahorradores de potasio				
	+IECA/ARA-II	–IECA/ARA-II	+IECA/ARA-II	–IECA/ARA-II
Espironolactona/ eplerenona	12,5-25	50	50	100-200
Amilorida	2,5	5	5-10	10-20
Triamtereno	25	50	100	200

Leyenda: ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, IECA: inhibidores de la enzima convertidora.

Tabla 11.5. Otros fármacos no diuréticos que se emplean en la insuficiencia cardiaca

Fármacos	Dosis inicial	Dosis máxima
Inhibidores de la enzima convertidora		
Captopril	6,25 mg/8 h	50 mg/8 h
Enalapril	2,5 mg/12 h	10-20 mg/12 h

Tabla 11.5. (cont.)

Fármacos	Dosis inicial	Dosis máxima
Fosinopril	5-10 mg/d	40 mg/d
Lisinopril	2,5-5 mg/d	20-40 mg/d
Perindopril	2 mg/d	8-16 mg/d
Quinapril	5 mg/12 h	20 mg/12 h
Ramipril	1,25-2,5 mg/d	10 mg/d
Trandolapril	1 mg/d	4 mg/d
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II		
Candesartan	4-8 mg/d	32 mg/d
Losartan	25-50 mg/d	50-150 mg/d
Valsartan	20-40 mg/12 h	160 mg/12 h
β-bloqueadores		
Bisoprolol	1,25 mg/d	10 mg/d
Carvedilol	3,125 mg/12 h	50 mg/12 h
Carvedilol CR	10 mg/d	80 mg/d
Metoprolol succinate extended release (metoprolol CR/XL)	12,5-25 mg/d	200 mg/d
Inhibidor de canal If		
Ivabradina	5-7,5 mg/12 h	-
Antagonistas del receptor de angiotensina y neprilisina		
Sucubitril/vasartan	49 mg / 51 mg/día	97 mg / 103 mg/12h
Hidralazina y dinitrato de isosorbide		
Hidralazina y dinitrato de isosorbide	37,5 mg / 20mg/8h	75 mg / 40 mg/8 h
Hidralazina	25-50 mg/8-6 h	300 mg dividida en 3-4 dosis
Dinitrato de isosorbide	20-30 mg/8-6 h	120 mg dividida en 3-4 dosis

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida mediante dispositivos

Para la terapéutica correcta es importante tener presente el desfibrilador automático implantable y la terapia de resincronización cardiaca.

Desfibrilador automático implantable

El desfibrilador automático implantable (DAI) es efectivo para la prevención de la bradicardia y la corrección de arritmias ventriculares potencialmente mortales.

Se recomienda en prevención secundaria para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas de los pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica, así como presentan una esperanza de vida >1 año en buen estado funcional.

En prevención primaria es recomendado para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por todas las causas de los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática clase funcional II-III de la New York Heart Association (NYHA II-III) y fracción de

eyección del ventrículo izquierdo reducida (≤35 %) pese a recibir tratamiento médico óptimo por un periodo ≥3 meses, siempre que su esperanza de vida sea significativamente >1 año en buen estado funcional, y que además tengan miocardiopatía dilata o cardiopatía isquémica, excepto los que hayan sufrido un infarto agudo de miocardio en los últimos 40 días.

No debe ser utilizada la terapia con desfibrilador automático implantable en pacientes con insuficiencia cardiaca grave clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA IV) refractarios al tratamiento, excepto si son candidatos a terapia de resincronización cardiaca (TRC), de dispositivo de apoyo ventricular o trasplante cardiaco.

Terapia de resincronización cardiaca

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) mejora la función cardiaca y los síntomas de pacientes seleccionados y reduce la morbimortalidad.

Se indica para pacientes:

- Sintomáticos con insuficiencia cardiaca, en ritmo sinusal con QRS ≥150 ms y morfología QRS de bloqueo de rama izquierda, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤35 % a pesar de recibir tratamiento médico óptimo.
- Sintomáticos con insuficiencia cardiaca, en ritmo sinusal con QRS ≥150 ms y morfología QRS sin bloqueo de rama izquierda, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤35% a pesar de recibir tratamiento médico óptimo.
- Sintomáticos con insuficiencia cardiaca en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología QRS de bloqueo de rama izquierda, con fracción de eyección de ventrículo izquierdo ≤35 % a pesar de recibir tratamiento médico óptimo.
- Con insuficiencia cardiaca sintomática, en ritmo sinusal con QRS de 130-149 ms y morfología del QRS sin bloqueo de rama izquierda, con fracción de eyección de ventrículo izquierdo ≤35 % a pesar de recibir tratamiento médico óptimo.
- Con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida, independientemente de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), que tienen una indicación para marcapasos ventricular y bloqueo aurícula ventricular de alto grado en lugar de marcapasos ventricular.
- Con fracción de eyección de ventrículo izquierdo ≤35 % y clase funcional de la New York Heart Association (NYHA III-IV), pese al tratamiento médico óptimo si el paciente está en fibrilación auricular (FA) y tiene una duración del QRS ≥130 ms, siempre que se disponga de captura biventricular o se espera que el paciente vuelva a ritmo sinusal.

El tratamiento está en contraindicación para pacientes con QRS <130 ms.

Tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardiaca

Para el tratamiento se indica lo siguiente:

- Revascularización arterial coronaria.
- Cirugía valvular en pacientes con disfunción ventricular izquierda.
- Reconstrucción ventricular izquierda.
- Dispositivos de soporte cardiaco pasivos.
- Transplante cardiaco.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

En pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (≥50 %) y los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango medio (≥49-40 %) la mortalidad suele ser de causa no cardiovascular. Por lo que se debe examinar a los pacientes en busca de comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares que, en caso de haberlas, se debe tratar con intervenciones de las que se haya demostrado que mejoran los síntomas y la evolución de los pacientes sin exacerbar la insuficiencia cardiaca.

No existe evidencia que haya demostrado un tratamiento eficaz en este grupo de pacientes, por lo que se recomienda el tratamiento y control de comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y enfermedades sistémicas. Los

diuréticos pueden mejorar los síntomas y signos congestivos.

Edema agudo del pulmón cardiogénico

El edema agudo del pulmón cardiogénico se define como la insuficiencia ventricular izquierda grave, aguda, con hipertensión venosa pulmonar e inundación alveolar. Se caracteriza por disnea grave, diaforesis y, a veces, esputo manchados de sangre; se instaura de manera súbita en pocos minutos u horas. El edema agudo de pulmón (EAP) es la segunda manifestación más frecuente de insuficiencia cardiaca.

Fisiopatología

En el edema agudo de pulmón ocurre un desequilibrio entre el líquido neto filtrado de la circulación pulmonar y el líquido absorbido en la circulación linfática, ya que el líquido intravascular sale al intersticio y posteriormente a los alveolos por la presión hidrostática pulmonar aumentada. Además, hay una falla capilar por estrés por esta presión hidrostática que conlleva inflamación y aumento de la permeabilidad capilar. Hay disfunción del factor surfactante como consecuencia con liberación desorganizada de surfactante, interrupción e inactivación de la capa de tensioactivo por la acumulación de líquido y proteínas, aumentando la tensión superficial y perpetuando el edema.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se presentan generalmente en horas de la noche. El paciente despierta en la madrugada con intensa disnea de aparición súbita, muchas veces con la sensación de opresión torácica que comparan con la presencia de un objeto pesado sobre su pecho. En la mayoría de los casos vemos un paciente ansioso, con disnea intensa y que no tolera la posición de decúbito por lo que llama la atención la ortopnea obligada que en otros casos lo obliga a apoyarse sobre sus manos desde la posición de sentado para facilitar el uso de los músculos accesorios de la respiración.

Diagnóstico

El diagnostico se basa en la historia clínica con énfasis en antecedentes cardiovasculares y desencadenantes potenciales, cardiacos y no cardiacos. La evaluación de los signos y síntomas debe buscar datos de congestión o hipoperfusión.

Se deben realizar exámenes complementarios como electrocardiograma, estudios de imágenes, pruebas de laboratorio y ecocardiografía. Con todo lo anterior hay que descartar causas alternativas de los síntomas e identificar y manejar cuadros potencialmente mortales que se encuentren precipitando la descompensación de la insuficiencia cardiaca.

Examen físico

Se constatan elementos predominantes de insuficiencia cardiaca izquierda como diaforesis, extremidades frías, palidez, fatiga, alteración de la capacidad de concentración, nicturia, disminución de la diuresis y hallazgos asociados a la hipoperfusión tisular. Se añaden a la disnea paroxística nocturna la taquipnea, los crepitantes en "marea montante" y la tos con secreciones serosas o serohemáticas por la congestión pulmonar.

También se encontrará taquicardia, tercer o cuarto ruido (S3, S4) y pulso alternante con tensión arterial variable en la insuficiencia cardiaca avanzada.

Exámenes complementarios

Para los exámenes complementarios se indica:

- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax: su normalidad no descarta el diagnóstico. Entre los hallazgos más frecuentes se encuentran la redistribución vascular hacia los campos pulmonares superiores, borramiento de los bordes vasculares, líneas B de Kerley y oscurecimiento de los espacios aéreos, opacidad "en alas de mariposa", derrame pleural unilateral predominantemente derecho o bilateral y cardiomegalia.
- Electrocardiograma: puede ser útil para identificar la causa como infarto agudo de miocardio, arritmias, crecimiento de cavidades, etc.

- Hemograma completo: puede indicar la causa de la descompensación como anemia, infecciones, etc.
- Gasometría arterial: la hipoxemia con hipocapnia es la alteración más frecuente. La hipercapnia en ausencia de enfermedad pulmonar previa constituye un signo de gravedad y junto a la aparición de acidosis respiratoria, puede anunciar el fracaso respiratorio inminente.
- Bioquímica sanguínea: debe incluir la determinación de glucosa, urea, creatinina, sodio y potasio. La troponina solo está indicada si se sospecha infarto agudo de miocardio (IAM). Si existe duda sobre el origen cardiaco o respiratorio de la disnea, se solicita el péptido natriurético cerebral (BNP).
- Ecocardiograma: su realización con carácter urgente queda reservada para la descompensación aguda grave y para la insuficiencia cardiaca aguda de reciente aparición, valorando la presencia de cardiopatía estructural.
- Ultrasonido de tórax: el ultrasonido o ecografía de tórax tiene gran utilidad. En el edema agudo del pulmón se pueden observar la presencia de líneas B, las cuales representan los tabiques interlobulares engrosados (del edema intersticial). Estas líneas B se cuantifican sistemáticamente al dividir el tórax en porciones. A mayor cantidad de líneas B más correlación con la presencia de edema agudo del pulmón, distinguiendo el origen cardiaco de la disnea con alta precisión. Los valores de sensibilidad y especificidad son superiores al 97 % cuando se agrega ultrasonido a la evaluación clínica. Además, la cantidad de las líneas B correlaciona con los valores de péptido natriurético cerebral (BNP), la clase funcional de la NYHA y la gravedad de la disfunción sistólica y diastólica. Otro uso potencial es el monitoreo de la reducción de la congestión pulmonar en respuesta al tratamiento, donde ha mostrado buenos resultados.
- Tomografía computarizada: puede utilizarse para diferenciar el edema agudo de pulmón del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los principales hallazgos de edema pulmonar cardiogénico en la tomografía computarizada son opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento de fisuras mayores, edema intersticial y engrosamiento interlobular, peribroncovascular e intersticial.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento incluyen:

- Mejorar los síntomas, especialmente la congestión y los síntomas de bajo gasto.
- Restaurar la oxigenación normal.
- Optimizar el estado del volumen y la presión arterial.
- Identificar la etiología o factores precipitantes de la descompensación.

Se debe valorar el estado hemodinámico y la ventilación del paciente, detectando si es necesario intubación endotraqueal y apoyo ventilatorio. Se recomienda seguir las siguientes indicaciones:

- Reposo en posición semisentado.
- Oxigenoterapia indicada en pacientes con hipoxemia (saturación de oxígeno <90-92 %), ya que el uso sistemático sin hipoxemia podría disminuir el gasto cardiaco por vasoconstricción. El oxígeno se puede administrar por cánulas nasales (4 L/min), mascarilla sin reservorio (5-10 L/min), mascarilla con reservorio (15 L/min) y cánulas de alto flujo (permite hasta 60 L/min). La meta es mantener concentración de oxígeno entre 92-96 %.
- Asistencia respiratoria mecánica en pacientes con disturbio severo del intercambio gaseoso, que no resuelve con la suplementación de oxígeno.
- Canalización de una vía venosa periférica, preferiblemente con un catéter central de inserción periférica.
- Medición de la presión arterial y diuresis.
- Control del ritmo, de las frecuencias cardiaca y respiratoria y de la saturación de oxígeno

(monitorización cardiovascular y pulsimétrica constante).

- Diuréticos: es efectivo para lograr la descongestión, iniciando la primera dosis intravenosa en urgencias y continuándolos durante toda la hospitalización hasta que la descongestión efectiva justifique la transición a diuréticos orales antes del alta. Se recomienda el uso de diuréticos de asa, el más utilizado es la furosemida en una dosis de 40-80 mg endovenoso en la primera dosis que luego se debe ajustar según necesidades.
- Vasodilatadores: se recomienda su uso en pacientes con edema agudo de pulmón con hipertensión arterial. Se emplean la nitroglicerina, el nitroprusiato y la nesiritida. Se deben evitar los vasodilatadores en aquellos pacientes con presión arterial sistólica <90 mm Hg y están contraindicados si se ha tomado recientemente un inhibidor de la fosfodiesterasa, como el sildenafil, esto podría empeorar la hipotensión. Uso de nitroglicerina, dosis inicial 10-20 mcg/min y se puede incrementar de 5-10 mcg/min c/3-5 min y hasta los 200 mcg/min. Dosis inicial de nitroprusiato 0,3 µg/kg/min que aumenta hasta 5 µg/kg/min (unos 400 mcg/min máximo). Se recomienda monitoreo de la presión arterial por peligro de hipotensión. Uso de dosis inicial de nesiritida bolo de 2 µg/kg más una infusión de 0,01 µg/kg/min.
- Sulfato de morfina: disminuye la disnea, pero el mecanismo por el que lo hace es cuestionado. Parece que su efecto más provechoso es su potencial de reducir la ansiedad y la angustia asociadas. Sin embargo, parece aumentar los eventos adversos con tasas significativamente mayores de ventilación mecánica, ingresos a cuidados intensivos y mortalidad. Por tanto, la mayoría de autores la desaconsejan y no aparece mencionada en las guías más actuales.
- Bloqueadores del eje renina angiotensina aldosterona: los pacientes con edema agudo de pulmón tratados con inhibidores de la enzima convertidora tienen menor número de ingreso en terapia intensiva, por lo que se recomienda enalapril 1,25 mg vía intravenosa. Se debe tener precaución con su uso por el peligro de hipotensión arterial. La espironolactona, un antagonista de la aldosterona, puede continuarse si ya se utilizaba, con un control adecuado de la presión arterial, la función renal y los electrolitos. Se recomienda su uso cuando no hay una disminución de la congestión con el uso de diuréticos.
- Antagonistas de los receptores de vasopresina: recomendados para el tratamiento de pacientes con sobrecarga de volumen e hiponatremia severa (≤120 meq/L). El fármaco utilizado es tolvaptán.
- Inotrópicos: se recomienda en el edema agudo de pulmón (EAP) con hipotensión en pacientes críticos. Dosis inicial de dobutamina 2,5 mcg/kg/min, si se tolera y se necesita; se puede aumentar gradualmente a 20 mcg/kg/min.
- Vasopresores: deben reservarse para pacientes con hipotensión severa para aumentar la presión arterial y asegurar el suministro de sangre a órganos vitales, a pesar del uso óptimo de los demás tratamientos incluidos los inotrópicos. Se diluye la ampolla de norepinefrina 4 mg en 250 mL de solución salina (concentración de 16 mcg/mL), dosis inicial 8-12 mcg/min (5 mcg/min en adultos mayores); dosis de mantenimiento 2-4 mcg/min (máximo 100 mcg/min). Dosis inicial de dopamina 2-5 mcg/kg/min; dosis de mantenimiento de 5-20 mcg/kg/min (máximo 50 mcg/kg/min).
- Soporte ventilatorio: indicada ventilación no invasiva en pacientes con dificultad respiratoria, acidosis o hipoxia, a pesar del oxígeno suplementario.

Bibliografía

Assaad, S., Kratzert, W. B., Shelley, B., Friedman, M. B., y Perrino, A., Jr (2018). Assessment of Pulmonary Edema: Principles and Practice. J Cardiothor Vasc Anesth, 32(2), 901–914. Recuperado de: https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.08.028

Burnett, H., Earley, A., Voors, A. A., Senni, M., McMurray, J. J., Deschaseaux, C., et al. (2017). Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. Circulation. Heart Failure, 10(1), e003529. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265698/

Chávez, C. O., Centurión, O. A. (2019). Conceptos epidemiológicos, manejo diagnóstico y farmacológico de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica. Rev Virtual Soc Paraguaya Med Inter, 6(1), 75-85. Recuperado de: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932019000100075&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Fernandes, S. L., Carvalho, R. R., Santos, L. G., Sá, F. M., Ruivo, C., Mendes, S. L., **et al.** (2020). Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future. Arq Bras Cardiol, 114(1), 120–129. Recuperado de: https://doi.org/10.36660/abc.20190111

Freire, D., Rivara, A. y Agorrody, V. (2018). Dispositivos implantables en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Más de 30 años de demostrada eficacia terapéutica. Rev Uruguaya Cardiol, 33(1), 29-42. Recuperado de: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202018000100134

Galindo Asurmendi, W. D. (2020). Edema agudo de pulmón: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev Electrón PortalesMedicos.com, XV(13), 627. Recuperado de: https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/edema-agudo-de-pulmon-fisiopatologia-diagnostico-y-tratamiento/

Ingbar, D. H. (2019). Cardiogenic pulmonary edema: mechanisms and treatment - an intensivist's view. Current Opinion Critical Care, 25(4), 371–378. Recuperado de: https://www.sci-hub.st/10.1097/MCC.0000000000000626

Pinto, D. S., Garan, A. R. (2020). Pathophysiology of cardiogenic pulmonary edema. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-cardiogenic-pulmonary-edema?search=pathophysiology-of-cardiogenic-pulmonary-edema.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., **et al.** (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart J, 37(27), 2129–2200. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128

Seferovic, P. M. (2019). Actualización 2019 de práctica clínica en insuficiencia cardiaca. Asociación de insuficiencia cardiaca de la sociedad europea de cardiología. Eur J Heart Failure. DOI: 10.1002/ejhf.1531. Recuperado de: https://www.sac.org.ar/novedades-bibliograficas/actualizacion-2019-de-practica-clinica-en-insuficiencia-cardiaca/

Seferovic, P., et al. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Failure, 21(10), 1169–1186. Recuperado de: https://www.sac.org.ar/novedades-bibliograficas/actualizacion-2019-de-practica-clinica-en-insuficiencia-cardiaca/ https://doi.org/10.1002/ejhf.1531

Capítulo 12

Arritmias cardiacas supraventriculares

Esther Leal Balón

Las arritmias cardiacas representan un magno problema en la salud pública en todo el mundo, debido a su frecuencia, morbilidad y mortalidad.

La atención adecuada al paciente con una arritmia implica su diagnóstico electrocardiográfico y, con el apoyo de este, permite pensar en su posible mecanismo etiológico. Es imprescindible considerar el cuadro clínico con el cual se presenta la arritmia, así como la cardiopatía estructural de base si existe. Si se tiene en cuenta el significado y la consecuencia de la arritmia para el paciente en cuestión es posible realizar un tratamiento más racional y efectivo.

El médico debe tener presente, cuando administra tratamiento farmacológico, dos grandes objetivos que son mejorar síntomas y garantizar sobrevida. Para las arritmias asintomáticas, si el medicamento no incrementa la sobrevida, es preferible abstenerse de este, debido a que la mayoría de los antiarrítmicos ocasionan efectos colaterales que pueden causar síntomas, acompañarse de proarritmogenia e incluso, en determinadas circunstancias clínicas, aumentar la mortalidad.

Aspectos básicos en el abordaje de las arritmias

Cuando el médico tiene que atender a un paciente con arritmia debe tener presente:

- Valorar la repercusión clínica: las arritmias pueden no tener repercusión alguna (hallazgo casual) o llegar, incluso, a provocar muerte súbita. Se debe investigar si la arritmia causa angina, disnea, astenia o fatigabilidad, síncope o hipotensión grave.
- Evaluar el estado del corazón: se reconocen tres situaciones diferentes:
  - Pacientes con cardiopatía estructural, en los cuales las arritmias son mal toleradas, implican peor pronóstico y el tratamiento antiarrítmico es más complejo.
  - Pacientes con anomalía eléctrica del corazón, cuya función contráctil suele ser normal, pero sufren arritmias graves con riesgo de muerte súbita y requieren terapéutica específica.
  - Pacientes con corazón normal que resulta víctima de causas extracardiacas, como los trastornos metabólicos, tóxicos o del sistema nervioso vegetativo.
- Realizar diagnóstico causal: es necesario tener en cuenta los antecedentes patológicos personales y familiares, efectuar la evaluación clínica por medio del interrogatorio y el examen físico y, finalmente, hacer la valoración electrocardiográfica auxiliada de la historia eléctrica y de maniobras modificadoras de la frecuencia cardiaca.
- Decidir tratamiento apropiado: incluye tratar el episodio agudo con el método más conveniente, según la condición hemodinámica del paciente y elegir el fármaco antiarrítmico indicado para evitar las recurrencias.

En la especie humana, las arritmias cardiacas son muy prevalentes en todos los grupos de edad y pueden darse tanto en el contexto de una cardiopatía subyacente como en corazones estructuralmente normales. Aunque las formas de presentación clínica de las arritmias son muy diversas, en las células comparten propiedades electrofisiológicas

comunes. Los tres mecanismos principales de las arritmias cardiacas son las alteraciones en el automatismo, la actividad desencadenada y la reentrada. Aunque la identificación del mecanismo específico a veces pueda resultar difícil para el clínico y requerir un estudio electrofisiológico invasivo, diferenciar y comprender el mecanismo subyacente puede ser crucial para desarrollar una correcta estrategia diagnóstica y terapéutica.

Clasificación de las principales arritmias

Las arritmias se clasifican de la forma siguiente (algunas se abordan en capítulos independientes):

- Arritmias supraventriculares:
  - Taquicardia sinusal apropiada o fisiológica.
  - Taquicardia sinusal inapropiada o patológica.
  - Fibrilación auricular.
  - Aleteo o flutter auricular (FLA).
  - Taquicardia auricular (TA).
  - Taquicardia paroxística por reentrada intranodal (TRIN).
- Arritmias ventriculares:
  - Extrasístoles ventriculares (EV).
  - Taquicardia ventricular.
  - Fibrilación ventricular.
- Grandes síndromes arritmogénicos:
  - Síndrome de preexcitación.
  - Síndrome del intervalo QT largo.
  - Síndrome de Brugada.
  - Síndrome del intervalo QT corto.
- Bradiarritmias:
  - Enfermedad del nodo sinusal.
  - Bloqueos auriculoventriculares.

Taquicardia sinusal apropiada

La taquicardia sinusal consiste en impulsos cardiacos de origen sinusal, que alcanzan una frecuencia >100 latidos/min.

Causas

Puede ser causada por:

- Condiciones normales: realizar ejercicios, llegada de un recién nacido, ser lactante o por experimentar emociones.
- Hipoxemia.
- Fiebre.
- Hemorragia.
- Insuficiencia cardiaca.
- Infecciones.
- Hipertiroidismo.
- Neurosis.
- Pericarditis.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Anemia.
- Hipotensión.
- Drogas ilícitas: cocaína, marihuana y heroína.
- Medicamentos: atropina, salbutamol, aminofilina, aminas y vasodilatador.

Taquicardia sinusal inapropiada

Constituye un aumento persistente de la frecuencia cardiaca no relacionado con la actividad física, emocional o alteraciones patológicas del corazón o de origen sistémico. Se define como la presencia de una frecuencia cardiaca (FC) sinusal >100 latidos/min (lpm) en reposo, no causada por causas primarias que se asocia con síntomas de palpitaciones, fatiga y poca tolerancia al ejercicio.

Es un problema frecuente que motiva asistencia médica especializada. Su mecanismo de producción suele ser multifactorial; no obstante, se reconocen dos elementos fundamentales:

- Aumento del automatismo del nódulo sinusal.
- Regulación autonómica anormal del nódulo sinusal con un excesivo tono simpático y una reducción del tono parasimpático.

Los mecanismos de esta arritmia no se comprenden completamente, pero se cree que son causados por causas extrínsecas (aumento de la actividad simpática, disminución de la actividad parasimpática, alteración de la modulación neurohumoral) o causas intrínsecas (aumento de la

automaticidad del nodo sinusal o hipersensibilidad β adrenérgica).

Diagnóstico

Se diagnostica mediante:

- Presencia de taquicardia sinusal persistente durante el día con incremento excesivo de la respuesta a la actividad física y normalización de la frecuencia cardiaca en el sueño, confirmado por electrocardiograma (ECG) ambulatorio de 24 h (Holter).
- La taquicardia y sus síntomas no son paroxísticos.
- La morfología de la onda P y la activación endocárdica son idénticas al ritmo sinusal.
- Ausencia de causas secundarias sistémicas como hipertiroidismo, feocromocitoma, etc.

Tratamiento

Se deben buscar y tratar las causas y los factores desencadenantes. Los β-bloqueadores se utilizan en condiciones específicas, en las que es indispensable controlar la frecuencia cardiaca, como el infarto agudo de miocardio (IMA) y la angina inestable aguda (AIA). Pueden emplearse también en pacientes muy sintomáticos.

Más recientemente se ha indicado la ivabradina sola o en combinación con los β-bloqueadores.

Extrasístoles auriculares

Se trata de complejos adelantados, de origen ectópico auricular debido a una microreentrada. Pueden conducirse normal, con aberrancia, (QRS ancho) o quedarse cancelados en la unión auriculoventricular (extrasístoles auriculares bloqueados).

Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre aberrancia (complejo supraventricular conducido con aberrancia) y ectopia ventricular en caso de un complejo QRS prematuro ancho. A continuación, constan los criterios del electrocardiograma para diagnóstico diferencial que van a favor de una u otra posibilidad:

- Indicativo de ectopia: extrasístoles ventriculares:
  - Complejo QRS ancho no precedido de onda P (P ectópica prematura, se debería confirmar que no esté oculta dentro de la onda T previa).
  - Morfología del QRS en V1 y morfología del QRS en V6.
  - Presencia de pausa compensadora completa.
- Indicativo de aberrancia: extrasístoles supraventriculares:
  - Onda P que precede al complejo QRS ancho (deberían identificarse cambios ligeros en la onda T previa).
  - Morfología del QRS en V1 es rR, especialmente si la morfología del QR en V6 es sR.
  - Ante los complejos QRS prematuros anchos y estrechos se debería comprobar que solo los del tipo anchos cumplan los criterios de Gouaux y Ashman.

Tratamiento de los extrasístoles auriculares

Habitualmente se consideran una arritmia benigna, sin significado clínico; sin embargo, se ha demostrado que una ectopia supraventricular excesiva se asocia con un riesgo elevado de accidente cerebrovascular cardioembólico, probablemente debido a su asociación a la fibrilación auricular. Amerita entonces la evaluación por electrocardiograma ambulatorio de Holter en todo paciente con extrasístoles auriculares (EA) frecuentes y factores de riesgo para fibrilación auricular.

Aleteo o flutter auricular

Es una sucesión rápida de origen auricular que alcanza una frecuencia entre 200-400 latidos/min, con capacidad para originar contracción auricular efectiva.

Diagnóstico

El diagnóstico se fundamenta en:

- Ausencia de ondas P.
- Presencia de ondas F de aleteo, con frecuencia entre 200-400 latidos/min, con morfología y regularidad homogéneas y sin que exista línea

isoeléctrica entre estas en las derivaciones DII, DIII y aVF.

- Se puede presentar de forma paroxística, incesante o crónica. La paroxística ocurre habitualmente en pacientes sin enfermedad cardiaca estructural, mientras que el crónico o el persistente se asocian a:
  - Enfermedad reumática.
  - Enfermedad isquémica.
  - Miocardiopatías.
  - Dilatación auricular por defectos congénitos del tabique.
  - Embolismo pulmonar.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
  - Estenosis e insuficiencia mitral o tricúspidea.
  - Insuficiencia cardiaca.
  - Pericarditis.
  - Tirotoxicosis.
  - Alcoholismo.
  - En presencia de vía accesoria con conducción anterógrada, el aleteo auricular (FLA) se caracteriza por el complejo QRS ancho con intervalos R-R irregulares, máxima preexcitación, respuesta ventricular rápida, onda delta, y puede haber fusiones y complejos conducidos por el nodo auriculoventricular (AV).

Clasificación

Se clasifican en:

- Aleteo común o tipo I: ocasionado por un circuito de reentrada localizado en la aurícula derecha, obedece a un mecanismo de activación auricular caudocraneal con frecuencia habitual de 300 latidos/min y conducción auriculoventricular 2:1. Se caracteriza por ondas de aleteo en "dientes de sierra" en DII, DIII y aVF negativas, las que no descansan sobre la línea isoeléctrica. La respuesta ventricular puede ser 2:1 o 4:1, pero puede ser irregular y rara vez 1:1.
- Aleteo no común o tipo II: también se origina por circuito de reentrada, pero con mecanismo de activación craneocaudal, por lo que las ondas F son positivas, descansando sobre la línea isoeléctrica en DII, DIII y aVF.

Tratamiento

La conducta que se ha de seguir es la siguiente:

- Restaurar el ritmo sinusal: se debe considerar como primera opción la cardioversión eléctrica (CVE), por ser una técnica eficaz y con bajo índice de complicaciones. El aleteo común revierte a ritmo sinusal con 50 J, con 90 % de posibilidades de éxito. El no común requiere energías mayores que 200 J.
- En pacientes con contraindicaciones a la cardioversión eléctrica se puede emplear la estimulación eléctrica auricular o transesofágica; proceder no aplicable al aleteo tipo II, porque no responde a esta técnica.
- La tercera opción terapéutica es la farmacológica, aunque con menos posibilidades de lograr éxito (tabla 12.1).
- Control de la respuesta ventricular. Incluye los aspectos siguientes:
  - Reducir el tono simpático con β-bloqueadores.
  - Bloqueo de los canales del calcio con calcioantagonistas, como el diltiazem y verapamilo.
  - Implantación de marcapasos permanente en pacientes con conducción 4:1, que sugiere enfermedad del nodo auriculoventricular.
  - Si no se obtiene respuesta con los fármacos antiarrítmicos, se debe considerar la ablación con radiofrecuencia del nodo auriculoventricular e implantación de marcapasos permanente.
  - Evitar recurrencias: Al igual que en la fibrilación auricular, y por las mismas razones, es recomendable el mantenimiento del ritmo sinusal y de esta forma evitar las recurrencias.

Tabla 12.1. Cardioversión farmacológica

Fármacos	Dosis de ataque	Dosis
Amiodarona	5 mg/kg IV, en bolo, continuar con 1,2-1,8 g/día IV	1,2-1,8 g/día VO, hasta completar 10 g, continuar con 200-400 mg/día VO
Flecainida	1,5-3 mg/kg IV en 20 min	200-300 mg/día VO
Propafenona	450-900 mg VO	150-300 mg/día VO
Quinidina	0,75-1,5 g/día, divididos c/6-12 h VO, o 1,5-2 mg VI c/20 min	-
Procainamida	0,5-1,5 g/6 h IV	-
Sotalol	180-360 mg VO	-
Dolfetilide	125-500 mg/12 h VO	-
Ibutilide	1 mg IV en 10 min y repetir si es necesario	-

Leyenda: IV: vía intravenosa, VO: vía oral.

Para el mantenimiento del ritmo sinusal y evitar las recurrencias se cuenta con las opciones terapéuticas para el tratamiento de la cardiopatía estructural:

- Fármacos antiarrítmicos: los más empleados son de clase I y clase III (amiodarona y sotalol). Es imprescindible considerar los efectos negativos de los fármacos como la proarritmia. Se obtiene mayor eficacia en el aleteo tipo I que en el tipo II.
- Ablación con radiofrecuencia del istmo localizado entre la vena cava inferior y el anillo tricuspídeo, lo que asegura un éxito de 90 % de los casos y recidiva solo en 15-20 %.
- Ablación del nodo auriculoventricular e implantación de marcapasos definitivo: esta técnica es la que más se emplea en los pacientes con aleteo tipo II recurrente, con baja respuesta a los fármacos antiarrítmicos o con deterioro hemodinámico significativo.
- Anticoagulación: existe riesgo embólico en el aleteo auricular, por lo que se deben tomar las mismas medidas de anticoagulación que en la fibrilación auricular.

Taquicardia auricular

La taquicardia auricular es la sucesión rápida de impulsos ectópicos de origen auricular, que alcanzan frecuencias de 100-240 latidos/min. Su mecanismo de origen está en relación con la reentrada o la presencia de un foco ectópico único o múltiple.

Causas

Se debe a la presencia de tres focos auriculares o más. Se presenta fundamentalmente en ancianos con enfermedades pulmonares y metabólicas descompensadas. Las causas pueden ser:

- Neumopatías crónicas.
- Hipoxemia.
- Infecciones.
- Insuficiencia respiratoria aguda.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Intoxicación por teofilina.
- Diabetes **mellitus** descompensada.
- Intoxicación digitálica.
- Hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

Clasificación

Se clasifica en tres tipos:

- Taquicardia auricular multifocal (TAMf).
- Taquicardia auricular monomórfica o unifocal (TAU).
- Taquicardia auricular multifocal.

Diagnóstico

Se fundamenta en los aspectos siguientes:

- Presencia en el electrocardiograma de ondas P bien definidas a una frecuencia de 100-240 latidos/min, que suelen ser diferentes en amplitud y eje eléctrico a la onda P sinusal.
- La conducción a los ventrículos puede ser 1:1 o presentar un grado variable de bloqueo 2:1, 3:1, etc.
- Mediante masaje del seno carotídeo o maniobra de Valsalva se puede disociar la actividad auricular y ventricular, sin interrumpir la taquicardia.
- El intervalo PR es inferior al RP y puede ser igual, superior o inferior al intervalo PR en ritmo sinusal.
- El complejo QRS tiene morfología similar a la del ritmo sinusal, aunque se puede asociar a aberrancia tipo bloqueo de rama.

Tratamiento

El tratamiento consiste en:

- Tratar la enfermedad de base y los factores precipitantes.
- En el episodio agudo puede utilizarse flecainida, propafenona, amiodarona e ibutilida.
- Tratamiento crónico con β-bloqueadores, verapamilo o diltiazem e ivabradina con betabloqueadores para el control de la frecuencia cardiaca.
- Ablación no selectiva del nodo auriculoventricular con implantación de marcapasos en los pacientes con taquicardia auricular multifocal de larga duración y respuesta ventricular rápida en los que el tratamiento farmacológico está contraindicado o han sido refractarios a este.

Taquicardia paroxística por reentrada intranodal

Es la más común de las taquicardias supraventriculares. Aparece, sobre todo, en adolescentes y adultos jóvenes.

Causas

Se debe a un mecanismo de reentrada en el nodo auriculoventricular, cuyo sustrato funcional es la presencia de doble vía nodal. Estas vías tienen diferente velocidad de conducción (lenta y rápida) y determinan dos formas distintas de taquicardia por reentrada intranodal, en dependencia del sentido en que son recorridas por el frente de activación de la taquicardia.

Clasificación

Se clasifican en dos tipos:

- Taquicardia por reentrada intranodal común o típica: presente en el 90 % de los casos. La activación es en sentido lenta-rápida; el estímulo se conduce por la vía lenta en sentido descendente y por la rápida en el ascendente.
- Taquicardia por reentrada intranodal no común o atípica: se observa en el 10 % de los pacientes. La activación es rápida-lenta o lenta-lenta; el estímulo se conduce por la vía rápida en sentido descendente, y por la lenta en el ascendente, o utiliza en ambos sentidos dos vías de conducción lenta.

Diagnóstico

Aparece en la adolescencia y en la edad mediana, más frecuente en el sexo femenino. El diagnóstico se fundamenta en el cuadro clínico y en el electrocardiograma como complementario.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes son las palpitaciones, excepcionalmente síncope, y no es común el deterioro hemodinámico. Terminan con la realización de maniobras vagales.

Exámenes complementarios

Electrocardiográficamente se caracteriza por:

- Frecuencia cardiaca mayor que 150 latidos/min.
- Iniciadas habitualmente por un extrasístole supraventricular o ventricular.
- Complejo QRS estrecho y el intervalo RR regulares.
- Complejo QRS ancho, si existe conducción aberrante, bloqueo de rama preexistente o conducción por vía accesoria.
- La onda P puede estar ausente o presente detrás del complejo QRS.
- Segmento RP menor que PR, con RP menor de 60 ms o P como fuerza terminal del complejo QRS, define a la taquicardia por reentrada intranodal típica.
- Segmento RP mayor que PR define a la taquicardia por reentrada intranodal atípica.

Tratamiento

La conducta que se ha de seguir es interrumpir la taquicardia y restablecer el ritmo sinusal. Para lograr este fin se debe:

- Realizar masaje del seno carotídeo por el médico o maniobra de Valsalva por el paciente.
- Si hay deterioro hemodinámico importante, se realiza cardioversión eléctrica sincronizada.

Tratamiento farmacológico

Se pueden indicar los medicamentos siguientes:

- Verapamilo: 5-10 mg en bolo, repetir en 3 min.
- Adenosina: 3-12 mg en bolos separados por 3 dosis c/1-2 min.
- Procainamida: 10 mg/min, por vía intravenosa, hasta 10 mg/kg.
- Digoxina: 0,25 mg, por vía intravenosa c/2 h, hasta 1,5 mg.
- Propranolol: 0,15 mg/kg, por vía intravenosa.
- Estimulación transesofágica o intracavitaria, ambas tienen casi 100 % de eficacia, pero no suelen estar disponibles en los servicios de urgencia.

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo

Este depende de la frecuencia de las crisis y consiste en:

- Crisis poco frecuentes: una o dos por año. No usar fármacos antiarrítmicos, enseñar al paciente a realizar maniobras vagales para autocontrol.
- Crisis frecuentes: tres o más por año y bien toleradas. Usar verapamilo o diltiazem y β-bloqueadores.
- Crisis frecuentes: tres o más por año. Presencia de sincopales o con deterioro hemodinámico se debe hacer ablación por radiofrecuencia.

Tratamiento definitivo

La ablación con catéter de radiofrecuencia tiene como objetivo la curación de este tipo de arritmia. Se realiza mediante estudio electrofisiológico (EEF) que define el mecanismo de la taquicardia y guía la ablación de la vía lenta. Exhibe alrededor del 2-3 % de complicaciones y una tasa de recidivas entre 5-15 %.

Bibliografía

Assaad, S., Kratzert, W. B., Shelley, B., Friedman, M. B., y Perrino, A., Jr (2018). Assessment of Pulmonary Edema: Principles and Practice. J Cardiothor Vasc Anesth, 32(2), 901–914. Recuperado de: https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.08.028

Burnett, H., Earley, A., Voors, A. A., Senni, M., McMurray, J. J., Deschaseaux, C., **et al.** (2017). Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. Circulation. Heart failure, 10(1), e003529. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529

Chávez, C.O., Centurión, O.A. (2018). Conceptos epidemiológicos, manejo diagnóstico y farmacológico de la insuficiencia cardiaca congestiva crónica. Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna, 6(1), 75-85.

Fernandes, S. L., Carvalho, R. R., Santos, L. G., Sá, F. M., Ruivo, C., Mendes, S. L., **et al.** (2020). Pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection

fraction: State of the art and prospects for the future. Arq Bras Cardiol, 114(1), 120–129. Recuperado de: https://doi.org/10.36660/abc.20190111

Freire, D., Rivara, A., y Agorrody, V. (2018). Dispositivos implantables en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Más de 30 años de demostrada eficacia terapéutica. Rev Uruguaya Cardiol, 33(1), 29-42. Recuperado de: http://dx.doi.org/10.29277/cardio.33.1.3

Galindo Asurmendi, W. D. 2020 Edema agudo de pulmón: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Rev Electrón PortalesMedicos.com, XV(13), 627.

Ingbar D. H. (2019). Cardiogenic pulmonary edema: mechanisms and treatment - an intensivist's view. Current Opinion Critical Care, 25(4), 371–378. Recuperado de: https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000626

Liniado, G. (2019). Actualización 2019 de práctica clínica en insuficiencia cardiaca. Asociación de insuficiencia cardiaca de la sociedad europea de cardiología. Eur J Heart Failure. Doi: 10.1002/ejhf.1531. Recuperado de: https://www.sac.org.ar/novedades-bibliograficas/actualizacion-2019-de-practica-clinica-en-insuficiencia-cardiaca/

Pinto, D. S., Garan, A. R. (2020). Pathophysiology of cardiogenic pulmonary edema. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-cardiogenic-pulmonary-edema?search=pathophysiology-of-cardiogenic-pulmonary-edema.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Ponikowski, P., **et al.** (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J, 37(27), 2129–2200. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128

Seferovic, P. M., Ponikowski, P., Anker, S. D., Bauersachs, J., Chioncel, O., Cleland, J., et al. (2019). Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Failure, 21(10), 1169–1186. Recuperado de: https://doi.org/10.1002/ejhf.1531

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 13

Fibrilación auricular

Esther Leal Balón

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente, más antigua, la que menos se conoce, la más compleja; pero, sobre todo, la menos resuelta. Se define como una sucesión rápida de impulsos auriculares irregulares que alcanza una frecuencia de 400 latidos/min o más, sin capacidad para originar contracciones auriculares efectivas.

La importancia epidemiológica radica en los siguientes aspectos:

- Tiene una prevalencia en el mundo desarrollado de aproximadamente un 1,5-2 % de la población general.
- Aumenta con la edad, desde el 0,5 % a los 40-50 años hasta un 5-15 % a los 80 años.
- La media de edad del paciente que sufre este trastorno ha ido aumentando paulatinamente, en la actualidad se sitúa entre los 75-85 años.
- Se asocia a un riesgo cinco veces mayor de accidente cerebrovascular; 1 de cada 5 accidentes cerebrovasculares (ACV) se atribuye a esta arritmia.
- Incidencia tres veces mayor de insuficiencia cardiaca congestiva.
- La hospitalización de pacientes con fibrilación auricular también es muy común, siendo una causa importante de admisión en pacientes mayores de 75 años.
- El riesgo de muerte por accidente cerebrovascular relacionado es el doble y los costes de su manejo están aumentados 1,5 veces.

La importancia clínica radica en los siguientes aspectos:

- Posibilidad de desarrollar taquicardiomiopatía con disfunción ventricular izquierda.
- Mayor incidencia de complicaciones tromboembólicas, sobre todo en ancianos.
- Riesgo de muerte dos veces superior a personas en ritmo sinusal.
- La dilatación de la aurícula izquierda es causa de fibrilación auricular, pero también su consecuencia, lo cual se asocia a un riesgo aumentado de embolismo y a una tasa elevada de recurrencia de fibrilación auricular después de cardioversión.
- Los accidentes cerebrovasculares isquémicos asociados a fibrilación auricular son a menudo fatales, los pacientes que sobreviven quedan más discapacitados y son más propensos a sufrir recurrencias que los pacientes con otras causas de enfermedad cerebrovascular.

La fibrilación auricular es todo un desafío de la cardiología moderna y se cree que sus aspectos médicos, sociales y económicos pueden agravarse durante las próximas décadas.

Causas

Las causas de la fibrilación auricular se dividen en intrínsecas y extrínsecas.

Las intrínsecas se caracterizan por:

- Anomalías electrofisiológicas:
  - Automatismo aumentado.
  - Anomalías de la conducción (reentrada).
- Elevación de la presión auricular:
  - Valvulopatía mitral o tricuspídea.
  - Valvulopatía aórtica o pulmonar.

  - Prótesis valvular.
  - Miocardiopatía primaria o secundaria.
  - Tumores auriculares (primarios y secundarios).
  - Trombos.
  - Hipertensión arterial (HTA).
  - Hipertensión pulmonar (HTP).
- Isquemia auricular.
- Enfermedad inflamatoria o infiltrativa auricular:
  - Pericarditis.
  - Miocarditis.
  - Amiloidosis.
- Cardiopatías congénitas: comunicación interauricular (CIA).

Las causas extrínsecas se caracterizan por:

- Idiopática.
- Familiar o genética: se debe a miocardiopatías o canalopatías hereditarias. Las variantes más importantes se encuentran próximas al gen del factor de transcripción 2 homeodominio (Pitx2) en el cromosoma 4q25. Estas variantes modifican el riesgo de fibrilación auricular hasta 7 veces. Algunas de las variantes con riesgo de fibrilación auricular también se asocian con el ictus cardioembólico o isquémico, posiblemente debido a la fibrilación auricular silente.
- Hábitos tóxicos: alcohol y cafeína.
- Endocrinas: hipertiroidismo y feocromocitoma.
- Cambios del tono autonómico: parasimpático y simpático.
- Posoperatorio: cardiaco, pulmonar y esofágico.
- Tumores (primarios o secundarios adyacentes a la pared auricular).
- Neurogénicas: hemorragia subaracnoidea, accidente vascular encefálico grave.

Clasificación

Se suelen reconocer cinco tipos de fibrilación auricular, según presentación y duración, lo cual tiene implicaciones desde el punto de vista terapéutico. En la tabla 13.1 se muestran estos distintos tipos o patrones clínicos.

Otra clasificación importante, desde el punto de vista clínico, es la de la severidad de los síntomas como se muestra en la tabla 13.2.

Tabla 13.1. Patrones clínicos de la fibrilación auricular

Patrones de FA	Definición
FA diagnosticada por primera vez	La FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y la gravedad de los síntomas relacionados con ella
FA paroxística	Autolimitada, en la mayoría de los casos en 48 h. Algunos episodios de FA paroxística pueden durar hasta 7 días. Los episodios de FA que se revierten en los primeros 7 días se considerarán paroxísticos
FA persistente	La FA se mantiene durante más de 7 días, incluidos los episodios que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de 7 o más días
FA persistente de larga duración	FA continua de duración ≥1 año tras adoptar la estrategia de control del ritmo cardiaco
FA permanente	El paciente (y el médico) asume la FA. Por lo tanto, por definición no se adoptan intervenciones para el control del ritmo cardiaco de pacientes con FA permanente. En caso de aplicarse medidas para el control del ritmo, la arritmia se reclasificaría como FA persistente de larga duración

Leyenda: FA: fibrilación auricular.

Tabla 13.2. Escala modificada de EHRA para la clasificación de los síntomas de la fibrilación auricular

Escala modificada de EHRA	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa síntoma alguno
2a	Leves	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA
2b	Moderados	La actividad diaria normal no está afectada por los síntomas de la FA, pero estos suponen un problema para el paciente
3	Graves	La actividad diaria normal está afectada por los síntomas de la FA
4	Discapacitantes	Se interrumpe la actividad diaria normal

Leyenda: EHRA: European Heart Rhythm Association, FA: fibrilación auricular.

Diagnóstico

Resulta imprescindible diagnosticar la fibrilación auricular antes de la aparición del primer accidente cerebrovascular, con la finalidad de evaluar el comienzo del tratamiento antitrombótico. En los pacientes que ya sufrieron el episodio isquémico se impone tomar en cuenta que, detrás de una quinta parte de estos pacientes, puede estar como responsable la arritmia y en los cuales es necesaria la anticoagulación oral como prevención secundaria. Con este propósito se sugiere:

- En pacientes mayores de 65 años se debe buscar irregularidad del pulso en el examen físico y proceder a obtener electrocardiograma de 12 derivaciones.
- En pacientes víctimas de accidente cerebrovascular isquémico debe sospecharse la presencia de la arritmia auricular, teniendo en cuenta que episodios cortos y asintomáticos también conllevan mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular. En estos enfermos, además del electrocardiograma, se debe obtener, siempre que sea posible, un registro ambulatorio de 24 h (Holter) y, si el examen físico y los antecedentes sugieren posibilidad de enfermedad cardioembólica, debe obtenerse un ecocardiograma.

El diagnóstico se establece mediante los indicadores siguientes:

- Ausencia de ondas P.
- Presencia de ondas F con frecuencia de 400-600 latidos/min, irregulares y de morfología variable.
- Ritmo ventricular irregular con frecuencia variable. Una frecuencia regular y lenta sugiere bloqueo auriculoventricular.
- Manifestaciones clínicas dependientes de la repercusión hemodinámica, determinada por la frecuencia cardiaca y la necesidad de la contribución auricular al gasto cardiaco.
- En presencia de conducción anterógrada por vía accesoria, la fibrilación auricular se caracteriza por complejos QRS anchos, intervalos RR irregulares, máxima preexcitación, presencia de onda delta, además de que puede haber latidos de fusión y complejos conducidos por la vía normal. La frecuencia ventricular es muy elevada y existe alto riesgo de fibrilación ventricular.

Tratamiento

Dado que la fibrilación auricular (FA) suele ser asintomática (FA silente), los profesionales de la salud desempeñan una labor primordial en la detección. Se propone tener en cuenta cinco aspectos en la evaluación inicial de los pacientes con fibrilación auricular de nueva aparición, los cuales son:

- Inestabilidad hemodinámica o síntomas limitantes graves.

- Presencia de factores precipitantes (como tirotoxicosis, sepsis o fibrilación auricular posoperatoria) y entidades cardiovasculares subyacentes.
- Riesgo de accidente cerebrovascular y necesidad de anticoagulación.
- Frecuencia cardiaca y necesidad de control de la frecuencia.
- Evaluación de los síntomas y decisiones sobre el control del ritmo cardiaco.

Un abordaje integral y estructurado para la atención de la fibrilación auricular permitirá el tratamiento adecuado de la enfermedad.

El tratamiento persigue tres objetivos principales que son control de las morbilidades y factores de riesgo, reducción de los síntomas y prevención de las complicaciones graves; en particular, el accidente cerebrovascular. Con este fin se proponen los pasos siguientes para la evaluación inicial:

- Necesidad de manejo agudo por deterioro hemodinámico.
- Alivio de síntomas.
- Valorar el riesgo asociado, especialmente el de accidente cerebrovascular.
- Búsqueda de factores que predisponen a la fibrilación auricular (aparición, recurrencia, persistencia y descontrol de la frecuencia cardiaca).
- Complicaciones de la arritmia.
- Enfermedades asociadas (cardiopatía estructural, disfunción tiroidea, enfermedades respiratorias descompensadas, etc.). Evaluar tratamiento específico.
- Definir la forma de presentación (paroxística, persistente o permanente) con vistas a las decisiones terapéuticas.

Se debe evaluar la conveniencia de la restauración del ritmo sinusal. La gravedad de los síntomas relacionados con la arritmia debe dirigir la decisión del restablecimiento agudo del ritmo sinusal (en pacientes graves) o el manejo agudo de la frecuencia ventricular (en la mayoría de los pacientes). Existen varias razones para intentar restaurar el ritmo sinusal (véase la tabla 13.1) en contraposición al control de la frecuencia cardiaca (tabla 13.3):

- Control fisiológico y adecuado de la frecuencia cardiaca.
- Garantizar la contribución auricular al llenado ventricular.
- Optimizar la hemodinamia.
- Normalizar, corregir el ambiente electrofisiológico.
- Prevenir la dilatación auricular y la disfunción ventricular.
- Mejorar la calidad de vida por disminución de los síntomas.
- Evitar complicaciones tromboembólicas.

Tabla 13.3. Fármacos antiarrítmicos para la cardioversión farmacológica

Fármaco	Ruta	Primera dosis	Dosis de seguimiento
Flecainida	Oral IV	200-300 mg 1,5-2 mg/kg durante 10 min	Sin respuesta
Amiodarona	IV	5-7 mg/kg durante 1-2 h	50 mg/h hasta un máximo de 1,0 g durante 24 h
Propafenona	Oral IV	1,5-2 mg/kg durante 10 min 450-600 mg	-
Ibutilida	IV	1 mg durante 10 min	1 mg durante 10 min tras esperar 10 min
Vernakalant	IV	3 mg/kg durante 10 min	2 mg/kg durante 10 min tras esperar 15 min

Para decidir cardioversión farmacológica o eléctrica hay que tener en cuenta las ventajas y desventajas de ambos procedimientos; estas son:

- Cardioversión farmacológica:
  - Menor efectividad.
  - Mayor toxicidad.
  - Mayor proarritmia.
  - Riesgo de interacción con los anticoagulantes.
  - Posible necesidad de utilizar más de un fármaco.
  - Demora en el inicio de su acción.
- Cardioversión eléctrica:
  - Más efectiva, menos tóxica y más inocua.
  - Más rápida en su acción.
  - Inefectiva para evitar recurrencias; se hace necesario asociar fármacos antiarrítmicos.
  - Requiere sedación con sus posibles efectos secundarios.
  - Si hay enfermedad del nodo sinusal asociada, puede existir riesgo de asistolia después del contrachoque.

Para la elección del fármaco antiarrítmico es esencial definir el objetivo del tratamiento. Desde el punto de vista práctico se sugieren algunas de estas recomendaciones:

- Control agudo de la frecuencia ventricular: Si existe deterioro hemodinámico grave, nada supera a la cardioversión eléctrica, pero si el estado del paciente lo permite e interesa el alivio de los síntomas asociados a la frecuencia alta, se pueden utilizar los β-bloqueadores, los bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) y la digoxina. Si la función ventricular está deprimida, puede emplearse amiodarona por vía intravenosa.
- Cardioversión farmacológica: Se indica en pacientes sin inestabilidad hemodinámica pero sintomáticos, en los que se espera evitar las recurrencias (más frecuentes en la cardioversión eléctrica). Se puede iniciar mediante la administración de un bolo de un fármaco antiarrítmico. El más utilizado en nuestro medio es la amiodarona, de elección en pacientes con cardiopatía estructural con o sin disfunción ventricular.
  Son útiles también la flecainida, ibutilida, propafenona y vernakalant, preferibles en pacientes sin cardiopatía estructural significativa. La digoxina, los β-bloqueadores intravenosos y el verapamilo no son efectivos para revertir la fibrilación auricular (véase en la tabla 13.3 los medicamentos más empleados en la cardioversión farmacológica).
- Control de la frecuencia a largo plazo: Se recomienda control de la frecuencia con β-bloqueadores, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, digitálicos o una combinación de ellos. La elección del fármaco se debe hacer de forma individualizada y se debe modular la dosis para evitar la bradicardia. La digoxina es el medicamento de elección en pacientes con insuficiencia cardiaca. La administración oral de amiodarona debe ser reservada para cuando las otras medidas no funcionen o estén contraindicadas, debido a sus efectos adversos: fibrosis pulmonar, disfunción tiroidea y hepatotoxicidad, entre otras.

Un resumen de los medicamentos para el control de la frecuencia ventricular se muestra en la tabla 13.4.

Anticoagulación en la fibrilación auricular

Existen factores de riesgo predictores de enfermedad cardioembólica agrupados en un esquema de estratificación de riesgo conocido con el acrónimo CHA2DS2-VASc. Este esquema está basado en un sistema de puntuación como se muestra en la tabla 13.5. Se utiliza la anticoagulación cuando el paciente obtiene dos o más puntos.

Tabla 13.4. Tratamiento para el control de la frecuencia cardiaca en la fibrilación auricular

Tratamiento	Control agudo de la frecuencia cardiaca por vía intravenosa	Control de la frecuencia cardiaca por vía oral a largo plazo
	β-bloqueadores	
Bisoprolol	No disponible	1,25-20 mg 1 vez al día o en 2 tomas
Carvedilol	No disponible	3,125-50 mg 2 veces al día
Metoprolol	2,5-10 mg en bolo IV (puede repetirse si es necesario)	Dosis diaria total 100-200 mg (según preparado)
Nebivolol	No disponible	2,5-10 mg 1 vez al día o en 2 tomas
Esmolol	0,5 mg en bolo IV durante 1 min, seguido de 0,05-0,25 µg/kg/min	-
	Bloqueadores de los canales del calcio	
Diltiazem	15-25 mg en bolo IV (puede repetirse si es necesario)	60 mg 3 veces al día hasta una dosis diaria total de 360 mg (120-360 mg 1 vez al día en caso de preparados de liberación lenta)
Verapamilo	2,5-10 mg en bolo IV (puede repetirse si es necesario)	40-120 mg 3 veces al día (120-480 mg 1 vez al día en caso de preparados de liberación lenta)
	Glucósidos cardiacos	
Digoxina	0,5 mg en bolo IV (0,75-1,5 mg en dosis dividida en 24 h)	0,0625-0,25 mg/día
Digitoxina	0,4-0,6 mg en bolo IV	0,05-0,3 mg/día
	Indicaciones específicas	
Amiodarona	300 mg por vía IV diluida en 250 mL de solución con dextrosa al 5 % (preferiblemente mediante cánula venosa central)	200 mg/día

Leyenda: ERC: enfermedad renal crónica, FA: fibrilación auricular, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IV: vía intravenosa, VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 13.5. Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA2DS2-VASc

Factor de riesgo CHA2DS2-VASc	Puntos
IC congestiva, signos/síntomas de IC o evidencia objetiva de FEVI reducida	+1
Hipertensión, presión arterial en reposo >140/190 mm Hg en al menos 2 ocasiones o tratamiento antihipertensivo en curso	+1
Edad ≥75 años	+2
DM, glucosa en ayunas >125 mg/dL (7 mmol/L) o tratamiento hipoglucemiante oral e insulina	+1

Tabla 13.5. (cont.)

Factor de riesgo CHA2DS2-VASc	Puntos
ACV, AIT o tromboembolia previos	+2
Edad entre 65-74 años	+1
Categoría de sexo (femenino)	+1

Leyenda: ACV: accidente cerebrovascular, AIT: accidente isquémico transitorio, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IC: insuficiencia cardiaca, DM: diabetes mellitus.

Modo de realizar la anticoagulación

Para la prevención de las complicaciones cardioembólicas se emplean los antagonistas de vitamina K (warfarina) y anticoagulantes orales directos como el inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (apixabán, endoxabán, ribaroxabán). Estos últimos fueron conocidos como los nuevos anticoagulantes orales (NACOs).

La warfarina es el anticoagulante oral más utilizado en la profilaxis a largo plazo de las complicaciones tromboembólicas que acompañan a la fibrilación auricular. Debido a sus características especiales, tales como dosis muy variable en cada individuo, estrecho margen entre la dosis adecuada y la inadecuada, interacciones con múltiples fármacos, interferencia de su efecto por el alto consumo de vitamina K en la dieta y la posibilidad de que aparezcan complicaciones hemorrágicas o recurrencia de la trombosis, el empleo de este medicamento requiere un estricto control de su dosificación y una continua vigilancia, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio. A pesar de sus numerosas desventajas y de tener más de 50 años de uso clínico, la warfarina no ha sido totalmente sustituida por los llamados nuevos anticoagulantes orales. En el año 1999, la warfarina llegó a ocupar el décimo primer lugar entre los medicamentos de mayor consumo en el mundo.

La forma en que se ejecuta la anticoagulación es la siguiente:

- Fibrilación auricular de menos de 48 h: Si se realiza cardioversión eléctrica o farmacológica en este grupo de pacientes, se procede a anticoagular con heparina sódica o con heparinas de bajo peso molecular. Continuar la anticoagulación con warfarina por 3-4 semanas posteriores a la cardioversión representa una elección del médico de asistencia, teniendo en cuenta las características del paciente.
- Fibrilación auricular de más de 48 h: Si se decide realizar cardioversión en paciente con fibrilación auricular de más de 48 h o duración desconocida, se procede a anticoagular con warfarina por espacio de 3-4 semanas previas a la cardioversión; tiempo que se puede obviar o acortarse, si el paciente se somete a un ecocardiograma transesofágico mediante el cual se comprueba la ausencia o presencia de trombo en la orejuela de la aurícula izquierda. Después de la cardioversión se mantiene la anticoagulación durante 4 semanas.
- Fibrilación auricular crónica: Todos los pacientes con esta alteración y con factores de riesgo predictores de embolismo (esquema CHA2DS2-VASc) se anticoagulan con warfarina de forma permanente. Si se trata de pacientes menores de 60 años sin enfermedad cardiaca, sin factores predictores de embolismo y con riesgo elevado de hemorragia, se prefiere mantener tratamiento con aspirina en dosis de 125-250 mg/día.
- En pacientes con alto riesgo de accidente cerebrovascular se comienza anticoagulación con heparina sódica o de bajo peso molecular junto con la warfarina y se retira una vez que el INR (siglas en inglés de relación normalizada internacional) haya alcanzado el valor de anticoagulación (entre 2-3).

- Anticoagulantes directos (ACOD): Comparados con la warfarina demostraron seguridad (hemorragias mayores) y eficacia (ictus y embolismos totales) similares, incluso con una tendencia a una menor incidencia de ictus y de mortalidad en el grupo de anticoagulantes directos.

Tratamientos no farmacológicos

Existen varios tratamientos no farmacológicos en la fibrilación auricular que han alcanzado gran auge en la actualidad por sus efectos positivos en el control del ritmo y de la frecuencia, así como en la evitación de las complicaciones cardioembólicas:

- Ablación del nódulo auriculoventricular e implante de marcapasos.
- Cirugía de la fibrilación auricular.
- Ablación con catéter de venas pulmonares.
- Oclusión de la orejuela izquierda con dispositivos oclusores (Watchman, Amplatzer).

Identificar y tratar comorbilidades y factores de riesgo

Es imprescindible el tratamiento de enfermedades concomitantes y factores de riesgo como la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes **mellitus** e inducir en el paciente modificaciones en el estilo de vida como la práctica de ejercicios físicos, cese del hábito de fumar, suprimir la ingestión de bebidas alcohólicas y la disminución del consumo de café.

Algoritmos orientadores

Aunque no son esquemas absolutistas, con estos se pretende orientar al médico para el enfrentamiento terapéutico del paciente, por lo que pueden ser diversas las conductas a seguir. Al abordar la terapia de la fibrilación auricular, se deben tener en cuenta tres aspectos fundamentales como la presencia de cardiopatía estructural, el antecedente de enfermedad cardioembólica y el historial de la arritmia (primer episodio, recurrencias, características de episodios anteriores, etc.) (figs. 13.1 a la 13.6).

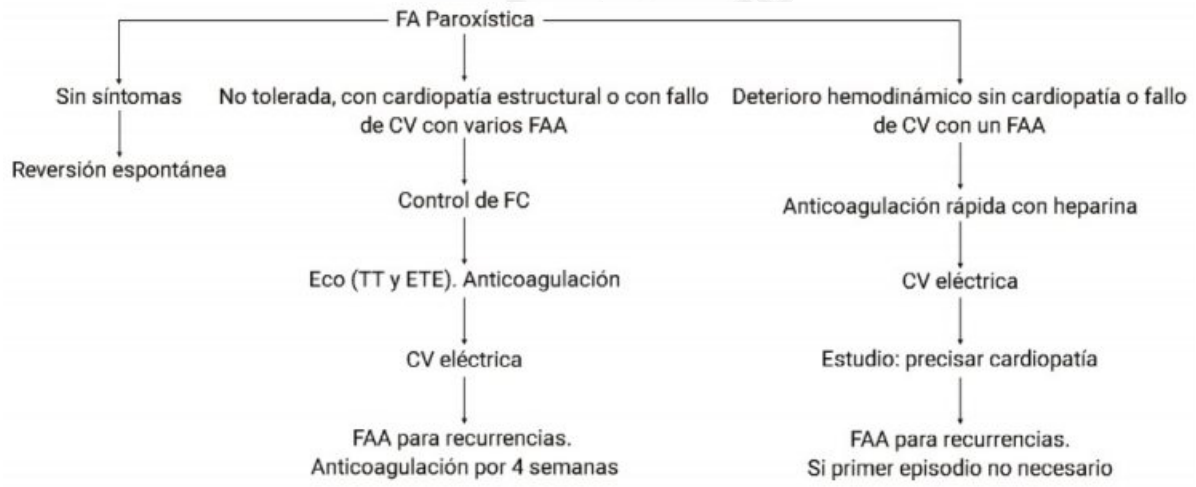

Fig. 13.1. Conducta a seguir en la fibrilación auricular paroxística.

Leyenda: CV: cardioversión, Eco-TT: ecotranstorácico, ETE: ecotransesofágico, FC: frecuencia cardiaca, FAA: fármacos antiarrítmicos.

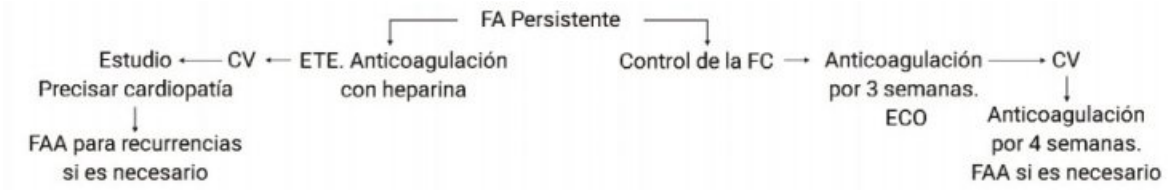

Fig. 13.2. Conducta a seguir en la fibrilación auricular persistente.

Leyenda: FAA: fármacos antiarrítmicos, FA: fibrilación auricular, ETE: ecotransesofágico.

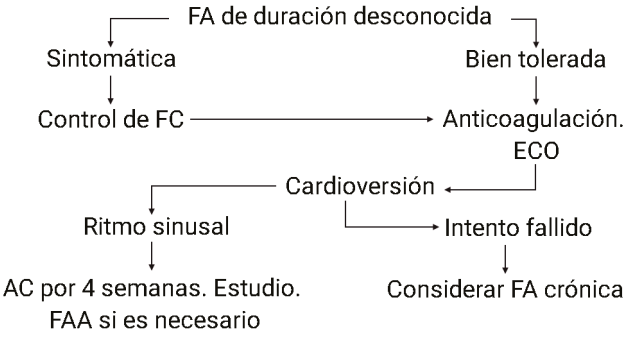

Fig. 13.3. Conducta a seguir en la fibrilación auricular de duración desconocida.

Leyenda: AC: anticoagulación, FA: fibrilación auricular, FC: frecuencia cardiaca, FAA: fármacos antiarrítmicos.

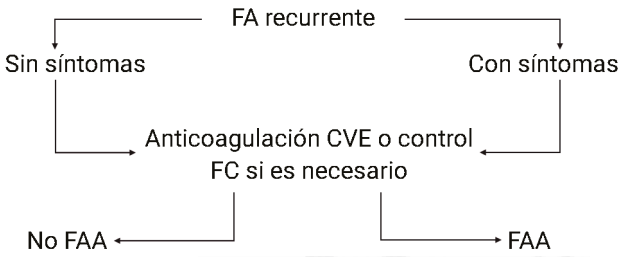

Fig. 13.4. Conducta a seguir en la fibrilación auricular recurrente.

Leyenda: FA: fibrilación auricular, CVE: cardioversión eléctrica, FC: frecuencia cardiaca, FAA: fármacos antiarrítmicos.

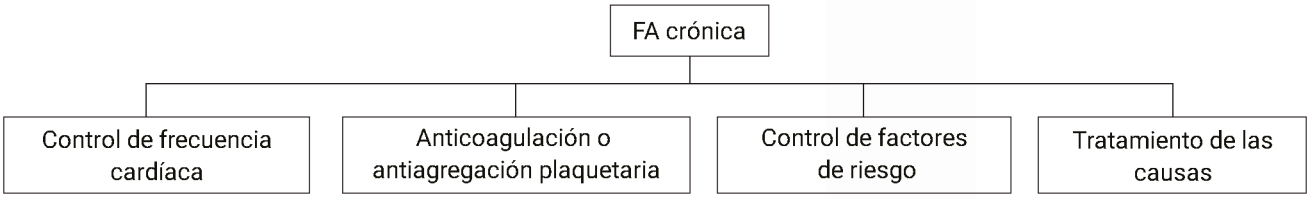

Fig. 13.5. Conducta a seguir en la fibrilación auricular crónica.

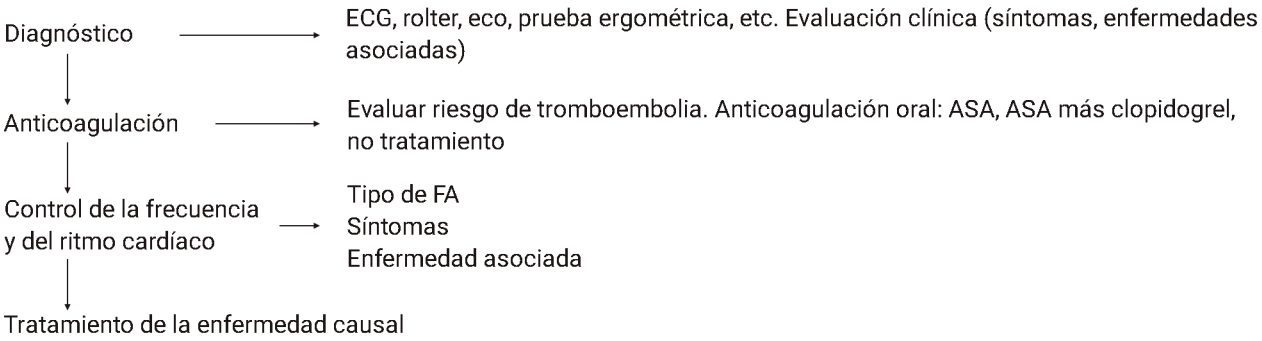

Fig. 13.6. Resumen de la atención clínica de la fibrilación auricular.

Leyenda: ECG: electrocardiograma, ASA: ácido acetilsalicílico, FA: fibrilación auricular.

Bibliografía

Anguita Sánchez, M., Bertomeu Martínez, V., Marín Ortuño F., **et al.** (2019) Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del mundo real con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIIA. Rev Esp Cardiol, 2019, 73, 14-20. Recuperado de: https://www.semanticscholar.org/paper/Anticoagulantes-orales-directos-frente-a-de-la-K-en-S%C3%A1nchez-Mart%C3%ADnez/b6d20bc09c5eb6cb9864cfd5c02f3b7d76375d12 DOI:10.1016/J.RECESP.2019.02.003

Avila Cortez, I. R. (2020). Factores de riesgo prevalentes para fibrilación auricular en pacientes adultos. [Tesis]. Repositorio institucional Universidad Nacional de Trujillo. Recuperado de: http://www.dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/16171

Collazo, R. M. P., Rodríguez, L. D., Perez, M. O., Cruz, C. M, y Mengana, B. A. (2019). La epidemiología de la fibrilación auricular después de 390 años. Correo científico Médico de Holguin 2019, 23(2) Recuperado de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDarticulo=92274

European Society of Cardiology (2021). Guidelines and Scientific Documents. Recuperado de: https://www.escardio.org/Guidelines

Goire Guevara, G, Cuza Díaz, L.A., Fournier Calzado, G., González Marrero, J., y Montero Vega, V. (2019). Factores de riesgo en complicaciones tromboembólicas cerebrales de pacientes con fibrilación auricular permanente no valvular. Rev Inform Cient, 2019,98(1), 77-87. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/pdf/ric/v98n1/1028-9933-ric-98-01-77.pdf

Pouwels, S., Topal, B., Knook, M. T., Celik, A., Sundbom, M., Ribeiro, R., **et al.** (2019). Interaction of obesity and atrial fibrillation: an overview of pathophysiology and clinical management. Exp Rev Cardiovascr Ther, 17(3), 209–223. Recuperado de: https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1581064

Steffel, J., Verhamme, P., Potpara, T. S., Albaladejo, P., Antz, M., Desteghe, L., **et al.** (2018). The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart J, 39(16), 1330–1393. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136

Varela García, R. J. Cardioversión eléctrica como modalidad terapéutica en pacientes con fibrilación auricular. MEDISAN 2018,22(7), 123-142. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192018000700508&script=sci_arttext&tlng=en

Vitón Castillo, A, A., Rego Ávila, H. (2020) Consideraciones fisiopatológicas y diagnósticas sobre la fibrilación auricular. REVMIE, 19(2), 23-29 Recuperado de: http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/699/html

Wilkinson, C., Todd, O., Clegg, A., Gale, C. P., Hall, M. (2019). Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. Age and ageing, 48(2), 196–203. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/ageing/afy180

Capítulo 14

Arritmias cardiacas ventriculares

Esther Leal Balón

Las arritmias ventriculares pueden ocurrir en individuos con trastornos cardiacos o sin estos. Hay un gran solapamiento entre las presentaciones clínicas, el tipo y la gravedad de la enfermedad cardiaca. Por ejemplo, se puede presentar una taquicardia ventricular (TV) estable y bien tolerada en un individuo con infarto de miocardio (IM) previo y función ventricular reducida. El pronóstico y el manejo de las taquiarritmias ventriculares deben ser, por tanto, individualizados, teniendo en cuenta el contexto clínico en el cual se presentan.

En este capítulo se hace referencia, principalmente, a los extrasístoles ventriculares, por la alta incidencia en la población general y la falta de consenso en su atención; a las taquicardias ventriculares y, finalmente, a una breve aproximación a los grandes síndromes arritmogénicos, cuya importancia clínica estriba en su asociación a las arritmias ventriculares malignas, fibrilación ventricular (FV) y muerte cardiaca súbita.

Extrasístoles ventriculares

La extrasístole ventricular (EV) es el impulso precoz de origen ventricular, que se caracteriza por presentar un complejo QRS ancho (mayor que 120 ms) con onda T oponente. Suelen tener pausa compensadora. Las extrasístoles ventriculares se pueden presentar:

- Aislados.
- Monomórficos o polimorfos.
- En ocasiones acoplados o en parejas, bigeminados y trigeminados.
- Salvas cortas de más de tres extrasístoles ventriculares se considera actividad ventricular no sostenida (AVNS).

Diagnóstico

Los complejos ventriculares prematuros o extrasístoles ventriculares constituyen la arritmia no sostenida más común en la práctica clínica, con una prevalencia estimada de 1-4 % en la población general documentada en la electrocardiografía estándar de 12 derivaciones y entre 40-75 % de los sujetos sometidos a la realización de un Holter de vigilancia de 24 o 48 h.

Suelen ser una afección benigna en un corazón estructuralmente normal, pero también pueden ser marcadores de padecimiento subyacente, o incluso, indicar un mayor riesgo de muerte súbita en presencia de enfermedad cardiaca estructural.

Estas arritmias representan un problema en la práctica médica por:

- Causa reiterada de consulta por síntomas.
- Causa frecuente de interconsulta por sospecha de cardiopatía estructural.
- Causa habitual de suspensión de intervenciones quirúrgicas.
- Pronóstico adverso o favorable en relación con la cardiopatía de base.

Tiene como significado clínico:

- Trastorno del ritmo más común (sano y cardiópata).
- Frecuente en jóvenes sin cardiopatía.

- La prevalencia aumenta con la edad, en sanos y más en cardiópatas.
- Se asocia a lesiones en las paredes ventriculares.
- A mayor zona lesionada, mayor actividad ectópica ventricular.
- Los infartos de miocardio con grandes áreas de cicatrices desarrollan más arritmias ventriculares.
- Se asocian también a lesiones residuales ventriculares de otras cardiopatías (miocardiopatías, hipertrofia ventricular izquierda, valvulopatías y miocarditis), son sustratos eléctricos y anatómicos para arritmias ventriculares.
- La gravedad de la ateroesclerosis coronaria no se asocia con más arritmias si no hay lesiones de la pared ventricular.
- Se pueden asociar con cantidades elevadas de catecolaminas, por lo que se precipitan o agravan con el ejercicio.
- Es la arritmia no sostenida más común en la hipertensión arterial.
- Pueden ser causa de taquicardiomiopatía.

Causas

Pueden ser ocasionadas por:

- Consumo de tóxicos: café, alcohol y tabaco.
- Hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.
- Intoxicación digitálica.
- Cardiopatía hipertensiva.
- Miocardiopatías.
- Valvulopatías aórtica y mitral.
- Síndrome del intervalo QT prolongado.
- Cardiopatía isquémica aguda y crónica.

Tratamiento

La conducta que se ha de seguir depende de la característica de la extrasistolia. Es necesario tener una visión integradora ante la encrucijada de tratarlas o no; no solo por su relación con la mortalidad arrítmica sino para evitar que originen una taquicardiomiopatía, que podría ser reversible y se comportaría como un factor modificable de riesgo. En todos los pacientes se recomienda:

- Eliminar sustancias tóxicas (nicotina, alcohol y cafeína).
- Control de uso de medicamentos simpaticomiméticos, diuréticos, anestesia, digitálicos.
- Prevención y manejo adecuado de la hipoxemia y trastornos hidroelectrolíticos (de K o Ca).
- Mantener dieta cardiosaludable.
- Evitar ejercicios físicos exagerados.
- Si los síntomas son leves y no se observan signos electrocardiográficos de peligrosidad (densidad en 24 h, morfología uniforme o no, anchura, episodio que desencadenan como son respuestas repetitivas ventriculares, rachas, intervalo RR, taquicardia ventricular sostenida o no, duración del QRS extrasistólico, intervalo QT y amplitud de la T), no se sugiere tratamiento con fármacos antiarrítmicos. El empleo de estos aumenta los efectos proarrítmicos o secundarios, por lo que no se justifica su uso generalizado.
- Si los síntomas afectan la calidad de vida, utilizar β-bloqueadores; si estos fracasan, se puede ensayar el verapamilo.
- En las extrasístoles ventriculares con cardiopatía isquémica u otra cardiopatía estructural y en aquellos pacientes con mayor severidad de la arritmia extrasistólica se recomienda:
  - Las medidas anteriores.
  - Tratamiento de la enfermedad causal.
  - Evaluar individualmente el empleo de fármacos antiarrítmicos.
  - Considerar ablación de las extrasístoles.

Taquicardia ventricular

Son las taquicardias que, para su mantenimiento, necesitan solo estructuras por debajo del haz de His. Consisten en una sucesión de impulsos ectópicos de origen ventricular que alcanzan frecuencia de hasta 250 latidos/min.

La taquicardia ventricular ocurre principalmente en pacientes con cardiopatía estructural y se asocia a muerte súbita. La isquemia aguda puede provocar taquicardia ventricular polimórfica y fibrilación

ventricular. Las taquicardias ventriculares monomorfas tienen su origen en cicatrices miocárdicas establecidas que sostienen circuitos de reentrada. Menos frecuentemente puede aparecer taquicardia ventricular en pacientes sin cardiopatía estructural. En general, estas tienen buen pronóstico y su tratamiento suele ser curativo.

La mayoría de los pacientes con cardiopatía estructural y taquicardia ventricular requieren el implante de un desfibrilador automático. El manejo agudo de la taquicardia ventricular polimórfica está fundamentalmente dirigido al control de causas desencadenantes, como la isquemia o la bradicardia. Sin embargo, las taquicardias ventriculares monomorfas deben tratarse con antiarrítmicos. La ablación con radiofrecuencia se ha desarrollado exponencialmente en los últimos años y tiene un papel importante en las taquicardias ventriculares idiopáticas, en la tormenta arrítmica y en la prevención de choques del desfibrilador.

La magnitud del problema está dada por:
- Enfermedad frecuente.
- Se presenta en pacientes de cualquier edad, con cardiopatía estructural o sin esta.
- Arritmia potencialmente mortal.
- Dificultad diagnóstica.
- Diagnóstico erróneo frecuente, con consecuencias pronósticas y terapéuticas.
- Difícil abordaje terapéutico agudo y crónico.

Clasificación

Se clasifican según su duración en:
- Taquicardia ventricular sostenida: taquicardia ventricular de más de 30 s de duración o la que necesita ser interrumpida mediante procedimientos farmacológicos, mecánicos o eléctricos, por evolucionar con grave deterioro hemodinámico.
- Taquicardia ventricular no sostenida: taquicardia ventricular que dura menos de 30 s.

Los tipos de taquicardia ventricular según su morfología son:
- Taquicardia ventricular monomorfa: tiene una única morfología QRS, lo que indica que la secuencia de activación ventricular es la misma de latido a latido y que hay un foco estructural de arritmia o sustrato.
- Taquicardia ventricular pleomórfica: más de una morfología QRS distinta que ocurre durante el mismo episodio de taquicardia ventricular (TV); casi siempre está asociada con la taquicardia ventricular (TV), relacionada con una cicatriz y es rara en ausencia de enfermedad cardiaca estructural.
- Taquicardia ventricular polimórfica: tiene una morfología de QRS que cambia continuamente, lo que indica un cambio en la secuencia de activación ventricular; se produce debido a isquemia miocárdica aguda, síndromes de QT largo congénitos y adquiridos, y en otros síndromes arritmogénicos. Cuando se mantiene, degenera a fibrilación ventricular.

Los tipos morfológicos de taquicardia con complejos QRS ancho son:
- Tipo bloqueo de rama derecha (BRD): presentan complejos QRS predominantemente positivos y con fuerzas terminales positivas en V1 o ambos.
- Tipo bloqueo de rama izquierda (BRI): presentan complejos QRS predominantemente negativos y con fuerzas terminales negativas en V1 o ambos.

Causas

Pueden ser debidas a:
- Cardiopatía isquémica aguda.
- Valvulopatías.
- Prolapso de válvula mitral.
- Displasia arritmogénica del ventrículo derecho.
- Cardiopatías congénitas.
- Canalopatías.
- Síndrome del intervalo QT prolongado.
- Insuficiencia cardiaca.
- Cirugía coronaria.
- Trastornos hidroelectrolíticos.
- Intoxicación digitálica.
- Efecto proarritmogénico de los antiarrítmicos.

Taquicardias ventriculares específicas

Los tipos de taquicardias ventriculares que se analizan son idiopática benigna, catecolaminérgica polimórfica, en pacientes con infarto antiguo de miocardio, helicoidal (torsión de punta) y la displasia arritmogénica del ventrículo derecho.

Taquicardia ventricular idiopática benigna

Son taquicardias ventriculares monomórficas, que se presentan en individuos jóvenes con corazón estructuralmente normal y los síntomas más frecuentes son las palpitaciones y el síncope, con bajo riesgo de muerte súbita.

Dentro de las taquicardias ventriculares monomorfas, la taquicardia ventricular del tracto de salida del ventrículo derecho o "adenosina-sensible" es la más frecuente. Se presenta en sujetos jóvenes (segunda o tercera década de la vida); el mecanismo es actividad disparada y su desencadenante es el incremento en el tono adrenérgico. Desde el punto de vista electrocardiográfico la taquicardia se presenta con morfología de bloqueo de rama izquierda con eje inferior y electrocardiograma basal normal. Responde a β-bloqueadores y a adenosina.

La taquicardia ventricular idiopática del ventrículo izquierdo o "verapamilo-sensible" es menos frecuente que la anterior, llamada también "taquicardia fascicular" ya que se origina presumiblemente en alguna de las divisiones de la rama izquierda del haz de His, comúnmente la posterior. Su mecanismo es reentrado, se presenta con más frecuencia en varones y el electrocardiograma basal presenta ondas T invertidas en la región inferolateral. Durante la taquicardia presenta morfología de bloqueo de rama derecha y eje superior, con patrón de aberrancia típico con una prolongación leve o moderada de la duración del complejo QRS. Responde a los bloqueadores de los canales del calcio (verapamilo, diltiazem) y a la adenosina.

Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica

Es una canalopatía hereditaria causada por una alteración en el manejo intracelular del calcio, que suele aparecer en edad pediátrica, se caracteriza por un patrón de electrocardiograma normal en reposo. Sin embargo, en algunos pacientes (25 %) pueden presentar bradicardia sinusal y también un intervalo QT límite, ausencia de enfermedad cardiaca estructural demostrable por los métodos habituales de estudio (ecocardiograma) y la aparición de taquicardia ventricular (TV) bidireccional, síncope y muerte cardiaca súbita inducidos por estimulación adrenérgica, especialmente el ejercicio físico o el estrés emocional. La edad promedio al realizarse el diagnóstico suele rondar los 10-14 años presentando una mortalidad muy alta (30-58 % antes de los 40 años en ausencia de tratamiento antiadrenérgico).

Una variedad de tratamientos está disponible, pero llegar a un diagnóstico antes de la aparición de un paro cardiaco sigue siendo un desafío.

La mayoría de los casos están relacionados con variantes en el gen que codifica para el receptor 2 de ryanodina (RyR2), que media la liberación de calcio. Hasta la mitad de los casos siguen siendo genéticamente de difícil caracterización. La condición es actualmente incurable, pero una intervención básica, la administración universal de β-bloqueadores, ha mejorado la supervivencia. Las terapias más recientes propuestas incluyen la indicación de flecainida y ganglionectomía simpática (denervación simpática cardiaca izquierda). Los cardiodesfibriladores implantables se reservan para los sobrevivientes de paros cardiacos y para aquellos pacientes que no responden a la terapia médica máxima con los recursos mencionados.

Taquicardias ventriculares en pacientes con infarto antiguo de miocardio

La gran mayoría de las taquicardias ventriculares tras infarto se mantienen por un mecanismo de reentrada, que se localiza en la cicatriz que aparece tras un infarto agudo de miocardio. La característica histológica fundamental de esta cicatriz en relación con el mecanismo de reentrada es la presencia de tejido heterogéneo en su interior; es decir, haces

de miocitos viables rodeados de tejido conectivo en los que la velocidad de conducción está reducida. El tratamiento de la arritmia y la prevención de la muerte súbita en este grupo de pacientes se sustenta en tres pilares fundamentales: la terapia médica, la ablación de la taquicardia ventricular y el desfibrilador automático implantable.

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho es una enfermedad, en la mayoría de los casos, de origen genético autosómico dominante, caracterizada por el compromiso, tanto morfológico como funcional, del ventrículo derecho en el que se reemplaza el tejido del miocardio normal por tejido fibroadiposo, generando un sustrato arritmogénico. Se debe sospechar en todo paciente joven que presente síncope, taquiarritmia ventricular o paro cardiaco. Su diagnóstico se establece por la sumatoria de criterios que incluyen antecedentes familiares, hallazgos morfológicos, electrocardiográficos y alteraciones funcionales. En la actualidad no hay un tratamiento único establecido; sin embargo, se sigue trabajando en el diagnóstico temprano y el uso de terapias más avanzadas.

Taquicardia ventricular helicoidal (torsión de punta)

Taquicardia ventricular polimórfica helicoidal asociada con frecuencia a intervalo QT largo (usualmente >600 ms) o corto y a aumento de la amplitud de la onda U. Electrocardiográficamente se caracteriza por "retorcimiento" de las puntas de los complejos QRS alrededor de la línea isoeléctrica durante la arritmia:

- Típica: se inicia después de intervalos apareados de corto-largo-corto.
- Atípica: variante apareada corta iniciada por acoplamiento normal-corto.

La prolongación marcada del intervalo QT y la torsión de punta de la taquicardia ventricular (TV) polimórfica inconfundible morfológicamente ocurren en contextos comunes que son en el síndrome de QT largo congénito, asociada a fármacos antiarrítmicos, y secundaria a la bradicardia extrema en pacientes con enfermedad avanzada del sistema de conducción que ha progresado hacia bloqueo cardiaco.

El tratamiento consiste en:

- Supresión de cualquier fármaco con efectos adversos y la corrección de las anomalías electrolíticas.
- Estimulación eléctrica aguda (marcapasos transitorio) y a largo plazo (marcapasos permanente) en pacientes con taquicardia ventricular (TV) helicoidal debida a bloqueo cardiaco y bradicardia sintomática.
- Pueden considerarse otras opciones como administrar sulfato de magnesio intravenoso en pacientes con QT largo, β-bloqueadores combinados con estimulación eléctrica, la lidocaína intravenosa o el mexiletine oral.

Diagnóstico de las taquicardias ventriculares

Se aplican los criterios de Brugada y de Vereckei, que ayudan en el reconocimiento de una taquicardia con complejos QRS ancho como ventricular.

El algoritmo de Brugada se plantea para el diagnóstico diferencial de taquicardias con QRS ancho que consta de cuatro pasos, los cuales se aplican en el orden establecido para identificar los criterios diagnósticos de taquicardia ventricular:

a. Paso 1. Monomorfismo: buscar presencia o ausencia de complejos RS en derivaciones precordiales. Si no se puede identificar un complejo RS, el diagnóstico de taquicardia ventricular se establece con el 100 % de especificidad.
b. Paso 2. Duración de RS ≥100 ms: si un complejo RS se identifica en al menos una derivación precordial, se mide la duración del RS. Si la duración desde el inicio de la onda R hasta el punto más profundo de la S es superior a 100 ms, es taquicardia ventricular con especificidad de 98 %.
c. Paso 3: buscar presencia de una disociación auriculoventricular.

d. Paso 4: criterios de patrones de bloqueos de rama:
   - La morfología de bloqueo de rama derecha:
     - V1: complejo monofásico o bifásico (R, qR).
     - V6: R menor que S.
   - La morfología de bloqueo de rama izquierda:
     - V1: R en taquicardia mayor que en ritmo sinusal, R >30 ms, Muesca, rS >70 ms.
     - V6: presencia de patrón qR.

El algoritmo de Vereckei-2 se plantea para el diagnóstico diferencial de taquicardias con QRS ancho, que consta de cuatro pasos aplicados a la derivación aVR; a partir de un orden establecido:

- Paso 1: R predominante en aVR es taquicardia ventricular con una sensibilidad del 98,7 %.
- Paso 2: si no es una R predominante, la onda R o Q debe durar más de 40 ms.
- Paso 3: como aVR es un complejo negativo predominante, debe existir una melladura en la rama descendente inicial.
- Paso 4: si no existe melladura evidente, se debe medir el tiempo de activación ventricular y el radio de la velocidad (vi/vt); además, la amplitud de la rama descendente inicial de aVR (vi) y durante los últimos 40 ms del complejo ventricular, al cual se le denomina terminal (vt), se debe medir en milivoltios. Si esta relación vi/vt resulta ≤1, es taquicardia ventricular; y si es >1, taquicardia supraventricular con aberrancia.
- Otros criterios de taquicardia ventricular:
  - Intervalo QS en D1.
  - Bloqueo de rama en taquicardia contralateral al ritmo sinusal.
  - Latidos de fusión y capturas.
  - Deterioro hemodinámico tras el empleo de verapamilo por vía intravenosa.

Tratamiento

El tratamiento del episodio agudo y el tratamiento de mantenimiento son los que se relacionan y explican por ser los de mayor importancia.

Tratamiento del episodio agudo

Las medidas generales consisten en:

- Acostar el paciente.
- Monitorización.
- Canalizar vena.
- Oxígeno (si es necesario).
- Corregir trastornos de los equilibrios electrominerales y ácido-base.
- Vigilancia intensiva.
- En el paciente que tiene deterioro hemodinámico se recomienda cardioversión eléctrica sincronizada. Si la taquicardia es tolerada, se indica:
  - Amiodarona: 5 mg/kg, por vía intravenosa; infusión de 10-15 mg/kg/día.
  - Lidocaína: 100 mg, por vía intravenosa más 50 mg/10 min, hasta completar 200 mg; infusión de 1-4 mg/min.
  - Procainamida: 10 mg/kg (bolos 100 mg/1-3 min).
  - Evitar el empleo de varios fármacos. Si no hay respuesta, realizar cardioversión eléctrica sincronizada.

Tratamiento de mantenimiento

Se debe indicar:

- Tratamiento de la enfermedad de base.
- Fármacos antiarrítmicos para la profilaxis de nuevos episodios: amiodarona y sotalol.
- Ablación por catéter de radiofrecuencia.
- Cardioversor-desfibrilador implantable.
- Trasplante cardiaco.

Grandes síndromes arritmogénicos

Dentro de estos se encuentran de preexcitación, del intervalo QT largo, de Brugada y del intervalo QT corto.

Síndrome de preexcitación

Se afirma que existe preexcitación cuando a partir de un estímulo auricular (ventricular) existe activación ventricular (auricular) antes de lo que

cabría esperar, si la conducción del impulso de despolarización se realiza por medio del sistema específico de conducción.

Se caracteriza electrocardiográficamente por el segmento PR corto (menos de 120 ms), presencia de onda delta, complejo QRS ancho (de fusión) y trastornos de repolarización ventricular.

Las arritmias en los síndromes de preexcitación son:

- Taquicardia ortodrómica: taquicardias por reentrada auriculoventricular, en las que participa una vía accesoria oculta como brazo retrógrado del circuito y el nodo auriculoventricular en el brazo anterógrado. Este tipo de vías suele tener propiedades electrofisiológicas similares a las vías tipo Kent (velocidad de conducción rápida y no decremental). El estudio electrofisiológico (EEF) permite establecer el diagnóstico definitivo, pero esta prueba solo está justificada en los pacientes en los que se plantea realizar tratamiento mediante ablación por radiofrecuencia.
- Taquicardia antidrómica: ocurre cuando la vía accesoria es utilizada como brazo anterógrado y el sistema específico como brazo retrógrado. Son taquicardias con complejos QRS ancho, lo que presupone el diagnóstico diferencial con las taquicardias ventriculares.
- Fibrilación auricular: se ha observado una mayor incidencia de fibrilación auricular en pacientes con vías accesorias que en el resto de la población. Los que presentan vías accesorias auriculoventricular, capaces de conducir anterógradamente, pueden hacer muerte súbita (MS) durante la evolución de taquicardia auricular (TA) con frecuencia ventricular elevada condicionada por la vía accesoria, que puede degenerar en fibrilación ventricular (es posible que sea la primera manifestación de la enfermedad).

Tratamiento para el síndrome de preexcitación

Se realiza terapéutica de las crisis y definitiva:

- Tratamiento de las crisis está dado por:
  - Si existe deterioro hemodinámico: cardioversión eléctrica o sobreestimulación de la taquicardia.
  - Si hay tolerancia: maniobras vagales, adenosina verapamilo y diltiazem.
  - Evitar fármacos que frenen la conducción nodal, como β-bloqueadores o digoxina.
  - Medicamentos de elección: propafenona, procainamida, flecainida y ajmalina.
- Tratamiento definitivo, que consiste en la ablación con radiofrecuencia.

Síndrome del intervalo QT largo congénito

Este síndrome es una canalopatía arritmogénica, caracterizada por:

- Intervalo QT prolongado.
- Se puede acompañar de alteraciones de la repolarización (cambios en el segmento ST-T), alternancia de la onda T y bradicardia sinusal relativa.
- Habitualmente existen antecedentes de muerte súbita en la familia y en la mayor parte va precedida de episodios sincópales.
- Taquicardia ventricular polimorfa con característica de torsión de punta.
- Alto riesgo de muerte súbita.
- Afecta 1 de c/5000-10 000 personas.

Se puede dividir en dos formas:

- Congénito: síndrome de Jervell y Lange-Nielsen, que se acompaña de sordera neurosensorial congénita; síndrome de Romano-Ward, los pacientes no presentan trastornos en la audición y la gravedad de la enfermedad es variable.
- Adquirido: puede existir un condicionante genético subyacente latente, vinculado al citocromo P-450 CYP2D6. De 5-10 % de los caucásicos no tienen la enzima catalizadora correspondiente, por lo que no consiguen metabolizar de manera eficiente ciertos medicamentos, con lo que aumenta el riesgo de toxicidad.

Se reconocen tres subtipos:

- Onda T de aspecto normal, pero inicio tardío (subtipo I).

- Onda T bífida o con muesca, de baja amplitud (subtipo II).
- Onda T de base ancha, inicio de la onda T poco definido (subtipo III).

Tratamiento para el síndrome del intervalo QT largo

El pronóstico en ausencia de tratamiento farmacológico no es bueno. La terapéutica con β-bloqueadores e implantación de marcapasos con estimulación auricular inhibida a demanda (AAI) o marcapasos bicameral (DDD) es muy eficiente (primera elección en los no tratados previamente), considerando el desfibrilador automático implantable en los pacientes en quienes persisten los síncopes a pesar de la medicación.

Síndrome de Brugada

Se caracteriza por elevación del segmento ST en derivaciones precordiales derechas (V1-V3) no relacionado con isquemia, anormalidades electrolíticas o enfermedad cardiaca estructural. Es una enfermedad eléctrica primaria, familiar con transmisión autosómico dominante y penetrancia incompleta. El ecocardiograma es característico de elevación del segmento ST de V1-V3, con bloqueo completo de la rama derecha del haz de His (BRDHH) o sin este.

Es una causa importante de muerte súbita, por asociación a taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular. Se ha observado la agrupación familiar de esta enfermedad (asociación de elevación del segmento ST en V1 y V2 con arritmias ventriculares malignas), así como pueden existir pacientes asintomáticos con el mismo patrón electrocardiográfico y otros en los que la alteración del ecocardiograma es "intermitente".

Las arritmias en estos pacientes son taquicardias ventriculares polimórficas, que en algunos casos se autolimitan y en otros degeneran a fibrilación ventricular.

El seguimiento de los pacientes, que ya han sufrido un episodio de muerte súbita recuperada, demuestra que el 34 % de ellos presentan un nuevo episodio de actividad ventricular sostenida (AVS) maligna. Ningún fármaco antiarrítmico ha demostrado ofrecer una protección suficiente a estos pacientes. Dado que no presentan cardiopatía estructural de base, la esperanza de vida (después de eliminado el riesgo de muerte súbita) debe ser muy alta, que justifique la implantación del desfibrilador automático implantable (DAI) en este grupo de pacientes.

Tratamiento para el síndrome de Brugada

La conducta que se ha de seguir es:

- La estratificación del riesgo y el tratamiento de los pacientes asintomáticos sigue siendo un desafío. No se han definido recomendaciones claras en estos pacientes asintomáticos.
- En pacientes asintomáticos con un patrón espontáneo tipo 1, el estudio electrofisiológico (EEF) se puede utilizar para evaluar la necesidad de un cardioversor desfibrilador implantable (CDI).
- Siguiendo las recomendaciones del consenso internacional y las pautas internacionales para la prevención de arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca, un cardiodesfibrilador siempre debe implantarse en pacientes sintomáticos (es decir, muerte súbita resucitada, convulsiones o respiración agónica nocturna).
- La quinidina, un fármaco antiarrítmico con actividad bloqueante en las corrientes Ito e IKr, previene la fibrilación ventricular, según estudios recientes.
- La ablación con radiofrecuencia ha sido reportada recientemente como un nuevo tratamiento efectivo.

Síndrome del intervalo QT corto

Canalopatía arritmogénica que se caracteriza por acortamiento patológico del intervalo QT. Para el diagnóstico se sugiere el empleo de los criterios de Gollob (tabla 14.1).

Tratamiento para el síndrome del intervalo QT corto

La quinidina es el único fármaco que ha mostrado alargamiento del intervalo QT. El desfibrilador automático implantable se utiliza si hay síntomas.

A manera de resumen y como elemento orientador se propone el algoritmo general de las taquicardias (fig. 14.1).

Tabla 14.1. Síndrome de QT corto, según indicador y puntos de probabilidad

Indicador	Puntos
QT corregido en msg	
<370	1
<350	2
<330	3
Intervalo entre punto J y pico de la onda T <120 ms	1
Historia clínica	
Historia de muerte súbita cardiaca	2
TV polimórfica o FV documentadas	2
Síncope inexplicado	1
Fibrilación auricular	1
Historia familiar	
Familiares de 1º o 2º grado con alta probabilidad de QT corto	2
Familiares de 1º o 2º grado con autopsia negativa para enfermedad coronaria	1
Genotipo	
Genotipo positivo	2
Mutación de significado indeterminado en el gen culpable	1

Leyenda: TV: taquicardia ventricular, FV: fibrilación ventricular.

Interpretación: alta probabilidad de síndrome de QT corto: ≥4 puntos, probabilidad intermedia de síndrome de QT corto: 3 puntos, baja probabilidad de síndrome de QT corto: ≤2 puntos.

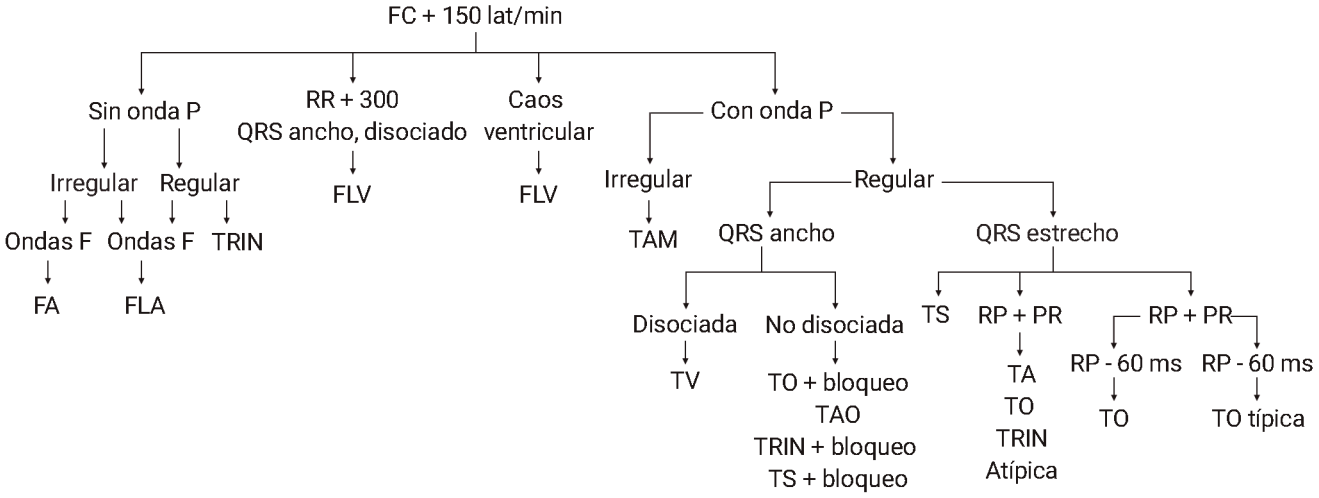

Fig. 14.1. Algoritmo general de las taquicardias.

Leyenda: FLA: fibrilación (aleteo o fluter) auricular, FA: fibrilación auricular, TS: taquicardia sinusal, TA: taquicardia auricular, TAMf: taquicardia auricular multifocal, TRIN: taquicardia por reentrada intranodal, TO: taquicardia ortodrómica, TAD: taquicardia antidrómica, TV: taquicardia ventricular, FLV: aleteo (fluter) ventricular, FV: fibrilación ventricular.

Bibliografía

Briceño, D. F., Romero, J., Alviz, I., Tarantino, N., y Di Biase, L. (2020). Time to pause ventricular tachycardia: the PAUSE-SCD trial. J Intervent Cardiac Electrophysiol: an international journal of arrhythmias and pacing, 57(2), 219–220. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s10840-019-00630-y

Brugada, J., Campuzano, O., Arbelo, E., Sarquella-Brugada, G., y Brugada, R. (2018). Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol, 72(9), 1046–1059. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.037

Dorantes Sánchez, M., Ponce Paredes, E.F. (2015) Extrasístoles ventriculares con intervalo corto de acoplamiento: Su trascendencia. CorSalud, 7(4), 253-257.

Drug and Therapeutics Bulletin (2016). QT interval and drug therapy. BMJ (Clinical research ed.), 353, 12732. Recuperado de: https://www.bmj.com/content/354/bmj.i4331

Espinoza Cisneros, V. A., Carpio Toro, M. D., y Vintimilla Garate, J., F. (2017). Arritmias Cardíacas en Corazón Estructuralmente Sano Diagnosticadas por Monitoreo Holter Electrocardiográfico y la Correlación Clínica en Pacientes Ambulatorios. Rev Méd HJCA, 9(3), Recuperado de: http://revistamedicahjca.iess.gob.ec/ojs/index.php/HJCA/article/view/184

Frigy, A., Csiki, E., Caraşca, C., Szabó, I. A., y Moga, V. D. (2018). Autonomic influences related to frequent ventricular premature beats in patients without structural heart disease. Medicine, 97(28), e11489. Recuperado de: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011489

Gandjbakhch, E., Redheuil, A., Pousset, F., Charron, P., Frank, R. (2018). Clinical diagnosis, imaging, and genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol, 72(7), 784–804. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.065

Gollob, M. H., Redpath, C. J., y Roberts, J. D. (2011). The short QT syndrome: proposed diagnostic criteria. J Am Coll Cardiol, 57(7), 802–812. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.048

Gorenek, B., Fisher, J. D., Kudaiberdieva, G., Baranchuk, A., Burri, H., Campbell, K. B., **et al.** (2020). Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. J Intervent Cardiac Electrophysiol, 57(1), 5–26. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s10840-019-00655-3

Killu, A. M., y Stevenson, W. G. (2019). Ventricular tachycardia in the absence of structural heart disease. Heart (British Cardiac Society), 105(8), 645–656. Recuperado de: https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311590

Priori, S. G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A., Blom, N., Borggrefe, M., Camm, J., Mark Elliott, P., **et al.** (2016). Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardiaca. Re Esp Cardiol, 69(2), 176, e1-e77. Recuperado de: https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2015-sobre-el-articulo-S030089321600004X DOI: 10.1016/j.recesp.2016.01.001

Roston, T. M., Cunningham, T. C., Sanatani, S. (2017). Advances in the diagnosis and treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Cardiol Young, 27(S1), S49–S56. Recuperado de: https://doi.org/10.1017/S1047951116002237

Roston, T. M., Jones, K., Hawkins, N. M., Bos, J. M., Schwartz, P. J., Perry, F., **et al.** (2018). Implantable cardioverter-defibrillator use in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A systematic review. Heart Rhythm, 15(12), 1791–1799. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.046

Vakil, K., Garcia, S., Tung, R., Vaseghi, M., Tedrow, U., Della Bella, P., **et al.** (2017). Ventricular Tachycardia Ablation in the Elderly: An International Ventricular Tachycardia Center Collaborative Group Analysis. Circulation. Arrhyth Electrophysiol, 10(12), e005332. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005332

Capítulo 15

Arritmias cardiacas. Bradiarritmias

Esther Leal Balón

En el presente capítulo se hace referencia a las bradiarritmias por alteraciones permanentes e irreversibles de los sistemas de generación y conducción del estímulo cardiaco que implican la decisión de implantar un marcapasos.

Cuando se considere que la fisiopatología de la enfermedad es totalmente reversible, como en el caso de efectos inducidos por fármacos (intoxicación por digital) o en las alteraciones de los electrólitos; o probablemente reversible, como en los casos de procesos inflamatorios o de isquemia miocárdica, el tratamiento inicial de la bradiarritmia se realiza sin implantar dispositivos permanentes. Sin embargo, en la práctica diaria, la naturaleza de los trastornos del origen y conducción de los estímulos eléctricos puede ser ambigua y, por tanto, la cualidad de permanente o transitoria queda poco clara.

Las bradiarritmias son una observación clínica frecuente y comprenden diversos trastornos del ritmo, como la disfunción del nódulo sinusal y las alteraciones de la conducción auriculoventricular. La forma de presentación clínica varía entre los signos electrocardiográficos asintomáticos (por ejemplo, en un examen médico ordinario) y una amplia gama de síntomas como los de insuficiencia cardiaca, el presíncope o síncope, síntomas del sistema nervioso central o síntomas inespecíficos y crónicos como mareo o fatiga. Los trastornos que llevan a la bradiarritmia se dividen en trastornos intrínsecos y extrínsecos que causan daños en el sistema de conducción. Además, las bradiarritmias pueden ser una reacción fisiológica normal en determinadas circunstancias.

Un diagnóstico correcto, que incluya la correlación entre síntomas y ritmo cardiaco, es de extraordinaria importancia y, por lo general, se establece con exploraciones diagnósticas no invasivas (electrocardiograma de 12 derivaciones, electrocardiograma Holter, prueba de esfuerzo, dispositivo de registro de eventos, monitor cardiaco implantable de bucle continuo). Excepcionalmente se necesitan pruebas invasivas de estimulación eléctrica programada. Si se descartan las posibles causas extrínsecas reversibles de las bradiarritmias, como los fármacos (generalmente β-bloqueadores, glucósidos y antagonistas del calcio) o enfermedades subyacentes tratables, el marcapasos cardiaco suele ser el tratamiento de elección para las bradiarritmias sintomáticas. En este capítulo sobre las arritmias, se examinan la fisiopatología, el diagnóstico y las opciones de tratamiento de las bradiarritmias; en especial, la disfunción del nódulo sinusal y los bloqueos de la conducción auriculoventricular

El marcapasos cardiaco se ha utilizado en el tratamiento de las bradiarritmias durante más de 50 años; periodo en que tanto la práctica clínica, como un impresionante volumen de trabajos de investigación han probado objetivamente su efectividad en términos de calidad de vida de los pacientes, morbilidad y mortalidad.

Las bradiarritmias son generalmente clasificadas en tres categorías: disfunción del nodo

sinusal, bloqueo atrioventricular y trastornos de la conducción.

Enfermedad del nodo sinusal

La enfermedad o disfunción del nodo sinusal (ENS), también denominada síndrome del seno enfermo, designa a un espectro de disfunciones sinoauriculares que abarca desde la bradicardia sinusal hasta la parada sinusal.

La disfunción del nódulo sinusal se relaciona con mayor frecuencia con la fibrosis progresiva dependiente de la edad del tejido nodular sinusal y el miocardio auricular circundante. Esta relación conduce a anomalías de la formación y propagación del impulso en el nódulo sinusal y del impulso auricular y, por lo tanto, dará lugar a varios síndromes bradicárdicos o relacionados con las pausas que se generan.

Causas

Entre las causas se encuentran:

- Lesiones degenerativas (fibrosis y esclerosis del nodo sinusal).
- Cardiopatía isquémica crónica.
- Infarto agudo de miocardio.
- Pericarditis, miocarditis y miocardiopatías.
- Lesiones quirúrgicas del nodo sinusal.
- Trastornos metabólicos, como la hiperpotasemia y la hipercapnia.
- Enfermedades no cardiacas: hipotiroidismo, ictericia obstructiva, hipertensión endocraneana y colagenosis.
- Efecto medicamentoso: amiodarona, β-bloqueadores, digitálicos y antagonistas del calcio (verapamilo y diltiazem).

Diagnóstico

Se fundamenta en la relación de hallazgos electrocardiográficos con los síntomas.

Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes son el síncope, las palpitaciones (por arritmias auriculares), el cansancio, la fatiga, la disnea, la capacidad reducida para el ejercicio y los problemas cognitivos debidos al pobre flujo sanguíneo cerebral.

Dentro de las formas de presentación más comunes en la práctica médica se encuentran la bradicardia sinusal, el paro sinusal, la incompetencia cronotrópica y el síndrome bradicardia-taquicardia.

Bradicardia sinusal

Ritmo que se origina en el nodo sinusal, con una frecuencia <50 latidos/min en reposo. Electrocardiográficamente se caracteriza por ser un ritmo regular de ondas P sinusales seguidas de complejos QRS, a una frecuencia menor de 50 latidos/min.

En este aspecto se debe considerar la presencia de bradicardia nocturna como un fenómeno relativamente común y que no requiere conducta específica. Sin embargo, adquiere mayor relevancia cuando se asocia a trastornos del sueño como la apnea obstructiva. La presencia de bradicardia nocturna debe incitar a considerar la detección de la apnea del sueño, comenzando con la solicitud de síntomas sospechosos. La bradicardia nocturna no es en sí misma una indicación de estimulación permanente. El tratamiento de la apnea obstructiva del sueño reduce la frecuencia de arritmias más peligrosas como la fibrilación auricular con lo cual se ofrecen evidentes beneficios cardiovasculares.

El tratamiento de la bradicardia sinusal consiste en:

- Evaluar benignidad (en relación con vagotonía), en cuyo caso no se trata. Si es secundaria a enfermedad, tratar la correspondiente.
- Evaluar repercusión hemodinámica: en el caso de que se acompañe de síncope o manifestaciones de insuficiencia cardiaca, se puede administrar atropina en dosis de 0,5 mg/5 min, hasta 2 mg, por vía intravenosa o isuprel en infusión intravenosa, 1-5 mg en 500 mL de dextrosa. Si no es suficiente, se implanta marcapasos transitorio.
- Si la bradicardia es sintomática y existe una clara correlación entre los síntomas y la frecuencia cardiaca, se implanta marcapasos permanente (MPP) (véase "Indicaciones de marcapasos permanente").

- Aunque convencionalmente se considera bradicardia una frecuencia cardiaca menor de 50 latidos/min y la pausa patológica mayor de 3000 mseg, en la disfunción del nodo sinusal no hay una frecuencia cardiaca mínima establecida o una duración de pausa donde se recomienda la estimulación permanente. Establecer la correlación temporal entre los síntomas y la bradicardia es importante al determinar si se necesita una estimulación permanente.

Paro sinusal

Es el cese brusco del ritmo sinusal. Puede haber latidos ectópicos auriculares o un ritmo de escape nodal auriculoventricular. En ocasiones, la pausa va seguida de arritmias auriculares. Es criterio de implantación de marcapasos permanente.

Incompetencia cronotrópica

Se caracteriza por una respuesta reducida de la frecuencia cardiaca al ejercicio. Se define, en general, como el fracaso en alcanzar 85 % de la frecuencia cardiaca máxima esperada para la edad. Es criterio de marcapasos permanente si es sintomática, ya sea de forma espontánea o inducida por fármacos.

Síndrome bradicardia-taquicardia

Se caracteriza por el desarrollo de taquiarritmias auriculares paroxísticas en pacientes con bradicardia sinusal o bloqueo sinoauricular. En algunos enfermos, los episodios largos, frecuentes y repetitivos de taquiarritmias o la fibrilación auricular crónica pueden llevar al remodelado auricular, con lo que aumenta la probabilidad de desarrollar embolia sistémica.

El tratamiento consiste en:

- Implantación de marcapasos permanente.
- Fármacos antiarrítmicos, si corresponde.
- Anticoagulación.

Bloqueos auriculoventriculares

Los bloqueos auriculoventriculares (BAV) consisten en un trastorno de la conducción eléctrica del corazón, en el que la activación auricular no se conduce o lo hace con retraso a los ventrículos.

Causas

Entre las causas se pueden citar:

- Cardioesclerosis.
- Infarto agudo de miocardio.
- Carditis reumática.
- Miocarditis.
- Cardiopatías congénitas: enfermedad de Ebstein y bloqueos auriculoventriculares congénitos.
- Cirugía cardiaca.
- Enfermedades neuromusculares: distrofia muscular miotónica y síndrome de Kearns-Sayre.
- Ablación con catéter de radiofrecuencia de la unión auriculoventricular.
- Medicamentos: β-bloqueadores, digital y antagonistas del calcio.

Clasificación

Se clasifican, según criterios electrocardiográficos y anatómicos:

- Por criterios electrocardiográficos:
  - Bloqueos auriculoventriculares de primer grado.
  - Bloqueos auriculoventriculares de segundo grado (Mobitz I y Mobitz II).
  - Bloqueos auriculoventriculares de tercer grado.
- Por criterios anatómicos:
  - Suprahisiano.
  - Intrahisiano.
  - Infrahisiano.

Dentro las formas de presentación se encuentran los bloqueos auriculoventriculares de primer, segundo y tercer grado.

Bloqueo auriculoventricular de primer grado

Cada estímulo auricular es conducido a los ventrículos, pero el intervalo PR se prolonga a más de 200 mseg.

El bloqueo auriculoventricular de primer grado se encuentra con frecuencia en la práctica clínica y generalmente se considera un proceso benigno. Sin embargo, hay evidencia emergente de que el

intervalo PR prolongado puede estar asociado con resultados adversos. Esta evidencia sugiere una posible asociación entre el PR prolongado y los aumentos significativos en la fibrilación auricular, la insuficiencia cardiaca y la mortalidad.

La conducta que se ha de seguir es:

- Observación.
- Control de medicación: no emplear medicamentos con riesgo de prolongar la conducción auriculoventricular
- Definir la estrategia óptima de seguimiento y tratamiento según los síntomas del paciente. La estimulación permanente generalmente debe considerarse solo en presencia de síntomas que se correlacionan con el bloqueo.

Bloqueo auriculoventricular de segundo grado

Se caracteriza porque uno o más estímulos auriculares no son conducidos a los ventrículos.

El tipo Mobitz I o Wenckebach se caracteriza por prolongación progresiva de los intervalos PR, hasta el fallo de un complejo QRS.

La última onda P, antes del bloqueo, muestra un intervalo PR superior al de la primera onda P posterior al bloqueo.

La conducta consiste en:

- Observación.
- Control de medicación: no emplear medicamentos con riesgo de desencadenar bloqueos auriculoventriculares.
- Indicación de marcapasos permanente controvertida: considerar síntomas o si el retraso de la conducción ocurre por debajo del nodo auriculoventricular. La estimulación permanente generalmente debe considerarse solo en presencia de síntomas que se correlacionan con el bloqueo.

El tipo Mobitz II se caracteriza por ritmo regular con bloqueo de la conducción auricular y con una relación fija 2:1,3:1.

El intervalo PR es constante antes y después del bloqueo de la onda P. Siempre es patológico, de peor pronóstico y, a menudo, es una transición al bloqueo auriculoventricular de tercer grado. La conducta que se ha de seguir es la implantación de marcapasos permanente.

Bloqueo auriculoventricular de tercer grado

Ningún estímulo llega a los ventrículos, en los que la despolarización se origina por un ritmo de escape. Se caracteriza por:

- Ritmo ventricular regular y bradicárdico.
- Disociación auriculoventricular.
- Ritmo de escape entre 25-60 latidos/min, con complejos QRS estrecho o ancho, lo que depende de su origen anatómico (suprahisiano, intrahisiano o infrahisiano).

La conducta que se ha de seguir es la implantación de marcapasos permanente. En pacientes con bloqueo auriculoventriculares de segundo grado tipo II de Mobitz y bloqueo auriculoventriculares de tercer grado no causado por causas reversibles o fisiológicas se recomienda la estimulación permanente independientemente de los síntomas.

Indicaciones de marcapasos permanente

Estimulación cardiaca permanente en el bloqueo auriculoventricular adquirido del adulto:

a. Clase I:
   - Bloqueo auriculoventricular de segundo grado, independientemente de su localización anatómica y asociado a bradicardia sintomática (nivel de evidencia B).
   - Bloqueo auriculoventricular de tercer grado, independientemente de su localización anatómica, asociado a uno o más de los signos o síntomas siguientes:
     - Bradicardia sintomática (nivel de evidencia C).
     - Arritmias y otras condiciones médicas que requieran tratamiento farmacológico, que ocasionen una bradicardia sintomática (nivel de evidencia C).
     - Periodos de asistolia de 3000 ms o ritmos de escape <40 latidos/min, en pacientes en vigilia y asintomáticos (nivel de evidencia B y C).

    - Después de ablación transcatéter de la unión auriculoventricular, con inducción de bloqueo auriculoventricular de tercer grado (nivel de evidencia B y C).
  - Bloqueo auriculoventricular posoperatorio, que no se resuelve de forma espontánea (nivel de evidencia C).
  - Enfermedades neuromusculares con bloqueo auriculoventricular, como la distrofia muscular miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea (nivel de evidencia B).

b. Clase II:
  - Bloqueo auriculoventricular de tercer grado sintomático, independientemente de su localización anatómica, con frecuencias de escape iguales o superiores a 40 latidos/min en vigilia (nivel de evidencia B y C).
  - Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo II asintomático (nivel de evidencia B).
  - Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo I sintomático, de localización intrahisiano o infrahisiano, como hallazgo durante un estudio electrofisiológico (nivel de evidencia B).

c. Clase III:
  - Bloqueo auriculoventricular de primer grado asintomático (nivel de evidencia B).
  - Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo I asintomático, a nivel suprahisiano (nivel de evidencia B y C).
  - Bloqueo auriculoventricular secundario a una condición que se considera transitoria y de improbable recurrencia (por ejemplo, toxicidad por fármacos) (nivel de evidencia B).

Estimulación cardiaca permanente en el bloqueo bifascicular y trifascicular (bloqueo de rama asociado a hemibloqueo y prolongación del intervalo PR) crónicos:

- Clase I:
  - Se asocia a bloqueo auriculoventricular de tercer grado intermitente (nivel de evidencia B).
  - Se asocia a bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo II (nivel de evidencia B).
- Clase II:
  - Sínc ope no documentado como debido al bloqueo auriculoventricular, cuando se han excluido otras causas, especialmente si se registra un intervalo HV muy prolongado durante un estudio electrofisiológico (100 ms) (nivel de evidencia B).
- Clase III:
  - Bloqueo bifascicular y trifascicular: bloqueo de rama asociado a hemibloqueo y prolongación del intervalo PR, asintomático que nunca ha inducido bloqueo auriculoventricular (nivel de evidencia B).

Estimulación cardiaca en la enfermedad del nodo sinusal:

- Clase I:
  - Disfunción sinusal con bradicardia sinusal documentada, incluyendo pausas sinusales frecuentes que inducen síntomas. En algunos pacientes, la bradicardia es iatrogénica y suele ocurrir como consecuencia de un tratamiento farmacológico necesario a largo plazo, para el que no existen alternativas (nivel de evidencia C).
  - Incompetencia cronotrópica sinusal sintomática (nivel de evidencia C).
- Clase II:
  - Disfunción sinusal de aparición espontánea o secundaria a fármacos, con frecuencias cardiacas <40 latidos/min, aun cuando no se haya podido establecer una relación clara entre los síntomas y la bradicardia (nivel de evidencia C).
  - Prevención de la fiauricular recurrente, bradicardia dependiente (nivel de evidencia C).
- Clase III:
  - Disfunción sinusal en pacientes asintomáticos, incluyendo los que tienen bradicardia sinusal manifiesta (<40 latidos/min) secundaria a fármacos.

- Disfunción sinusal en pacientes con síntomas sugestivos de bradicardia, en los que se ha demostrado que no corresponden a la disminución de la frecuencia cardiaca.
- Disfunción sinusal con bradicardia sintomática, debida a tratamiento farmacológico prescindible; que persisten sintomáticos posterior a la cirugía cardiaca (por lo general miotomía-miomectomía).

Estimulación cardiaca en la hipersensibilidad del seno carotídeo y en los síndromes neuromediados:

- Clase I:
  - Síncope recurrente ocasionado por estimulación del seno carotídeo, con pausas mayores de 3 s, en ausencia de cualquier medicación que deprima el nodo sinusal o la conducción auriculoventricular (nivel de evidencia C).
- Clase II-a:
  - Síncope recurrente sin causa desencadenante evidente y con respuesta inhibitoria a muerte súbita cardiaca (MSC) (nivel de evidencia C).
- Clase II-b:
  - Paciente con síncope de repetición en el que la prueba de basculación reproduce bradicardia significativa (nivel de evidencia B).
- Clase III:
  - Respuesta cardioinhibitoria a la estimulación del seno carotídeo, en ausencia de síntomas.
  - Síncope recurrente, mareo o inestabilidad en ausencia de respuesta cardioinhibitoria.
  - Síncope vasovagal en el que resultan eficaces las medidas encaminadas a modificar la respuesta anómala.

En pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo entre 36-50 % y bloqueos auriculoventriculares (BAV), que tienen una indicación de estimulación permanente y se espera que necesiten estimulación ventricular >40 % del tiempo, técnicas que proporcionan una mayor activación fisiológica ventricular (por ejemplo, la terapia de resincronización cardiaca y la estimulación del haz de His) se prefieren a la estimulación del ventrículo derecho para prevenir la insuficiencia cardiaca.

Esto es debido a que independientemente del modo de estimulación VVI o DDD, el mayor porcentaje de estimulación apical del ventrículo derecho deteriora la función contráctil del izquierdo.

En este sentido se obtienen mejores resultados con la terapia de resincronización ventricular (terapia de resincronización cardiaca), la estimulación hisiana (en el Haz de His) y la estimulación septal (septum interventricular, a nivel parahisiano).

Bibliografía

Abdelrahman, M., Subzposh, F. A., Beer, D., Durr, B., Naperkowski, A., Sun, H., **et al.** (2018). Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. J Am Coll Cardiol, 71(20), 2319–2330. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.048

Chávez González, E. (2018). Despolarización (complejo QRS) o repolarización ventricular (intervalo QT): ¿quién aporta más al diagnóstico y pronóstico en diferentes escenarios clínicos? CorSalud, 10(1), 18-22. Recuperado de: http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/289/634

Chávez González, E., Alonso Herrera, A., Carmona Puerta, R., Pérez Cabrera, D., Ramos Ramírez, R., Gómez Paima, W., **et al.** (2015). Dispersión del QRS como índice de disincronía en el bloqueo de rama izquierda y de sincronía tras la terapia de resincronización cardíaca, una variable de respuesta exitosa / QRS dispersion as an index of dyssynchrony in left bundle branch block and of. CorSalud, 7(2), 106-116. Recuperado de http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/28/73

Kusumoto F.M., Schoenfeld,M.H., Wilkoff B. L., Berul Ch. I., Birgersdotter-Green, U.M.,Carrillo, R., **et al.** (2017). 2017 HRS expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. Heart Rhythm, 14(12), e503–e551. Recuperado de: https://sci-hub.se/10.1016/j.hrthm.2017.09.001

Kwok, C. S., Rashid, M., Beynon, R., Barker, D., Patwala, A., Morley-Davies, A., **et al.** (2016). Prolonged PR interval, first-degree heart block and adverse cardiovascular outcomes: a systematic review and

meta-analysis. Heart (British Cardiac Society), 102(9), 672–680. Recuperado de: https://core.ac.uk/reader/43761751?utm_source=linkout

Ortega D. F., y Dante Barja, L. (2015). ¿Es hora de cambiar el sitio de estimulación en el implante de marcapasos en el ventrículo derecho? Recuperado de: https://www.sac.org.ar/la-mirada-de-un-experto/es-hora-de-cambiar-el-sitio-de-estimulacion-en-el-implante-de-marcapasos-en-el-ventriculo-derecho/

Panos.Vardas, A. A., Auricchio, A., Blanc, J. J., Daubert, J. C., Drexler, H., Ector, H., **et al.** (2007). Guías europeas de práctica clínica sobre marcapasos y terapia de resincronización cardiaca. Rev Esp Cardiol, 60(12), 1272.e1-e51 Recuperado de: https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas/arritmias/1126-guia-europea-practica-clinica-marcapasos

Writing Committee Members, Kusumoto, F. M., Schoenfeld, M. H., Barrett, C., Edgerton, J. R., Ellenbogen, K. A., **et al.** (2019). 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation, 140(8), e382–e482. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000628

Zuloaga, C., Pérez Mayo, O. A., Costa, G. A., Speranza, R., Alfie, A., Deluso D. de, **et al.** (2018) Disincronía intraventricular y "desacoplamiento eléctrico": ¿un trastorno exclusivo del BCRI? Rev Electrofisiol Arrit, 10, 48-55. Recuperado de: https://www.sociedadsadec.org.ar/wp-content/uploads/2019/01/de-zuloaga_2018.pdf

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 16

Miocardiopatías y miocarditis

Alexei López Fontanills / Inti Rolando Quiñones Milian

Las miocardiopatías constituyen un conjunto extraordinariamente heterogéneo de enfermedades miocárdicas asociadas a disfunción mecánica o eléctrica que, por lo general, muestran hipertrofia ventricular o dilatación inadecuada debida a un sin número de causas de índole principalmente genéticas. Entender las enfermedades cardiovasculares a escala genómica puede permitir hacer una mejor estratificación de pacientes para optimizar y dirigir terapias específicas para cada uno de ellos.

Causas

Las causas pueden ser:

- Infecciosas: viral, bacterianas, chagásica, micótica, rickettsia, protozoos, metazoos y espiroquetas.
- Metabólicas: obesidad, diabetes **mellitus**, hipertiroidismo, hipotiroidismo y síndrome metabólico.
- Familiares por depósitos: glucogenosis y mucopolisacaridosis.
- Por deficiencias:
  - Electrólitos: potasio.
  - Nutricionales: selenio, carnitina, fosfato, hierro tiamina, calcio y magnesio.
  - Oligoelementos: plomo, arsénico o mercurio.
- Enfermedad del tejido conectivo: lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa, esclerosis sistémica progresiva, artritis reumatoide y dermatomiositis.
- Infiltrativas o granulomatosas: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis y tumores malignos.
- Enfermedades neuromusculares: distrofia muscular de Duchenne, Becker, ataxia de Friedreich y enfermedad de Refsum.
- Hipersensibilidad y reacciones tóxicas: alcohol, radiaciones, fármacos, quimioterapia, con adriamicina y doxorubicina.
- Periparto.
- Idiopáticas aisladas: miocardio no compactado, fibroelastosis endomiocárdica.
- Arteriopatía coronaria (véase el capítulo sobre Miocardiopatía isquémica).
- Enfermedad renal terminal.
- Miocardiopatía inducida por estrés.
- Síndrome de takotsubo.

Clasificación

De manera general, se clasifican en dos tipos que son primarias y secundarias. Las primarias, confinadas al músculo cardiaco, pueden ser:

- Genéticas:
  - Hipertróficas.
  - Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (VD).
  - Miocardio no compactado.
  - Depósito de glucógeno.
  - Defectos de la conducción.
  - Mitocondriales.
  - Canalopatías (síndrome de Brugada, Qt largo y Qt corto, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica).
- Adquiridas:
  - Inflamatorias.
  - Estrés.
  - Periparto.
  - Los hijos de madres con diabetes **mellitus** e insulinodependientes.
  - Taquimiocardiopatías

- Mixtas:
  - Dilatada.
  - Restrictiva (no hipertrófica no dilatada).

Las secundarias, que tienen el compromiso patológico del miocardio como parte de un desorden multiorgánico, pueden ser:

- Infiltrativas:
  - Gaucher.
  - Hurler.
  - Amiloidosis.
- Depósito:
  - Hemocromatosis.
  - Enfermedad de Pompe.
  - Enfermedad de Niemann-Pick.
- Tóxicas:
  - Drogas.
  - Metales pesados.
  - Agentes físicos.
- Granulomatosas:
  - Sarcoidosis.
- Endocrinas:
  - Diabetes **mellitus**.
  - Hipotiroidismo.
  - Hipertiroidismo.
  - Acromegalia.
  - Feocromocitoma.
  - Endomiocárdicas (Loeffer).
- Cardiofacial:
  - Síndrome de Noonan.
  - Lentiginosis.
- Neuromuscular:
  - Ataxia de Friederich.
  - Duchenne-Becker.
  - Emery-Dreifuss.
  - Ataxia miotónica.
  - Neurofibromatosis.
  - Esclerosis tuberosa.
- Déficit nutricional:
  - Beriberi.
  - L-carnitina.
  - Selenio.
  - Kwashiorkor.
- Autoinmune:
  - Lupus eritematoso sistémico (LES).
  - Dermatomiositis.
  - Artritis reumatoidea.
  - Esclerosis sistémica.
  - Poliarteritis nudosa.
- Trastornos hidroelectrolíticos.

Algunos autores, en el orden práctico, siguen considerando la clasificación de las miocardiopatías (tabla 17.1) atendiendo a sus características generales y fisiopatología.

Tabla 16.1. Clasificación práctica de las miocardiopatías

Características	Dilatada	Hipertrófica	Restrictiva
Causas	Idiopática, alcohólica. Miocarditis, posparto, tóxicas, antraciclinas, endocrinopatías, enfermedades genéticas	Síndrome hereditario autosómico dominante. Disfunción de las proteínas contráctiles del sarcómero	Amiloidosis, posradiación, poscirugía cardiaca abierta, diabetes **mellitus** y fibrosis endomiocárdica
Síntomas	ICC izquierda o biventricular	Disnea, dolor torácico y síncope	Disnea, fatiga y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha
Examen físico	Estertores crepitantes, aumento de la presión del pulso venoso yugular. Cardiomegalia, tercer ruido	Latido de la punta sostenido. Pulso carotideo bisferiens. Cuarto ruido auricular. SS en BEI	Aumento del pulso venoso yugular, signo de Kussmaul

Tabla 16.1. (cont.)

Características	Dilatada	Hipertrófica	Restrictiva
Electrocardiograma	Cambios de St-T, anomalías de la conducción (bloqueo completo de rama izquierda, ectopia ventricular)	Hipertrofia ventricular izquierda. Ondas Q septales exageradas	Cambios de ST, anomalías de la conducción, signos de bajo voltaje, fibrilación auricular
Rayos X de tórax	Cardiomegalia global, congestión pulmonar	Cardiomegalia ligera	Cardiomegalia ligera o corazón normal
Ecocardiograma	Dilatación global y signos de disfunción ventricular sistólica	Hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo. Ventrículo izquierdo de tamaño normal, insuficiencia mitral por movimiento sistólico anterior, disfunción diastólica	Ventrículos normales o pequeños, aurículas dilatadas, función ventricular normal o ligeramente reducida, signos de hipertensión pulmonar
Estudios radioisotópicos	Dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	Función sistólica enérgica	Función sistólica normal o ligeramente reducida
Cateterismo cardiaco	Incremento de las presiones de llenado izquierdas y frecuentemente derechas. Disminución del gasto cardiaco	Obstrucción dinámica del flujo de salida del ventrículo izquierdo	Aumento de las presiones de llenado izquierdas y derechas

Leyenda: ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, SS en BEI: borde esternal izquierdo.

Miocardiopatía dilatada

La combinación de dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos, de origen idiopático o específico, define a la miocardiopatía dilatada. Constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular por insuficiencia cardiaca congestiva, con fracción de eyección por debajo de un 50 % y gasto cardiaco disminuido, arritmias o embolismo, después de la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial; además de ser la causa más frecuente de daño miocárdico primario, así como de muerte súbita y trasplante cardiaco.

Diagnóstico

El estudio del paciente con miocardiopatía dilatada se debe enfocar no solo al establecimiento del diagnóstico sindrómico, sino hacia la identificación, por los métodos de diagnóstico habituales, de posibles causas tratables o reversibles de la enfermedad.

Cuadro clínico

El cuadro clínico que puede presentar la miocardiopatía dilatada es el siguiente:

- Manifestaciones de insuficiencia cardiaca izquierda o derecha de forma gradual.
- Dolor u opresión en el pecho (más probable al hacer ejercicio).
- Inapetencia.
- Fatiga, debilidad y desmayos.
- Síncope por arritmias.
- Fenómenos embólicos por trombos de origen cardiaco.
- Signos de insuficiencia cardiaca.
- Pulso periférico pequeño, irregular o acelerado.
- Presión venosa yugular aumentada.

- Presencia de tercer y cuarto ruido cardiaco.
- Signos de insuficiencia mitral y tricuspídea funcional.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:

- Rayos X de tórax.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma: es uno de los métodos más importantes en el diagnóstico de miocardiopatía dilatada.
- Péptido natriurético cerebral (BNP).
- La realización de pruebas de estrés físico o farmacológico (en particular la ecocardiografía de ejercicio o tras infusión de dobutamina) es útil para valorar la posible presencia de enfermedad coronaria.
- Coronariografía: para excluir el origen isquémico del daño miocárdico.
- Biopsia endomiocárdica: procedimiento seguro en caso de miocarditis, cardiotoxicidad por drogas o infiltrativas como origen de la cardiomiopatía, también en casos de rechazo al trasplante cardiaco.
- Ventriculografía radioisotópica (Tc 99): determina los volúmenes y función ventricular global y segmentaria, llenado diastólico.
- Resonancia magnética nuclear con gadolinio.

Pronóstico

La miocardiopatía dilatada no es una enfermedad benigna y, en general, tiene mal pronóstico. En su forma de insuficiencia cardiaca congestiva grave puede alcanzar una alta mortalidad, de hasta un 50 % a los dos años de hecho el diagnóstico.

Algunas personas permanecen estables por largos periodos, otras se enferman gradualmente cada vez más y también otras empeoran rápidamente. La miocardiopatía solo se puede corregir si se puede curar la enfermedad que la causó. En las relacionadas con el alcoholismo se ha percibido mejoría de la fracción de eyección cuando el paciente ha dejado de beber. En algunos casos, el corazón incluso puede recuperar la normalidad. El pronóstico también es positivo en las miocardiopatías dilatadas provocadas por arritmias rápidas, si estas se consiguen controlar a tiempo. Cuando la causa es un infarto o la obstrucción de las arterias coronarias, la apertura de estas mediante cateterismo puede mejorar la función del corazón.

Tratamiento

Lo fundamental es la prevención. Cuando la miocardiopatía dilatada ya está instaurada, se debe corregir la causa si existe; así como instaurar el resto del tratamiento (puede ser preventivo o específico).

Para un tratamiento preventivo se debe seguir las siguientes indicaciones:

- Consumir una dieta bien balanceada y nutritiva.
- Hacer ejercicios para mejorar el estado de salud del corazón de manera moderada y aprobado por el médico.
- Reducción del peso en obesos.
- Dejar de fumar.
- Limitar el consumo de sal.
- Reducir el consumo de alcohol.
- Control de la hipertensión, la hiperlipemia y la diabetes **mellitus**.

Para un tratamiento específico se debe tener en cuenta:

- El tratamiento de la miocardiopatía dilatada es principalmente el tratamiento de la causa, si existe, y el del síndrome de insuficiencia cardiaca.
- Diuréticos para el alivio de los síntomas: de asa e inhibidores de la aldosterona.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).
- β-bloqueadores: carvedilol, bisoprolol y metoprolol.
- Digitálicos a dosis óptima (digoxina).
- Si hay fibrilación auricular o arritmias ventriculares, indicar amiodarona.
- Si existe evidencia de trombo mural, indicar anticoagulantes orales.

- Estimulación biventricular: terapia de resincronización ventricular en pacientes con fracción de eyección <35 %, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo >55 mm y QRS >130 ms.
- Cardioversor desfibrilador implantable (CDI) en casos de arritmias ventriculares malignas o episodios de muerte súbita.
- Trasplante cardiaco en aquellos con insuficiencia cardiaca refractaria a la terapéutica.

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define por la presencia de aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo que suele ser asimétrica (generalmente de predominio septal y, a veces, del ventrículo derecho) y por una excelente función sistólica. Buena parte de las manifestaciones son consecuencia de las alteraciones diastólicas o del llenado ventricular. No obstante, hay casos con obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo que las hace semejantes a la estenosis aórtica valvular.

En adolescentes y adultos con miocardiopatía hipertrófica, hasta un 60 % la enfermedad, es un rasgo autosómico dominante causado por mutaciones en genes de proteínas sarcoméricas cardiacas. Existen otras anomalías genéticas, incluidas enfermedades metabólicas y neuromusculares hereditarias, anomalías cromosómicas y síndromes genéticos. Algunos pacientes tienen trastornos no genéticos que semejan formas genéticas de la enfermedad, como la amiloidosis senil de tipo transtirretina y la amiloidosis de cadenas ligeras. Si bien es más común en jóvenes, la miocardiopatía hipertrófica familiar se puede presentar en cualquier etapa de la vida, desde el nacimiento hasta la vejez, y el curso clínico es tan variable que mientras algunos pacientes permanecen asintomáticos durante toda su vida, otros desarrollan marcados síntomas de insuficiencia cardiaca o mueren de manera súbita y prematura.

Causas

Entre las causas principales se encuentran:

- Genética: la miocardiopatía hipertrófica familiar es una enfermedad genética autosómica dominante que se asocia a disfunción de las proteínas contráctiles del sarcómero (sarcomeropatía) con elevada heterogeneidad genética y clínica. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y tienen pronóstico benigno, y la mayoría de los enfermos sintomáticos responden satisfactoriamente al tratamiento médico. Los principales genes involucrados son:
  - Gen de la cadena pesada de la betamiosina (cromosoma 14).
  - Gen de la cadena de la tropomiosina α-1 (TPM1) y la cadena ligera 3 de la miosina (MYL3).
  - Gen de la troponina cardiaca I y T (cromosoma 1) (TNNI3, TNNT2).
  - Gen de la proteína C de unión a la miosina (cromosoma 11) con cuadros clínicos no patognomónicos, pero sí preferenciales para cada gen.
- Trastornos metabólicos: muchas enfermedades metabólicas hereditarias están asociadas a hipertrofia del ventrículo izquierdo. La mayoría de estas se hereda como rasgo autosómico recesivo, pero unas pocas están ligadas al cromosoma X. Los trastornos metabólicos más comunes en los adultos con miocardiopatía hipertrófica son la enfermedad de Fabry-Anderson, con una prevalencia en torno a un 0,5-1 % de los pacientes mayores de 35-40 años y la enfermedad causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad γ-2 de la proteincinasa activada por adenosina monofosfato (PRKAG2), con una prevalencia del 1 % aproximadamente.
- Miocardiopatías mitocondriales: los trastornos mitocondriales primarios están causados por mutaciones en el ADN nuclear o mitocondrial, que se transmiten como rasgos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados al cromosoma X o heredados por vía materna.
- Enfermedad neuromuscular: a excepción de la ataxia de Friedreich, la miocardiopatía

hipertrófica es una manifestación poco frecuente de una enfermedad neuromuscular.
- Síndromes de malformación: varios síndromes de malformación están asociados a miocardiopatía hipertrófica, los más frecuentes son los causados por mutaciones en genes que codifican proteínas de la vía de la proteincinasa activada por Ras/mitógeno (MAPK).
- Enfermedad infiltrativa/inflamación: la amiloidosis cardiaca provoca un aumento progresivo del grosor del miocardio del ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo, el septo interauricular y las válvulas auriculoventriculares.
- Trastornos endocrinos: en los adultos, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se ha descrito en asociación con feocromocitoma y acromegalia, pero el tratamiento del trastorno endocrino subyacente, a menudo, origina la resolución de la hipertrofia.

Patogenia

Como hallazgos importantes se encuentran:
- Hipertrofia de los miocitos.
- Incremento en el número de fibroblastos con producción de colágeno y fibrosis.
- Desarreglo de miocitos y sarcómeras.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica sigue basándose en la demostración de una hipertrofia ventricular, en ausencia de factores cardiacos o sistémicos que la justifique.

En un adulto, la miocardiopatía hipertrófica se define por un grosor de la pared ≥15 mm en uno o más segmentos miocárdicos del ventrículo izquierdo (determinado por cualquier técnica de imagen como ecocardiografía, imagen por resonancia magnética cardiaca o tomografía computarizada) que no se puede explicar solo por condiciones de carga.

Cuadro clínico

El cuadro clínico que presenta la miocardiopatía hipertrófica es el siguiente:
- Un gran número de los pacientes se encuentran asintomáticos.
- La muerte súbita puede ser la primera manifestación clínica en jóvenes y niños.
- Los principales síntomas son disnea, angina, fatiga, palpitaciones y síncope.
- Latido apexiano apical sostenido.
- Pulso arterial bisferiens.
- Cuarto ruido auricular izquierdo.
- Soplo sistólico (holosistólico) rudo, romboidal, en el borde esternal izquierdo bajo y punta.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:
- Electrocardiograma.
- Rayos X de tórax.
- Ecocardiograma: hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo con relación septum-pared posterior >1,3. Función sistólica normal. Anomalías de la función diastólica. Gradiente sistólico en tracto de salida del ventrículo izquierdo. Presencia de movimiento sistólico anterior (SAM) de la válvula mitral que origina regurgitación mitral.
- Tomografía y resonancia magnética.
- Holter de 24 h: en caso de arritmias que no se hayan documentado.
- Gammagrafía isotópica con Talio 201: importante para definir trastornos de perfusión en la microcirculación.
- Pruebas genéticas y evaluación familiar: aunque en Cuba la realización de pruebas genéticas es muy difícil por su alto costo, se puede realizar la evaluación genética con el análisis del árbol genealógico y la evaluación clínica para orientar hacia el diagnóstico más probable.

Tratamiento

El tratamiento va dirigido a aliviar los síntomas, así como a prevenir las complicaciones y la muerte súbita:
- Generales:
  - Evitar los ejercicios de competencia y la deshidratación.
  - Realizar profilaxis de endocarditis infecciosa.

  - Realizar estudio ecocardiográfico a familiares de primer grado para identificar la enfermedad en asintomáticos.
- Medicamentoso:
  - β-bloqueadores no vasodilatadores, a la dosis más alta permisible como el propanolol.
  - Anticálcicos no dihidropiridínicos: verapamilo y diltiazem, para mejorar el llenado diastólico.
  - Si hay fibrilación auricular, se debe intentar restaurar ritmo sinusal con terapia eléctrica o farmacológica.
  - Amiodarona o disopiramida si hay arritmias ventriculares.
- Otras modalidades:
  - Cirugía: miectomía septal quirúrgica para una mejoría de los síntomas en un 75 % de los casos.
  - Ablación septal percutánea con alcohol.
  - Marcapaso bicameral.
  - Tratamiento de resincronización cardiaca.
  - Cardioversor desfibrilador automático implantable (DAI) en los pacientes con riesgo de muerte súbita.
  - Trasplante cardiaco.

Miocardiopatía restrictiva

La miocardiopatía restrictiva es una enfermedad del miocardio, del endocardio o de ambos, que se caracteriza por un aumento de la rigidez ventricular debido a infiltración o fibrosis. Es la menos frecuente de las miocardiopatías, constituyendo menos del 5 % de todas estas en Cuba. Sin embargo, en África, la India, Sudamérica, América Central y Asia es una causa frecuente de muerte debido a la alta incidencia de fibrosis endomiocárdica en esas regiones, siendo esta la causa de miocardiopatía restrictiva más común en todo el mundo. Por lo general, los pacientes desarrollan síntomas graves de insuficiencia cardiaca en poco tiempo y la mayoría mueren pocos años después del diagnóstico, a menos que reciban un trasplante cardiaco.

Causas

Las causas más frecuentes de una miocardiopatía restrictiva incluyen:

- Endomiocárdica:
  - Fibrosis endomiocárdica.
  - Síndrome hipereosinofílico.
  - Compromiso miocárdico por metástasis.
  - Radioterapia o antraciclinas.
  - Fármacos que provocan endocarditis fibrosa: serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriales y busulfán.
- Miocárdicas:
  - No infiltrativas: miocardiopatía idiopática, miocardiopatía familiar, miocardiopatía hipertrófica, esclerodermia, seudoxantoma elástico y miocardiopatía diabética.
- Infiltrativas: amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Hurler e infiltración grasa.
- Por depósitos: hemocromatosis, enfermedad de Fabry-Anderson y enfermedad por almacenamiento de glucógeno.

Diagnóstico

Se realiza por medio del cuadro clínico, así como por los hallazgos en el examen físico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

La miocardiopatía restrictiva presenta las siguientes causas:

- Debilidad e intolerancia al ejercicio.
- Disnea, si hay insuficiencia cardiaca izquierda.
- En el examen físico se constata:
  - En casos avanzados, insuficiencia cardiaca derecha con edemas marcados y hepatomegalia.
  - Ingurgitación yugular.
  - Signo de Kussmaul.
  - A diferencia de la pericarditis constrictiva, el latido apical es palpable.
  - Presencia de tercer y cuarto ruido izquierdo o derecho.

- Soplos de regurgitación mitral y tricuspídea.
- Fibrilación auricular.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:

- Electrocardiograma: casi siempre es anormal pero muy inespecífico, describiéndose anormalidades de la repolarización, bloqueos de rama de predominio izquierdo, bloqueos auriculoventriculares, arritmias auriculares y bajo voltaje.
- Rayos X de tórax.
- Ecocardiograma: puede mostrar engrosamiento de la pared ventricular izquierda con incremento de la masa miocárdica. La función sistólica es normal o ligeramente reducida. Hay dilatación biauricular. El Doppler evidencia incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo o derecho y trastornos de la adaptabilidad pulmonar (compliance) con un patrón restrictivo. El Doppler tisular ayuda a diferenciarla de la pericarditis constrictiva.
- Cateterismo cardiaco: revela disminución del gasto cardiaco, elevación de las presiones de llenado de ambos ventrículos y configuración descendente en meseta de la porción diastólica de la curva de presión ventricular.
- Biopsia endomiocárdica y resonancia magnética nuclear: para establecer la diferencia con la pericarditis constrictiva.

Tratamiento

No se ha establecido una forma específica de tratamiento, con independencia del tratamiento sintomático en la forma idiopática. Algunas formas secundarias se abordan con regímenes terapéuticos concretos.

Están indicados los anticoagulantes; aún más, cuando existe fibrilación auricular.

Miocarditis

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del corazón, ocasionada por un proceso infeccioso o una respuesta inmune, o ambas. Entre sus causas destacan los agentes infecciosos de tipo viral (enterovirus y adenovirus, como ejemplos clásicos, así como el parvovirus B19 y el herpes virus humano 6, como ejemplos de más reciente implicación). La miocarditis se puede deber también a otros agentes infecciosos de origen no viral, como ocurre en la enfermedad de Lyme o la enfermedad de Chagas, así como a fármacos y otros tóxicos. Es importante recordar que la miocarditis suele estar infradiagnosticada. En muchas ocasiones precede a la miocardiopatía dilatada y esta, a su vez, es uno de los motivos más frecuentes de trasplante cardiaco. De hecho, en el seguimiento de la miocarditis a los tres años se vio que hasta un 21 % de los casos desarrollaban una miocardiopatía dilatada y en estudios post mortem de jóvenes fallecidos por muerte súbita, el porcentaje de miocarditis llegó a alcanzar el 12 %.

Causas

La miocarditis puede estar ocasionada por procesos primarios o secundarios:

- Primario: el tipo más frecuente es debido a un proceso viral agudo o a una respuesta inmune posviral, también el virus Coxsackie del grupo B es el más frecuentemente implicado. Además del enterovirus y adenovirus como ejemplos clásicos, el parvovirus B19 y el herpes virus humano 6 son ejemplos de más reciente implicación.
- Secundario: causado por un patógeno específico incluyendo bacterias, hongos, rickettsia, espiroquetas, protozoos, medicamentos, químicos, enfermedades inflamatorias inmunológicas, radioterapia, así como híper o hipotermia.

Diagnóstico

Se debe tener presente el cuadro clínico, así como los datos que se obtienen en el examen físico y mediante los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

La incidencia exacta de la miocarditis se puede presentar de la siguiente forma:

- Con el paciente asintomático.
- A veces síntomas inespecíficos de infección gastrointestinal o respiratoria, fiebre, mialgias, malestar, anorexia o cuadro clínico gripal en el 60 % de los casos.
- Manifestaciones cardiacas leves hasta la falla cardiaca y muerte súbita.
- Síntomas de compromiso cardiaco: disnea, fatigabilidad, palpitaciones, dolor torácico atípico o típico.
- Al examen físico se detecta:
  - Taquicardia sinusal.
  - Primer ruido disminuido, soplos de regurgitación mitral y con muy poca frecuencia roce pericárdico.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:

- Electrocardiograma: puede mostrar cambios inespecíficos de la onda T y el segmento ST, aparecer grados variables de bloqueos auriculoventriculares, presencia de la onda Q patológica, bloqueos de rama derecha o izquierda; la presencia de estos dos últimos se asocia a un riesgo elevado de muerte.
- Rayos x de tórax.
- Ecocardiograma: suelen aparecer cambios de la geometría ventricular, aspecto esférico y alteraciones globales o segmentarias de la contractilidad; también signos de insuficiencia mitral y tricuspídea si hay dilatación funcional de los anillos valvulares.
- Medicina nuclear: la gammagrafía con anticuerpos antimiosinas marcados con indio 111 demuestran alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo para el diagnóstico de inflamación miocárdica.
- La resonancia magnética nuclear con contraste ayuda al diagnóstico.
- Laboratorio: presencia de leucocitosis, eritrosedimentación elevada, creatinfosfocinasa (CPK) y creatinfosfocinasa fracción (MBCPK MB) elevadas, así como troponinas.

Tratamiento

El tratamiento terapéutico consiste en tratar la insuficiencia cardiaca. Además, se debe indicar:

- Reposo en cama con supresión del ejercicio, ya que este, durante la fase aguda, incrementa la replicación del virus.
- Inmunosupresores.
- Terapia inmunomoduladora (globulina inmune intravenosa).
- Terapia antiviral con interferón B.
- Inmunoabsorción de anticuerpos circulantes.

Bibliografía

Barriales Villa, R., Gimeno Blanes, J. R., Zorio Grima, E., Ripoll Vera, T. V., Evangelista, A., Moya, A., **et al.** (2016) Protocolo de actuación en las cardiopatías familiares, Síntesis de recomendaciones y algoritmos de actuación. Rev Esp Cardiol, 69(3), 300-9. Recuperado de: https://www.revespcardiol.org/es-protocolo-actuacion-cardiopatias-familiares-sintesis-articulo-S0300893215006752 DOI: 10.1016/j.recesp.2015.11.031

Bocchi, E. A., Bestetti, R. B., Scanavacca, M. I., Cunha Neto, E., Issa, V. S. (2017). Chronic Chagas heart disease management: From Etiology to Cardiomyopathy Treatment. Journal of the Am Coll Cardiol, 70(12), 1510–1524. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.004

Estigarribia Passaro, J. (2019) Clasificación de las Miocardiopatías. Un objetivo muchas propuestas. Rev Uruguaya Cardiol, 34(1),245-283.

Hantson, P. (2019). Mechanisms of toxic cardiomyopathy. Clin Toxicol (Philadelphia, Pa.), 57(1), 1–9. Recuperado de: https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1497172

Sharma, A. N., Stultz, J. R., Bellamkonda, N., y Amsterdam, E. A. (2019). Fulminant Myocarditis: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Am J Cardiol, 124(12), 1954–1960. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.017

Capítulo 17

Enfermedades del pericardio

Adonis Morales Remedios

Se denomina así al proceso inflamatorio que afecta el pericardio, lo que origina exudación en la fase aguda. Puede ocasionar engrosamiento y la fibrosis de dicha membrana, lo que da lugar a una enfermedad de evolución crónica.

El pericardio consta de dos capas, la parietal fibrosa (saco protector) y el pericardio visceral. La primera evita una dilatación súbita y minimiza los movimientos cardiacos importantes; el segundo guarda relación íntima con el corazón. Entre las dos, un espacio en el que hay de 10-50 mL de un líquido producido por el pericardio visceral que permite lubricar y minimizar la ficción entre el corazón y el pericardio, en corazones normales tiene una presión ligeramente negativa.

Causas

A continuación, se enumeran las causas más frecuentes de pericarditis:

- Pericarditis infecciosa:
  - Vírica.
  - Tuberculosa.
  - Purulenta.
  - Otras.
- Pericarditis por mecanismos inmunológicos y vasculitis.
- Pericarditis posinfarto de miocardio.
- Pericarditis pospericardiotomía.
- Pericarditis asociada a enfermedades metabólicas.
- Pericarditis neoplásica.
- Pericarditis por agentes físicos.
- Otras.

Clasificación de las enfermedades del pericardio

De forma didáctica, las enfermedades del pericardio se pueden agrupar en:

- Pericarditis aguda.
- Derrame pericardio.
- Taponamiento cardiaco.
- Pericarditis constrictiva.

Pericarditis aguda

La pericarditis aguda es la inflamación aguda del pericardio con derrame asociado o sin él, que puede ocurrir como un problema clínico aislado o como una manifestación de una patología sistémica. La literatura actual señala que las enfermedades pericárdicas agudas comprenden un conjunto de entidades que incluyen:

- Pericarditis aguda.
- Miopericarditis.
- Perimiocarditis.
- Pericarditis recurrente.

Cuadro clínico

El dolor es opresivo o quemante, por lo general intenso, se localiza en región precordial y se irradia hacia las clavículas sobre todo a la izquierda; es continuo y puede durar días, aumenta con los movimientos laterales del tronco, en decúbito dorsal y con los movimientos respiratorios (más en la inspiración). El roce pericárdico es casi siempre poco intenso, se ausculta mejor en mesocardio y varía de intensidad con los movimientos respiratorios (sobre todo en la

inspiración). Puede durar horas o días, habitualmente se modifica durante la evolución de la enfermedad. La fiebre no es elevada (febrícula) y puede faltar. La pericarditis se puede acompañar además de sensación de disnea y síntomas generales.

Diagnóstico

El diagnóstico de las enfermedades del pericardio es el siguiente:

- Pericarditis aguda: requiere que se cumplan al menos dos de los siguientes criterios que son dolor torácico típico (agudo y pleurítico que mejora con la posición sentada o inclinada hacia adelante), frote pericárdico, cambios electrocardiográficos sugestivos (elevación difusa del segmento ST o depresión del segmento PR) y la presencia de derrame pericárdico nuevo o empeoramiento de un derrame previo.
- Miopericarditis aguda: se llama así a aquel cuadro clínico definido de pericarditis aguda con elevación de marcadores de necrosis miocárdica (CPK-MB) sin compromiso focal o global de la función contráctil.
- Perimiocarditis aguda: se define a aquel cuadro de pericarditis aguda con elevación de marcadores de necrosis miocárdica (T o CPK-MB) con compromiso focal o global de la función contráctil.
- Pericarditis recurrente: documentación de un primer ataque de pericarditis, seguido de un período de al menos 4-6 semanas libre de síntomas y la ocurrencia de un nuevo cuadro de pericarditis.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:

- Electrocardiograma: resulta muy útil. En la fase aguda es típico el supra desnivel del ST de forma cóncava en casi todas las derivaciones, excepto aVR y, en ocasiones, V1; además, hay depresión del PR y más tarde T negativa no muy acentuada. El supra desnivel puede durar horas, pero la T negativa puede persistir días o meses. El complejo QRS no se modifica habitualmente.
- Rayos X de tórax: es útil cuando existe derrame al mostrar cardiomegalia; además, en algunos enfermos puede existir derrame pleural izquierdo.
- Ecocardiograma: es el método más utilizado para el diagnóstico de derrame pericárdico, pero la existencia de este no demuestra la presencia de esta enfermedad.
- Datos de laboratorio: algunas investigaciones muestran alteraciones inespecíficas (leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Algunas enzimas se pueden elevar en pericarditis no secundarias a infarto agudo de miocardio como la creatincinasa (CK) y troponinas, en relación con miocarditis focal. El test de Mantoux no tiene utilidad diagnóstica. No resulta lógico realizar estudios en busca de un agente etiológico viral.

Las recomendaciones para el diagnóstico de pericarditis aguda son:

- Auscultación de un frote pericárdico.
- Presencia de elevación difusa del segmento ST evolutiva en el electrocardiograma.
- Dolor torácico característico retroesternal que aumenta con la tos y la inspiración y a veces mejora con la inclinación hacia adelante.
- Hallazgos de velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada, proteína C reactiva (PCR) aumentada, leucocitosis, aumento de troponinas y lactato deshidrogenasa (LDH).
- Aparición o aumento de un derrame pericárdico previo o signos de taponamiento en este contexto es altamente sugestivo.
- Radiografía de tórax puede ser normal o presentar signos de derrame pericárdico o patología mediastinal o pulmonar.

Tratamiento

Algunas indicaciones para el tratamiento si es sintomático:

- Ácido acetilsalicílico: 0,5-1 g c/6 h.
- Indometacina: 25-50 mg c/8 h.

- Ibuprofeno: 600 mg c/8 h.
- No se recomienda el uso de esteroides.
- Colchicina: 1-2 mg/día, en casos recidivantes.

El tratamiento específico se realiza en etiologías demostradas.

Derrame pericárdico

El espacio pericárdico, determinado por las capas pericárdicas visceral y parietal, contiene normalmente líquido seroso creando un espacio potencial que rodea el corazón y se distribuye mayormente en los surcos auriculoventricular e interventricular. Se define la presencia de derrame pericárdico cuando la cantidad de líquido pericárdico supera el monto considerado normal (aproximadamente 50 mL). Los derrames pericárdicos son de diagnóstico habitual en la práctica clínica, ya sea como hallazgo incidental o manifestación de un trastorno cardiaco o sistémico. El espectro de los derrames pericárdicos va desde la presencia de derrames leves asintomáticos hasta el cuadro de taponamiento cardiaco. Los derrames pericárdicos pueden ser de lenta acumulación o su progresión puede ser súbita con una rápida evolución al taponamiento cardiaco. En general, el pronóstico depende de la causa y el tamaño del derrame.

Fisiopatogenia

El saco pericárdico normal contiene aproximadamente 10-50 mL de líquido pericárdico que actúa como lubricante entre las capas pericárdicas. La presencia de líquido en el pericardio eleva la presión intrapericárdica, pero la magnitud de esta elevación depende no solo de la cantidad absoluta del líquido sino también de la rapidez con la que se ha acumulado y de las características físicas del pericardio

Ante la evidencia de un derrame pericárdico, el primer paso es evaluar su tamaño y repercusión hemodinámica, así como su posible asociación con enfermedades concomitantes.

Los derrames pericárdicos pueden ser clasificados de acuerdo con:

- Inicio: en agudos, subagudos o crónicos (cuando datan de más de tres meses).
- Distribución: en circunferencial o loculado.
- Impacto hemodinámico: desde ningún impacto hasta el taponamiento cardiaco.
- Composición: exudado, trasudado, hemorrágico, quilopericardio, pio-pericardio, con presencia de aire o gas derivado de una infección bacteriana.
- Por su tamaño: en leve, moderado o grave.

Etiología

Frente a un paciente que se presenta con derrame pericárdico, el primer desafío es identificar su etiología:

- Infecciosos:
  - Viral (Echovirus, virus de Coxsackie, influenza, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, otros).
  - Bacteriano (tuberculosis, cocos, otros).
  - Hongos (histoplasma) y parásitos (toxoplasma).
- No infecciosos:
  - Hemodinámico (insuficiencia cardiaca crónica, hipertensión pulmonar e hipoalbuminemia).
  - Metabólicos (uremia, mixedema).
  - Enfermedades inflamatorias sistémicas (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, otros).
  - Síndromes de lesión pericárdica (posinfarto agudo de miocardio, pospericardiectomía, otros).
  - Tumores metastásicos (pulmón, mama, linfomas, melanomas, otros).
  - Traumatismos (lesión torácica penetrante y no penetrante, iatrogénico, otros).
  - Radiación mediastinal (reciente o remota).
  - Tumores primarios (mesotelioma).
  - Fármacos y toxinas (inmunosupresores, fenitoína, isoniacida, otros).

Diagnóstico

El algoritmo diagnóstico debe ser guiado por la epidemiología y la presentación clínica para evitar una serie de estudios extensos y a ciegas. Una vez diagnosticada su presencia y gravedad por rayos X

de tórax y ecocardiograma, la tarea más compleja consiste en la evaluación de la etiología. En países en desarrollo existe una alta frecuencia de derrames pericárdicos de origen tuberculoso o relacionados con la infección por el VIH o debidos a ambas causas. La pericardiocentesis es obligatoria, la biopsia pericárdica por pericardioscopia ha demostrado ser útil en el diagnóstico del derrame neoplásico.

Cuadro clínico

La presentación clínica del derrame pericárdico depende fundamentalmente de la velocidad de instalación y la etiología del derrame, muchas veces con síntomas que pueden estar relacionados con la enfermedad causal. La tasa de acumulación del líquido es crítica para la presentación clínica. Si es rápida, como en aquella posterior a traumatismo o perforación iatrogénica, la evolución es dramática y tan solo pequeños montos de sangre son responsables del rápido aumento en la presión intrapericárdica con desarrollo de taponamiento cardiaco en minutos u horas. Por el contrario, una lenta acumulación de líquido pericárdico permite el desarrollo de un gran derrame en días a semanas antes de provocar un significativo incremento en la presión intrapericárdica que derive en signos y síntomas. El derrame pericárdico puede ser asintomático o dar síntomas inespecíficos que pueden incluir disnea durante el ejercicio con progresión a ortopnea, dolor torácico o sensación de plenitud o ambos. Ocasionalmente los síntomas pueden ser provocados por compresión local e incluyen náuseas, disfagia, ronquera e hipo por compromiso del nervio frénico. También pueden ocurrir otros síntomas como fiebre, tos, debilidad, fatiga, anorexia, escalofríos y palpitaciones que reflejan el carácter compresivo del líquido pericárdico sobre estructuras anatómicas contiguas o están relacionados con la enfermedad causal.

Tratamiento

Debe ser causal y no está justificada la evacuación en ausencia de taponamiento, se debe realizar pericardiocentesis en derrames crónicos idiopáticos y pericardiectomía en los recidivantes.

Taponamiento cardiaco

Es un síndrome clínico-hemodinámico que tiene un cuadro clínico variable (depende del aumento de la presión intrapericárdica), desde ligeros aumentos sin síntomas clínicos evidentes hasta cuadros clínicos severos de bajo gasto cardiaco y muerte. Se puede desarrollar ante derrame pericárdico de cualquier causa y presentarse de forma aguda o crónica.

Fisiopatología

El pericardio tiene capacidad de adaptarse a cambios fisiológicos en el volumen del líquido que ocupa el espacio entre sus capas parietal y visceral, pero si la cantidad de líquido supera su límite de estiramiento se produce una compresión de las cámaras cardiacas ("fenómeno de la última gota"); en primer lugar, las derechas y posteriormente las izquierdas. Se genera entonces una falla diastólica en el llenado del corazón, que se exacerba durante la inspiración ya que, al reducirse la presión intratorácica, aumenta el llenado de las cavidades derechas (por eso aumentan los soplos derechos) y aumenta la cantidad de sangre en el reservorio pulmonar. El septum interventricular se desvía a la izquierda y todo esto hace caer la eyección izquierda y el flujo anterógrado. Con la espiración ocurre lo opuesto, o sea, aumenta la presión intratorácica, se reduce el llenado derecho y aumenta el izquierdo. Esta es la explicación del mal llamado pulso paradojal, ya que es la exacerbación de un fenómeno fisiológico normal. También explica las variaciones respiratorias marcadas que se ven con el Doppler cardiaco, tanto en el flujo de las válvulas auriculoventriculares como en el flujo aórtico. Además, como el pericardio rodea todas las cámaras cardiacas sin compartimentos, el aumento de la presión pericárdica es uniforme en todas las cámaras cardiacas. Así se explica la igualación de las presiones durante el cateterismo derecho: la presión media de la aurícula derecha es igual a la presión capilar pulmonar, que representa la presión auricular izquierda, e igual a la presión de fin de diástole de ambos ventrículos.

Diagnóstico

El diagnóstico de taponamiento cardiaco combina datos clínicos y de técnicas de imágenes. Los criterios clínicos son:

- Ingurgitación yugular.
- Pulso paradójico.
- Hipotensión arterial.
- Otros en dependencia de la forma de instalación y la etiología.
- Técnicas de imagen:
  - Rayos X de tórax.
  - Ecocardiograma.
  - Tomografía axial computarizada (TAC).
  - Resonancia magnética nuclear (RMN).

Cuadro clínico

El cuadro clínico depende de la velocidad de acumulación de líquido en la cavidad pericárdica. El taponamiento puede ser agudo o subagudo, de baja presión u oculto y regional.

- Agudo: se produce en minutos (por ejemplo, en traumatismos, ruptura por infarto, disección aórtica, se asemeja a un shock cardiogénico (cianosis, vasoconstricción, oliguria, síntomas de bajo flujo cerebral) y requiere una reducción urgente de la presión intrapericárdica.
- Subagudo: se produce en términos de días o semanas (como en neoplasias, uremia, las idiopáticas). Se produce tanto por bajo volumen minuto como por compromiso del retorno venoso. Entonces se manifiesta por disnea, molestias precordiales, edema y astenia e hipotensión arterial. Los edemas son producto de un mecanismo compensador.
- Taponamiento de baja presión intrapericárdica: su etiología es similar a la del resto de los taponamientos. Se presenta en condiciones de hipovolemia grave (traumatismos hemorrágicos, hemodiálisis), en donde las presiones pericárdica y diastólica son solo de 6-12 mm Hg. Se detecta por ecocardiograma.
- Taponamiento regional: se produce por hematomas o derrames excéntricos, en donde solo se comprimen algunas cámaras selectivamente. Se pueden presentar como secundarios a pericardiotomías o infartos. Son en general asintomáticos.
- Presentación clínica general: la principal manifestación clínica, como se mencionó anteriormente, depende de la velocidad de acumulación de líquido pericárdico y de la capacidad de adaptación de la membrana pericárdica. Los síntomas más frecuentes son inespecíficos, como la disnea y, en ocasiones, dolor torácico, disfagia, tos u oliguria. Al examen físico, también los hallazgos son inespecíficos. La más frecuente es la distensión venosa yugular, que además tiene de forma característica la presencia de un colapso sistólico prominente y una ausencia de colapso diastólico. El pulso paradójico es otro dato de exploración física característico y se define como el descenso de 10 mm Hg o más en la presión arterial sistólica durante la inspiración.

Tratamiento

El tratamiento a seguir es:

- Diuréticos a dosis habituales.
- Pericardiocentesis: en algunos pacientes este proceder de urgencia es salvador.

Pericarditis constrictiva

El pericardio normal es una delgada membrana fibroelástica con dos capas, una visceral y otra parietal, separadas entre sí por una pequeña cantidad de líquido, que envuelven al corazón y facilitan su movimiento. Diferentes afecciones pueden modificar estas características y, a través de un proceso inflamatorio único o recurrente, causar una pérdida de la elasticidad con o sin aumento del espesor, fibrosis, calcificación y eventualmente acumulación líquida. Estos cambios terminan dificultando la expansión del miocardio y comprometiendo así el llenado de sus cavidades. En todas ellas existe una restricción al llenado de las cavidades cardiacas, que dificulta la adaptación del corazón a las demandas fisiológicas. Por lo general, la evolución es crónica, con menor frecuencia subaguda y en

ciertas ocasiones transitoria. En algunas oportunidades el proceso puede pasar inadvertido.

Etiología

La pericarditis es una afección poco frecuente que puede derivar de múltiples causas; sin embargo, la evolución a la constricción es relativamente rara. No obstante, debemos tener en cuenta que cualquier proceso que afecte al pericardio puede causar fibrosis, engrosamiento y calcificación de este, generando luego restricción del llenado de las cavidades. Las causas más comunes son:

- Idiopática o viral: 42-49 %.
- Poscirugía cardíaca: 11-37 %.
- Postratamiento radiante: 9-31 % (cáncer de mama, linfomas, cáncer de pulmón).
- Enfermedades del tejido conectivo: 3-7 % (lupus, artritis reumatoide [AR], esclerodermia, enfermedad mixta).
- Posinfecciosa: 3-6 % (tuberculosis, otros gérmenes).
- Otras: 1-10 % (fármacos, neoplasias, traumatismo de tórax, insuficiencia renal crónica, posinfarto, asbestosis).

Se estima que aproximadamente un 9 % de los pacientes que padecen una pericarditis aguda desarrollarán con el tiempo una constricción pericárdica, aunque la verdadera incidencia depende fundamentalmente de la causa.

Diagnóstico

Es importante tener en cuenta el cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

El cuadro clínico que puede presentar es el siguiente:

- Hipertensión venosa: edemas, hepatomegalia y ascitis.
- Disnea de esfuerzo progresivo.
- Síntomas generales: anorexia, debilidad y fatiga fácil.
- A la auscultación ritmo a tres tiempos.
- El derrame pleural es frecuente.
- Amputación de la tensión sistólica con diastólica normal.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:

- Rayos X de tórax: calcificaciones pericárdicas con un cuadro clínico sugestivo prácticamente hacen el diagnóstico.
- Electrocardiograma: no tiene alteraciones patognomónicas, puede presentar bajo voltaje, alteraciones de la repolarización ventricular, signos de crecimiento ventricular y fibrilación auricular.
- Ecocardiograma: puede ser útil mediante estudio bidimensional o utilizando sistema Doppler.
- La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear son métodos de imagen con gran valor para el diagnóstico.

Tratamiento

Se recomienda:

- Dieta, reposo y otras medidas generales.
- Uso moderado de diuréticos a efectos de disminuir la presión venosa, los edemas y aliviar los síntomas.
- Mantener o iniciar el tratamiento médico (diuréticos, antiinflamatorios, corticoides, inmunosupresores) durante al menos tres meses, antes de indicar el tratamiento quirúrgico, siempre y cuando las condiciones clínicas del paciente lo permitan, con el fin de pesquisar y tratar la pericarditis constrictiva transitoria.
- Tratamiento médico en aquellos pacientes con síntomas leves y riesgo quirúrgico elevado.
- Tratamiento quirúrgico mediante pericardiectomía total en los pacientes con pericarditis constrictiva que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento médico.

En la tabla 17.1 se resumen las principales etiologías, el diagnóstico, el tratamiento y las complicaciones de la pericarditis.

Tabla 17.1. Etiologías, diagnóstico, tratamiento y complicaciones de la pericarditis

Tipo	Etiología	Diagnóstico	Tratamiento	Complicaciones
Viral	Virus de Coxsackie grupo B, Echovirus tipo 8, virus de Epstein-Barr	Leucocitosis, elevación de VSG. Enzimas algo elevadas (biomarcadores cardiacos)	Alivio sintomático, AINE	Taponamiento, pericarditis recidivante
TB	Mycobacterium tuberculosis	Aislamiento en el líquido (biopsia). Los granulomas no son específicos	Específico drenaje pericárdico seguido por pericardiectomía precoz (4-6 semanas) si aparecen signos de taponamiento o de constricción	Taponamiento, pericarditis constrictiva
Bacterias	Streptococcus del grupo A, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae	Leucocitosis con notable desviación izquierda, líquido pericárdico purulento	Drenaje pericárdico con catéter o cirugía, antibióticos sistémicos, pericardiotomía si aparece fisiología constrictiva	Taponamiento en un tercio de los pacientes
Pos-IMA	12 h a 10 días después del infarto	Fiebre, roce pericárdico, ecocardiografía (derrame)	Aspirina, prednisona	Rara vez taponamiento
Uremia	Insuficiencia renal no tratada (50 %), diálisis crónica (20 %)	Roce pericárdico (90 %)	Diálisis intensiva, Indometacina (probablemente ineficaz), drenaje con catéter, drenaje quirúrgico	Taponamiento, inestabilidad hemodinámica en diálisis
Cáncer	Por orden de frecuencia, cáncer de pulmón, mama, leucemia, linfoma y otros	Dolor torácico, disnea, ecocardiografía (derrame), TC, RM (tumor, metástasis en el pericardio), citología del líquido positiva en el 85 % de los casos	Drenaje con catéter, pericardiectomía subxifoidea, quimioterapia dirigida a la neoplasia maligna subyacente	Taponamiento, constricción

Leyenda: VSG: velocidad de sedimentación globular, AINE: antiinflamatorios no esteroideos, TB: tuberculosis, IMA: infarto agudo de miocardio, TC: tomografía computarizada, RM: resonancia magnética.

Bibliografía

Adler, Y., Charron, P., Imazio, M., Badano, L., Barón-Esquivias, G., Bogaert, J., **et al.** (2015). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J, 36(42), 2921–2964. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318

Cremer, P. C., y Kwon, D. H. (2015). Multimodality imaging of pericardial disease. Current Cardiol Rep, 17(4), 24. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s11886-015-0577-9

Imazio M. (2012). Treatment of recurrent pericarditis. Expert review of cardiovascular therapy, 10(9), 1165–1172. Recuperado de: https://doi.org/10.1586/erc.12.101

Imazio, M., Brucato, A., Forno, D., Ferro, S., Belli, R., Trinchero, R., y Adler, Y. (2012). Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. Heart (British Cardiac Society), 98(14), 1078–1082. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22442198/

Khandaker, M. H., Schaff, H. V., Greason, K. L., Anavekar, N. S., Espinosa, R. E., Hayes, S. N., **et al.** (2012). Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. Mayo Clinic proceedings, 87(11), 1062–1070. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.05.024

Klein, A. L., Abbara, S., Agler, D. A., Appleton, C. P., Asher, C. R., Hoit, B., **et al.** (2013). American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiography, 26(9), 965–1012.e15. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.06.023

Lilly L. S. (2013). Treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. Circulation, 127(16), 1723–1726. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066365

Maestroni S., Di Corato, P. R., Cumettia, D., Blasi Lo D.,Chiara, C., Ghidonia, S., **et al.** (2012). Recurrent pericarditis: autoimmune or autoinflammatory? Autoimmunity Reviews, 12(1), 60–65. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.023

Montera, M. W., Mesquita, E. T., Colafranceschi, A. S., Oliveira, A. C., Jr, Rabischoffsky, A., Ianni, B. M., Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013). I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. Arquivos Bras Cardiol, 100(4 Suppl 1), 1–36. Recuperado de: https://doi.org/10.5935/abc.2013S004

Sagristá Sauledaa, J., Almenar Boneta, L., Ferrera, J.A., Bardají Ruiza, A., Bosch Genovera, X., Guindo Soldevila, J., **et al.** (2000). Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en patología pericárdica. Rev Esp Cardiol, 53,394-412.

Sauleda, J. (2012). Sagrista. Enfermedades del Pericardio. En: Rozman y Farreras. Medicina Interna. España: Elseiver, pp 527-535.

Verhaert, D., Gabriel, R. S., Johnston, D., Lytle, B. W., Desai, M. Y., Klein, A. L. (2010). The role of multimodality imaging in the management of pericardial disease. Circulation. Cardiovascular Imaging, 3(3), 333–343.

Capítulo 18

Endocarditis infecciosa

Alexis Borges Helps

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad inflamatoria, exudativa y proliferativa producida por agentes microbianos, que afecta fundamentalmente el endocardio valvular o cualquier dispositivo protésico intracardiaco y cuya lesión característica son las vegetaciones. El diagnóstico es fundamentalmente clínico con apoyo de algunos hallazgos de laboratorio y de imagen. Su presentación clínica es altamente variable y no específica.

Clasificación

La endocarditis infecciosa se clasifica:

a. Según la ubicación y presencia de material cardiaco:
   - Endocarditis infecciosa de válvula nativa izquierda:
     - Aguda: cuando el cuadro clínico lleva menos de un mes de evolución.
     - Subaguda: cuando el cuadro clínico lleva menos de 6 meses.
     - Crónica: los síntomas llevan más de 6 meses de evolución.
   - Endocarditis infecciosa de válvula protésica (EVP) izquierda:
     - Temprana: menos de un año tras la cirugía.
     - Tardía: más de un año tras la cirugía.
   - Endocarditis infecciosa de válvula nativa derecha:
     - Endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos (marcapasos, cardiodesfibriladores).

b. Según el modo de adquisición:
   - Endocarditis infecciosa asociada a la asistencia sanitaria:
     - Nosocomial: la que se desarrolla en un paciente hospitalizado por más de 24 h.
     - No nosocomial: la que los signos y síntomas comienzan antes de las 48 h del ingreso.
     - Endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad.
     - Endocarditis infecciosa asociada al uso de drogas por vía endovenosa: esta forma tiene mayor incidencia en pacientes con serología positiva de VIH en relación con drogadictos con serología negativa.

c. Según los resultados microbiológicos:
   - Endocarditis infecciosa con hemocultivos positivos (83 % de los casos):
     - Las bacterias más frecuentes son: **Staphylococcus aureus**, **Streptococcus**, **Enterococcus** y **coagulase-positive staphylococci** (ECP).
   - Endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos (30 % de los casos):
     - Endocarditis infecciosa debido a tratamiento antibiótico anterior.
   - Endocarditis infecciosa frecuentemente asociada con hemocultivos negativos (5 % de los casos):
     - Causada por microorganismos nutricionalmente más exigentes como los del grupo HACEK: **Haemophilus parainfluenzae**, **Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella corrodens** y **Kingella kingae**.

- Endocarditis infecciosa asociada a hemocultivos constantemente negativos:
  - Frecuentemente relacionada con microorganismos intracelulares como: **Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Clamidophyla, Mycoplasma, Coxiella burnetti** y **Bartonella**.

Etiología

A pesar del mejor manejo terapéutico de la endocarditis infecciosa, esta permanece asociada con una alta morbimortalidad. Investigaciones recientes han mostrado cambios de la epidemiología de esta enfermedad en los últimos años. Estos se han visto relacionados con un aumento de la población de riesgo debido a cambios demográficos relacionados con el envejecimiento poblacional, la nueva situación de pandemia mundial por SARS-CoV 2, el aumento de la implantación de dispositivos cardiacos (marcapasos, dispositivos de cierre, prótesis mecánicas, desfibrilador automático implantable y técnica para el implante de válvula aórtica de implante transcatéter). Por otra parte, se ha incrementado el número de pacientes en hemodiálisis por enfermedad renal crónica (ERC) terminal y existe un mayor número de cardiopatías congénitas que llegan a la edad adulta, además de la no despreciable mayor resistencia a los antibióticos de muchos gérmenes.

En algunas de las series revisadas los hemocultivos positivos no llegan a la mitad de los casos; y en otras es considerablemente elevado (83,9 %).

Los gérmenes usuales y su porcentaje en la endocarditis infecciosa son los siguientes:

- **Staphylococcus** (42,4 %), de ellos el **S. aureus** es el más frecuente (74,7 %), tanto en válvulas protésicas como en válvulas nativas; otros, el **coagulase-negative staphylococci**.
- **Streptococcus** (35,5-18,7 %), los más frecuentes son: **S. pneumoniae, S. gallolyticus, S. viridans**.
- **Enterococcus** (8,9 %), y (25,9 %) en técnica para el implante de válvula aórtica de implante transcatéter (TAVI).
- HACEK (**Haemophilus parainfluenzae, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella corrodens** y **Kingella kingae**).
- **Coxiella.**
- **Klebsiella.**
- **E. coli.**
- **Pseudomonas.**
- **Aggregatibacter - ex haemophylus.**
- **Cardiobacterium.**
- **Clamidophyla ssp.**
- **Coxiella burnetii ssp.**
- **Brucella ssp.**
- **Mycoplasma.**
- **Listeria monocytogenes.**
- **Salmonella**
- La endocarditis infecciosa por hongos es más frecuente en drogadictos e inmunodeprimidos, por ejemplo, por **Candida albicans** con una mortalidad cercana al (50 %) y el **Aspergillus**.

Fisiopatología

En la fisiopatología de la endocarditis infecciosa intervienen diversos factores como una lesión cardiaca subyacente, la bacteriemia (una diseminación hematógena), la infección y destrucción local valvular y extensión perianular de la infección, las embolias sépticas y la activación del sistema inmune.

El daño endotelial puede ser producido por flujo sanguíneo turbulento, catéteres, inflamación como en la carditis reumática o cambios degenerativos en los ancianos que se asocian a inflamación, microúlceras y microtrombos. Al alterarse el endotelio se exponen las proteínas de la matriz extracelular, se produce factor tisular, aparecen la fibrina y plaquetas como parte del proceso de curación. Entonces se facilita la adherencia bacteriana y la infección. Esta enfermedad puede presentarse en corazones sin lesiones endocárdicas previas en un 20-25 % de los casos.

Cuadro clínico

La naturaleza diversa y la evolución del perfil microbiológico de la endocarditis infecciosa hacen

que esta siga siendo un reto diagnóstico. Su cuadro clínico dependerá del microorganismo causal, la presencia/ausencia de cardiopatía subyacente y la presencia de prótesis valvulares o dispositivos cardiacos; por tanto, esta enfermedad debe sospecharse ante diversas situaciones clínicas. Puede tener una presentación aguda, subaguda o crónica donde los síntomas más frecuentes son fiebre (90 % de los casos) y soplos cardiacos (85 %). Lo patognomónico es la aparición de un nuevo soplo durante la evolución de una enfermedad febril, que sugiere destrucción progresiva del aparato valvular.

El modo de comienzo se manifiesta de la forma siguiente:

- Manifestaciones generales:
  - Astenia.
  - Anorexia.
  - Pérdida de peso.
  - Escalofríos.
  - Sudoraciones nocturnas.
  - Mialgias y artralgias.
  - Otras: relacionadas con sus enfermedades de base o complicaciones como lo son la cefalea, confusión, déficit neurológico y coma.
  - Disnea (30-40 % de los enfermos), muchas veces se presenta como signo inicial de la insuficiencia cardiaca.
- Manifestaciones cutáneas periféricas:
  - Petequias y rash cutáneo.
  - Nódulos de Osler.
  - Hemorragias en astilla (subungueales).
  - Lesiones de Janeway, que consisten en infiltraciones de polimorfonucleares, necrosis y hemorragias subcutáneas.
  - Manchas de Roth: hemorragia y edema a nivel de las fibras nerviosas de la retina.
  - Dedos hipocráticos.
- Manifestaciones cardiovasculares:
  - Ruptura de cuerda tendinosa.
  - Miocarditis focal y pericarditis.
  - Dehiscencia de prótesis con fístula perivalvular.
  - Bloqueo auriculoventricular completo.
  - Abscesos perivalvular y miocárdico.
  - Obstrucciones valvulares por vegetaciones grandes.
  - Insuficiencia cardiaca (42-60 % de los pacientes que puede llegar al shock cardiogénico).
  - Aneurisma de la válvula mitral.
- Manifestaciones renales:
  - Infartos renales.
- Sistema nervioso central:
  - Meningitis.
  - Encefalitis.
  - Aneurismas micóticos cerebrales.
  - Abscesos cerebrales.
  - Accidentes cerebrovasculares.
- Pulmonares:
  - Embolismo pulmonar séptico fundamentalmente en la endocarditis de corazón derecho.
  - Aneurismas micóticos múltiples y émbolos sépticos de las arterias pulmonares (endocarditis infecciosa de válvula tricúspide).
- Hematológicas:
  - Poliadenopatías.
  - Anemia.
  - Esplenomegalia.
- Manifestaciones reumatológicas:
  - Artralgias, artritis, lumbalgias.

Los hallazgos más frecuentes en el examen físico son el soplo habitualmente de nueva aparición como oliguria, edemas de miembros inferiores, ingurgitación yugular y hepatomegalia (consecuencia de diversos grados de insuficiencia cardiaca).

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la endocarditis infecciosa debe ser realizado muy cuidadosamente debido a la variabilidad de su presentación clínica. Los criterios de Duke modificados continúan siendo de gran utilidad pues tiene en cuenta criterios clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos.

Más recientemente se han incorporado estudios de imágenes adicionales, sobre todo en pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa en prótesis mecánicas o dispositivos cardiacos

implantables, en los cuales la ecografía tiene una baja sensibilidad. Los estudios de imagen molecular, tales como la tomografía por emisión de positrones (TEP), la tomografía computarizada y la tomografía computarizada con emisión de fotón simple de leucocitos radiomarcados (F-FDG PET/CT, siglas en inglés); este último con una sensibilidad de 93 % para endocarditis infecciosa de válvula protésica pero de solo un 22 % en infección de válvula nativa.

Los criterios mayores son:

a. Microbiológicos:
   - Dos hemocultivos separados o más positivos del mismo germen en un paciente con soplo cardiaco de regurgitación valvular a gérmenes típicos consistentes con endocarditis infecciosa (Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, Staphylococcus aureus, Enterococcus o del grupo HACEK).
   - Tres hemocultivos o la mayoría de más cuatro separados (con un intervalo de una hora entre la primera y la última muestra).
   - Hemocultivo positivo único a Coxiella burnetii (fiebre Q) o título de anticuerpo IgM superior a 1:800.

b. Imagen:
   - Detectar en la ecografía cardiaca transtorácica o transesofágica imágenes sugestivas de:
     - Vegetaciones.
     - Absceso, pseudoaneurisma o fístula intracardiaca.
     - Aneurisma o perforación valvular.
     - Dehiscencia de la prótesis valvular.
     - Alguna anormalidad alrededor del sitio de la válvula protésica detectada por tomografía por emisión de positrones (PET-CT), a partir de tres meses después de la cirugía o leucocitos radiomarcados (tomografía computarizada por emisión de fotón único).
     - Lesión perivalvular definitiva por tomografía computarizada cardiaca.

Los criterios menores son:

- Factores de riesgo que predisponen a endocarditis infecciosa.
- Síndrome febril persistente de 38 °C o más.
- Nuevo soplo cardiaco regurgitante.
- Fenómenos vasculares embólicos (émbolos arteriales, infarto esplénico, aneurismas micóticos, hemorragia intracraneal y lesiones de Janeway).
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth.
- Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplan los criterios mayores o evidencia serológica de infección por organismos relacionados con la endocarditis infecciosa.

Los criterios de diagnóstico definitivo son:

- Dos criterios mayores.
- Un criterio mayor y dos criterios menores.

Los criterios de endocarditis probable son:

- Un criterio mayor con un criterio menor.
- Tres criterios menores.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas inespecíficos de la endocarditis infecciosa, en especial su forma subaguda con anorexia, pérdida de peso, malestar general, astenia, escalofríos, náuseas y sudoración nocturna suele producir un diagnóstico incorrecto de tumores malignos, colagenosis (enfermedades del tejido conjuntivo), tuberculosis y otras enfermedades crónicas o trastornos inflamatorios sistémicos.

La afectación renal o neurológica puede confundirse con la púrpura trombocitopénica inmunológica; otros diagnósticos cardiacos primarios pueden imitar la endocarditis infecciosa como la fiebre reumática aguda, el mixoma de aurícula izquierda, el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y la endocarditis trombótica no bacteriana (marántica).

Varios trastornos del tejido conjuntivo como el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reactiva y la polimialgia reumática o las vasculitis pueden ser otras consideraciones diagnósticas confusoras,

así como los síndromes graves de enfermedades infecciosas.

Las imágenes ecocardiográficas de las vegetaciones se pueden confundir con trombos, excresencias de Lambl, prolapsos valvulares, rotura de cuerdas, fibroelastomas valvulares, enfermedad degenerativa o mixoma de la válvula, hilos de sutura de las válvulas protésicas y endocarditis de Libman-Sacks del lupus eritematoso sistémico.

Exámenes complementarios

Los estudios complementarios de mayor utilidad en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa son las investigaciones microbiológicas y las técnicas de imagen especializadas; no obstante, se han evaluado un gran número de biomarcadores, pero debido a su escaso valor predictivo para el diagnóstico de la sepsis y la baja especificidad para la endocarditis se han excluido de los criterios diagnósticos principales y solo tienen utilidad para facilitar la estratificación del riesgo. Se indican:

- Hemocultivo: aunque diversos estudios han detectado un número variable de enfermos de endocarditis, en los cuales los hemocultivos han sido negativos. Este sigue siendo el examen más importante para establecer el diagnóstico e identificar el microorganismo causal así como su sensibilidad antibiótica, lo cual debe ser orientador para el inicio de una terapéutica específica.
- Se recomienda realizar la toma de muestra antes de comenzar el tratamiento antibiótico. En los pacientes que ya lo han recibido y no se ha obtenido la respuesta deseada se recomienda detener el esquema terapéutico por 72 h, realizar la toma de muestra para el hemocultivo y continuar la misma en espera del resultado.
- Ecocardiografía: fundamentalmente la ecografía transesofágica (ETE) es un pilar en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, pues establece el diagnóstico, identifica las complicaciones locales e informa de forma inmediata el resultado de la cirugía; además, sirve como herramienta de seguimiento.
  - La ecografía transtorácica (ETT) tiene una sensibilidad para detectar vegetaciones en válvulas nativas de cerca del 70 y 50 % para válvulas protésicas. Si hay dudas diagnósticas se recomienda la ecografía transtorácica que tiene una sensibilidad para detectar vegetaciones del 96 % (para una válvula nativa) y 90 % (para una válvula protésica).
  - En caso de que continúen las dudas diagnósticas se sugiere repetir este examen 5-7 días después o usar ecografía transtorácica 3D.
- Otras pruebas de imagen: la tomografía computarizada con contraste es útil para evaluar complicaciones perianulares, así como las arterias coronarias previo a la cirugía.
- La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con leucocitos marcados permite valorar actividad metabólica (inflamatoria-infecciosa) a nivel de las válvulas protésicas.
- La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) se utiliza tres meses después de la cirugía de sustitución valvular en la detección de complicaciones perianulares y se convirtió en uno de los criterios mayores en las guías europeas.

Complicaciones

Entre las complicaciones para la endocarditis izquierda están:

- Insuficiencia cardiaca es la más frecuente (42-60 %) en válvulas nativas y está relacionada habitualmente con insuficiencia mitral o aórtica graves, puede llegar al edema agudo pulmonar y al shock cardiogénico; es la principal causa de cirugía de urgencia. Causada por rotura de cuerdas tendinosas, perforación, interferencia de la vegetación con el cierre valvular o aneurismas de la válvula mitral.
- Infección incontrolada: habitualmente por gérmenes resistentes y muy virulentos.
- Complicaciones embólicas: (migración de vegetaciones) frecuente al cerebro provocando enfermedad cerebrovascular. Es una complicación

que aumenta la morbimortalidad de la endocarditis infecciosa; también al bazo, provocando infarto esplénico.
- Complicaciones neurológicas: (15-30 %) enfermedad cerebrovascular isquémica, ataques transitorios isquémicos, hemorragia y abscesos intracerebrales, meningitis y encefalopatía tóxica.
- Aneurismas infecciosos (micóticos) (2-4 %).
- Complicaciones esplénicas: infarto, absceso o rotura esplénica.
- Miocarditis y pericarditis.
- Alteraciones del ritmo y la conducción: bloqueos de 1º, 2º y 3º grados. Son más raros los bloqueos de rama. Puede verse fibrilación auricular.
- Complicaciones osteomusculares (mialgia, artralgia, artritis y osteomielitis vertebral)
- Renales: insuficiencia renal aguda que puede requerir tratamiento dialítico.

Tratamiento

A pesar de los importantes avances realizados en las últimas décadas, tanto en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad como en el diagnóstico y el tratamiento, la endocarditis bacteriana todavía ocasiona una elevada morbimortalidad. De hecho, la mortalidad global no se ha modificado en los últimos 50 años. Esta realidad se debe a múltiples factores, entre ellos que la endocarditis infecciosa es una enfermedad infrecuente pero frecuentemente no reconocida; el empleo incorrecto de los medios de diagnóstico, el tratamiento antimicrobiano inapropiado y la consulta quirúrgica tardía también son otros factores.

Por tanto, el tratamiento debe ser llevado a cabo de forma multidisciplinaria con la participación de cardiólogos, internistas, infectólogos, microbiólogos y cirujanos cardiovasculares.

Tratamiento antimicrobiano

El objetivo del tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa es alcanzar la curación mediante la esterilización de las vegetaciones.

Para la elección de un régimen de tratamiento antimicrobiano adecuado debe tenerse en cuenta:
- La forma de presentación (aguda o subaguda).
- La válvula comprometida (derecha, izquierda, nativa o protésica).
- El agente causal y sus características microbiológicas.
- Las características del huésped.
- Eficacia y seguridad del tratamiento antimicrobiano.
- La adherencia al tratamiento.
- El costo del tratamiento.

Tratamiento farmacológico para gérmenes comunes en válvula nativa

Para el tratamiento, si el paciente se encuentra gravemente enfermo y alta sospecha de la endocarditis infecciosa, se recomienda tomas de hemocultivos 10-20 min e iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico. Si la evolución es subaguda y hay estabilidad clínica, conviene aguardar por el resultado del hemocultivo; si este fuera negativo y el paciente se mantiene estable, se considerará un tratamiento antimicrobiano empírico teniendo en cuenta embolias periféricas o vegetaciones móviles de más de 10 mm (tablas 18.1 y 18.2).

Tabla 18.1. Tratamiento farmacológico para gérmenes típicos de endocarditis infecciosa

Germen	Fármaco	Dosis	Tiempo
Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, Streptococcus pneumoniae	Penicilina G o ampicilina o ceftriaxona	24 millones/día EV en 4-6 dosis	4 semanas
		100-200 mg/kg/día EV en 4-6 dosis	4 semanas
		2 g/día EV/IM, dosis única	4 semanas

Tabla 18.1. (cont.)

Germen	Fármaco	Dosis	Tiempo
Streptococcus grupo D, Enterococcus	Vancomicina o ceftriaxona + gentamicina	15 mg/kg c/12h	4 semanas
		3 mg/kg c/8 h	
Enterococcus sp, E. faecalis, E. faecium	Ampicilina o penicilina sódica + gentamicina. Ampicilina + ceftriaxona	12 g/día en 4-6 dosis	4-6 semanas
		18-30 millones/día	2-6 semanas
		3 mg/kg/día	
		12 g/día	6 semanas
		2 g/12 h	
Staphylococcus aureus sensible a meticilina	Cefalotina o cefazolina. Daptomicina. Vancomicina	12 g/día IV	4-6 semanas
		2 g/8 h	
		6 mg/kg/día (endocarditis infecciosa derecha)	
		15-20 mg/kg c/8 o 12 h	
Pneumococos	Penicilina G sódica. Ceftriaxona. Vancomicina + gentamicina. Meropenem	18-30 millones/día	4 semanas
		2 g/día EV/IM, dosis única	4 semanas
		15-20 mg/kg	2-4 semanas
		3 mg/kg/día IM/IV	
		1-2 g/8 h EV	4 semanas
Microorganismos del grupo HACEK	Ampicilina + sulbactam. Cefalosporinas 3ª y 4ª generación	12 g/día en 4-6 dosis	4 semanas
		2 g/8 h	4-6 semanas
Endocarditis fúngica	Anfotericina B	750 mg/día, dosis máxima	1-2 semanas y después cirugía

Leyenda: EV: vía endovenosa, IM: vía intramuscular, IV: vía intravenosa.

Tabla 18.2. Tratamiento de la endocarditis en válvulas protésicas

Germen	Fármaco	Dosis	Tiempo
Staphylococcus sensible a meticilina	Cefalotina	12 g/día EV en 6 dosis	+ 6 semanas
	+ gentamicina	3 mg/kg/día en 3 dosis	
	+ rifampicina	300 mg c/8-12h	
	+ daptomicina	6 mg/kg/día (derecha), 8-10 mg/kg/día (izquierda)	

Tabla 18.2. (cont)

Germen	Fármaco	Dosis	Tiempo
Staphylococcus resistente a meticillina	Vancomicina	15-20 mg/kg c/8-12h	+ 6 semanas
	+ gentamicina	3 mg/kg/día en 3 dosis	2 semanas
	+ rifampicina	10-20 mg/kg/día hasta 1200 mg/día EV/VO	+ 6 semanas
	Daptomicina	6 mg/kg/día (derecha), 8-10 mg/kg/día (izquierda)	6 semanas
Pseudomonas	Imipenen, cefalexina, amimoglucósidos	4 g/día c/8 h	6 semanas

Leyenda: EV: vía endovenosa, VO: vía oral.

La profilaxis antimicrobiana solo es recomendada antes de procedimientos dentales invasivos en pacientes con alto riesgo de contraer endocarditis infecciosa, tales como:

- Pacientes con prótesis valvulares.
- Cardiopatías congénitas cianóticas o con cortocircuito residual.
- Otras con riesgo moderado son los que tienen enfermedades valvulares no operadas y portadores de cardiopatía hipertrófica (tablas 18.3 y 18.4).

Tabla 18.3. Tratamiento profiláctico para procedimientos dentales

Fármaco	Dosis y vías de administración
Amoxicillin o ampicilina	3 g adultos y 50 mg/kg niños VO
Clindamicina (si hay alergia) o azitromicina	600 mg adultos y 20 mg/kg niños VO 500 mg VO
Cefalexina	2 g VO 1 h antes
Cefazolina	1 g EV ½ h antes

Leyenda: VO: vía oral, EV: vía endovenosa.

Tabla 18.4. Tratamiento profiláctico para los procedimientos genitourinarios de alto riesgo

Dosis y vía de administración	
Alto riesgo	
Ampicilina + gentamicina	2 g VO/EV 1 h antes y 6 h después 1,5 mg/kg EV
Si hay alergia: vancomicina + gentamicina	1 g EV 1 h antes; 1,5 mg/kg EV
Mediano riesgo	
Ampicilina o amoxicillin o vancomicina (si hay alergia)	1 g 1 h antes

Leyenda: VO: vía oral, EV: vía endovenosa.

Tratamiento quirúrgico

Las causas de tratamiento quirúrgico de urgencia consideradas clase I son:

- Insuficiencia cardiaca.
- Infección local no controlada.
- Endocarditis infecciosa fúngica o por gérmenes multirresistentes a drogas.
- Vegetaciones de más de 10 mm en las válvulas del lado izquierdo después de un evento embólico, a pesar de una terapia antimicrobiana adecuada.

Se consideran indicaciones clase II las siguientes:

- Bacteriemia persistente, a pesar de tener una terapia antimicrobiana adecuada con control de los émbolos sépticos.
- Endocarditis infecciosa en válvulas protésicas que tengan como microorganismo causal estafilococo o bacterias gramnegativas-no HACEK.
- Pacientes con vegetaciones grandes mayores de 30 mm o con daño valvular severo y bajo riesgo quirúrgico.
- Vegetaciones únicas mitrales o aórticas de más de 15 mm sin otras indicaciones de cirugía cardiaca.
- Paciente con embolismo intracraneal o aneurisma infeccioso roto y hematoma intracraneal donde la cirugía cerebral no esté recomendada.

Pronóstico

El pronóstico de la endocarditis bacteriana ha mejorado con el nuevo arsenal terapéutico antibiótico y la cirugía cardiaca cada vez más precoz. No obstante, sigue siendo una enfermedad con una alta morbilidad y mortalidad. La mortalidad intrahospitalaria es de alrededor del 30 %.

Los pacientes con alto riesgo y, por supuesto, los de peor pronóstico son los que presenten:

- Edad avanzada.
- Muchas comorbilidades asociadas.
- Complicaciones (insuficiencia cardiaca, enfermedades renales, shock séptico y embolias o hemorragia cerebral).
- Hallazgos ecocardiográficos (absceso, destrucción valvular significativa y pseudoaneurisma).
- Endocarditis infecciosa por gérmenes que provocan destrucción valvular (S. aureus, hongos, Actinobacillus y Eikenella corrodens).
- Inmunosupresión.
- Retraso en el diagnóstico y en la decisión quirúrgica.

El seguimiento después de la cirugía debe realizarse por un equipo multidisciplinario y debe ser a los 1, 3, 6 y 12 meses después de la misma. El riesgo de recurrencias se estima entre el 2-3 %.

Bibliografía

Ahtela, E., Oksi, J., Sipilä, J., Rautava, P., y Kytö, V. (2019). Occurrence of fatal infective endocarditis: a population-based study in Finland. BMC Infectious Diseases, 19(1), 987. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s12879-019-4620-0

Allende Gonzalez, A., Bermudez Vera, G.J., Mirabal Rodriguez, R., Auintero Fleites, Y. F., Lopez de la Cruz, Y., Chaljub Bravo, E. (2020). Caracterización clínico- epidemiológico con enfoque quirúrgico de la endocarditis infecciosa en la región central. CorSalud, 12(2),138-145. Recuperado de: http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/650

Apple, S. J., Ramalanjaona, B., Kariyanna, P. T., McFarlane, I. M. (2020). Mitral valve aneurysm in mitral valve endocarditis: A case report. Am J Med Case Rep, 8(3), 83–87. Recuperado de: http://article.americanmedicalcasereports.com/pdf/ajmcr-8-3-5.pdf

Calvo Cano, A., Rodríguez -Vidigal, F., Vera Tome, A., Muñoz – Sanz N. (2019) Perfil clínico y pronóstico de la endocarditis con hemocultivos negativos en un hospital terciario, Comunicaciones SEICAV/ Cir Cardiov, 26 (2):126-143. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cardiovascular-358-articulo-perfil-clinico-pronostico-endocarditis-con-S113400961930052X

Cao, Y., Guimaraes, A. O., Peck, M. C., Mayba, O., Ruffin, F., Hong, K., **et al.** (2020). Risk stratification biomarkers for Staphylococcus aureus bacteraemia. Clin Translat Immunol, 9(2), e1110. Recuperado de: https://doi.org/10.1002/cti2.1110

Casabé J. H., Giunta, G., Varini, S., Barisani, J. L., Guerchi, J. P., Luna M. A., **et al.** (2017). Consenso de Endocarditis infecciosa. Rev Argentina Cardiol, 84(supl), 507-514. Recuperado de: https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/04/Consenso-de-Endocarditis-Infecciosa-Version-resumida.pdf

Diab, M., Tasar, R., Sponholz, C., Lehmann, T., Pletz, M. W., Bauer, M., **et al.** (2020). Changes in inflammatory and vasoactive mediator profiles during valvular surgery with or without infective endocarditis: A case control pilot study. PloS One, 15(2), e0228286. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6996967/ https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228286

Gonzalez Gorrin, M., Ramos Emperador, C., Gutierrez Lopez, A. y Tadeo Nivar, J.A. (2020): Evolucion clinica de la endocarditis infecciosa en pacientes tratados con merophenem. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc, 26(4), 1561-2937. Recuperado de: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/909/pdf

Habib, G., Lancellotti, P., Antunes, M. J., Bongiorni, M. G., Casalta, J. P., Del Zotti, F., **et al.** (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J, 36(44), 3075–3128. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319

Hidalgo-Tenorio, C., Gálvez, J., Martínez-Marcos, F. J., Plata-Ciezar, A., De La Torre-Lima, J., López-Cortés, L. E., **et al**. (2020). Clinical and prognostic differences between methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus infective endocarditis. BMC infectious diseases, 20(1), 160. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035751/ https://doi.org/10.1186/s12879-020-4895-1

Huang, G., Gupta, S., Davis, K. A., Barnes, E. W., Beekmann, S. E., Polgreen, P. M. **et al**. (2020). Infective endocarditis guidelines: the challenges of adherence-a survey of infectious diseases Clinicians. Open forum infectious diseases, 7(9), ofaa342. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489528/ https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa342

Jamil, M., Sultan, I., Gleason, T. G., Navid, F., Fallert, M. A., Suffoletto, M. S., et al. (2019). Infective endocarditis: trends, surgical outcomes, and controversies. J Thoracc Dis, 11(11), 4875–4885. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6940216/ https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.45

Kreitmann, L., Montaigne, D., Launay, D., Morell-Dubois, S., Maillard, H., Lambert, M., **et al.** (2020). Clinical Characteristics and Outcome of Patients with Infective Endocarditis Diagnosed in a Department of Internal Medicine. J Clin Med, 9(3), 864. Recuperado de: https://doi.org/10.3390/jcm9030864

Liang, C., y Bista, B. (2020). Multiple pulmonary artery mycotic aneurysms and septic emboli in a patient with tricuspid valve vegetation and infective endocarditis. Radiology Case Reports, 16(1), 128–131. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.11.006

Polito, M. V., Hagendorff, A., Citro, R., Prota, C., Silverio, A., De Angelis, E., **et al.** (2020). Loeffler's Endocarditis: An Integrated Multimodality Approach. J Am Soc Echocardiography, 33(12), 1427–1441. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.09.002

Rajani, R., y Klein, J. L. (2020). Infective endocarditis: A contemporary update. Clinical Med (London, England), 20(1), 31–35. Recuperado de:https://doi.org/10.7861/clinmed.cme.20.1.1

Ramos Emperador, C., González Gorrin, M., López Ramírez, M., Sánchez Coronado, R.J, y Costa Hidalgo, T. (2019) Mortalidad en pacientes egresados vivos con endocarditis infecciosa. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovas, 25(4), 1561- 2937. Recuperado de: http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/872/pdf

Ren, Z., Mo, X., Chen, H., y Peng, J. (2019). A changing profile of infective endocarditis at a tertiary hospital in China: a retrospective study from 2001 to 2018. BMC Infect Dis, 19(1), 945. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s12879-019-4609-8

Shah, A., **et al.** (2020). Incidence, microbiology, and outcomes in patients hospitalized with infective endocarditis. Circulation, 141(25), 2067–2077. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306256/

Varela Barca, L., Vidal Bonet, L., Fernández-Félix, B.M., Ventosa-Fernández, G., Navas Elorza, E., Hidalgo Torrico, I., **et al.** (2020). Estimación de la mortalidad quirúrgica de la endocarditis infecciosa. Comparación de las diferentes escalas especificas de cálculo de riesgo, Cirugía Cardiovascular, 27(3),93- 99. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cardiovascular-358-articulo-estimacion-mortalidad-quirurgica-endocarditis-infecciosa-S1134009620301431

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 19

Shock

José Alberto García Hernández / Susana Celestrin Marcos

El shock o choque se define como el estado de insuficiencia circulatoria que crea un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en los tejidos, lo cual establece un estado de oxigenación tisular inadecuada donde, independientemente de la causa y mecanismo que lo produce, es capaz de condicionar alteraciones del metabolismo celular con anaerobiosis secundaria, hiperlacticidemia e insuficiencia multiorgánica final.

Elementos de sospecha de síndrome de shock

Los elementos que hacen sospechar la presencia de un síndrome de shock son:

- Tensión arterial sistólica <90 mm Hg o disminución de más de 30 mm Hg de tensión arterial sistólica en un paciente previamente hipertenso en menos de 30 min.
- Asociado a signos de hipoperfusión periférica:
  - Gasto urinario menor de 20 mL/h.
  - Sodio en orina menor de 30 mEq.
  - Piel fría, pálida, sudorosa y viscosa.
  - Alteración del estado mental (desde la agitación hasta el coma).
  - Acidosis láctica.

Clasificación

El shock se clasifica de la siguiente manera:

a. Hipovolémico:
   - Hemorrágico:
     - Hemorragia postraumática.
     - Hemorragia gastrointestinal.
     - Hemorragia retroperitoneal.
   - Pérdida de líquidos y electrolitos (no hemorrágico):
     - Externas (vómitos copiosos, diarreas profusas, sudoración excesiva, estados hiperosmolares, poliuria).
     - Redistribución del líquido intersticial (lesión térmica, traumatismos, anafilaxia).
   - Mayor capacitancia venosa (sepsis, anafilaxia, toxinas o fármacos).

b. Cardiogénico:
   - Miopático:
     - Infarto agudo de miocardio (ventrículo izquierdo, ventrículo derecho).
     - Contusión miocárdica.
     - Miocarditis.
     - Miocardiopatía (primaria, secundarias).
     - Hipofunción posisquémica del miocardio.
     - Depresión séptica del miocardio.
     - Farmacológicos (antraciclina, bloqueadores del calcio).
   - Mecánicos:
     - Disfunción valvular aguda;
     - Rotura miocárdica (pared libre, septum interventricular).
     - Miocardiopatía hipertrófica.
   - Alteraciones del ritmo:
     - Bradiarritmias.
     - Taquiarritmias.

c. Obstructivo:
   - Neumotórax a tensión.
   - Ventilación mecánica (presiones excesivas, depleción de volumen).
   - Taponamiento cardiaco.
   - Tromboembolismo pulmonar masivo.

  - Hipertensión pulmonar aguda.
  - Mixoma auricular.
  - Valvulopatías obstructivas severas.
  - Disección aórtica.

d. Distributivos:
  - Séptico.
  - Síndrome de shock tóxico.
  - Anafiláctico.
  - Neurógeno.
  - Endocrino (insuficiencia suprarrenal aguda, crisis hipotiroidea).
  - Vasodilatadores (nitroprusiato de sodio).

e. Mixtos.

Diagnóstico

El cuadro clínico y la causa presuntiva del shock establecen los estudios auxiliares requeridos.

Cuadro clínico

En la exploración clínica a evaluar están:

- Temperatura: tanto hipertermia como hipotermia, esta última se debe diferenciar si es secundaria a shock hipometabólico o exógena por cambios ambientales.
- Frecuencia cardiaca: habitualmente elevada. En paciente que usan β-bloqueadores puede observarse bradicardia absoluta o relativa.
- Presión arterial: al inicio del shock aumenta la presión sistólica por aumento de la contractilidad y la diastólica por vasoconstricción arteriolar, para descender posteriormente al fallar la compensación cardiovascular. En general, el shock se acompaña de hipotensión arterial, pero no siempre, entendido como una presión sistólica menor de 80-90 mm Hg. Esto se da porque la presión arterial media es igual al gasto cardiaco, multiplicado por la resistencia vascular sistémica; la disminución del gasto cardiaco no se refleja en el descenso de la presión arterial media. Si la resistencia vascular sistémica aumenta como respuesta compensadora, en este caso resulta en hipoperfusión tisular total, por lo cual puede haber tanto estado de shock con presión arterial normal e hipotensión sin estado de shock.
- Presión arterial media: la relación entre gasto cardiaco y resistencia vascular define la capacidad de la presión arterial para logar una adecuada perfusión tisular. PAM = 2 (TAD) + TAS/3. Donde PAM: presión arterial media, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media.
- Índice de shock: calculado como el cociente de la frecuencia cardiaca dividido por la presión arterial sistólica (valor normal entre 0,5-0,7). Cuando este se eleva de forma persistente (≥1,0) evidencia un deterioro de la función ventricular por hipovolemia o depresión cardiaca y correlaciona bien con una elevada mortalidad.
- Sistema nervioso central: delirio, inquietud, desorientación, confusión y coma secundario a la reducción de la presión de perfusión cerebral por disminución de la presión arterial media.
- Piel: pálida, pegajosa, cianosis, sudoración y frialdad.
- Cardiovascular: distención o colapso de las venas del cuello, taquicardia, bradicardia, arritmias cardiacas, con gasto elevado se ausculta presencia de tercer ruido. La isquemia miocárdica reduce la adaptabilidad ventricular, eleva la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y condiciona edema pulmonar. La prueba del llenado capilar es lenta.
- Respiratorio: taquipnea, incremento de la ventilación minuto y del espacio muerto. Hipocapnia inicial que progresa a la insuficiencia respiratoria aguda.
- Órganos esplácnicos: íleo adinámico, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, colecistitis alitiasica e isquemia mesentérica secundaria.
- Renal: reducción de la filtración glomerular, oliguria, o poliuria paradójica como se observa en la sepsis en ocasiones confundida con una buena hidratación y perfusión renal.
- Metabólico: alcalosis respiratoria inicial que progresa a la acidosis mixta. Hipoglucemia, hiperglucemia e hiperpotasemia.

También se puede clasificar en clases, según la clínica y las pérdidas de sangre o de líquido en general (tabla 19.1).

Para el seguimiento del paciente en shock, en la evaluación de la respuesta al tratamiento es imprescindible la evaluación de la hemodinamia. Las técnicas varían según nivel de las instituciones y la disponibilidad de recursos, pero las básicas incluyen monitorización electrocardiográfica y de la presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, capnografía y medición de la presión venosa central.

Tabla 19.1. Clases de shock, según las pérdidas y la clínica

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV
Pérdidas (mL)	>750	750-1500	1550-2000	>2000
% de pérdidas	15	15-30	30-40	>40
FC	<100	>100	>120	>140
TA	normal	normal	↓	↓↓
FR	normal	20-30	30-40	>40
Diuresis (mL/h)	>30	20-30	5-15	<5
Conciencia	Ansiedad leve	Ansiedad moderada	Ansioso y confundido	Confundido y letárgico

Leyenda: FC: frecuencia cardiaca, TA: tensión arterial, FR: frecuencia respiratoria.

Para el seguimiento del paciente en shock, en la evaluación de la respuesta al tratamiento es imprescindible la evaluación de la hemodinamia. Las técnicas varían según nivel de las instituciones y la disponibilidad de recursos, pero las básicas incluyen monitorización electrocardiográfica y de la presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, capnografía y medición de la presión venosa central.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico, según valoración, se indica:

- Valoración básica:
  - Biometría hemática (hemoglobina, hematocrito, conteo leucocitario y diferencial; conteo plaquetario).
  - Determinación electrólitos.
  - Glicemia, creatinina, amilasa sérica.
  - Coagulograma completo.
  - Radiografía de tórax.
  - Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Valoración moderada:
  - Gasometría arterial.
  - Lactato sérico.
  - Fibrinógeno, productos de degradación de fibrina, dímero D.
  - Pruebas de función hepática.
- Valoración hemodinámica no invasiva:
  - Capnografía y capnometría.
  - Ecocardiograma.
  - Gasto cardiaco por bioimpedancia.
- Valoración hemodinámica invasiva:
  - Determinación de presiones de llenado: presión venosa central y presión de oclusión de arteria pulmonar.
  - Gasto cardiaco.
  - Saturación venosa mezclada de oxígeno.
  - Cálculos hemodinámicos: resistencia vascular sistémica y pulmonar, transporte y consumo de oxígeno.

- Valoración según cuadro clínico para definir causa o complicación:
  - Cultivos de sangre, esputo, orina, secreciones pélvicas, heridas sospechosas.
  - Punción lumbar y estudio citoquímico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo.
  - Prueba de embarazo.
  - Ultrasonografía abdominal y pélvica.
  - Tomografía axial computarizada de cráneo, abdomen y pelvis.

El shock es una situación de urgencia suma y letal. Es necesario que el médico realice simultáneamente el diagnóstico, la evaluación inicial y el tratamiento. La rapidez de la valoración es decisiva para la obtención de resultados satisfactorios.

Las medidas deben equilibrar dos objetivos importantes como la necesidad de emprender el tratamiento antes de que el shock origine lesión irreversible de órganos y la necesidad de realizar una evaluación diagnóstica para identificar la causa del shock. Un método razonable sería realizar una valoración clínica rápida inicial, basada en datos de anamnesis orientada y la exploración física, así como emprender la práctica de métodos diagnósticos para identificar la causa. En el shock profundo habrá que emprender las medidas terapéuticas con base en la impresión clínica inicial. Nosotros proponemos un enfoque escalonado del shock en dos fases, una inicial encaminada al diagnóstico y corrección de las alteraciones hemodinámicas dependientes de presión/flujo, y una segunda fase posterior encaminada a la evaluación y corrección de las variables de transporte de oxígeno para aproximarnos tanto como sea posible a nuestro objetivo primordial, así como garantizar una adecuada oxigenación a nivel tisular.

Parámetros hemodinámicos del shock

Cada una de las variables denominadas de presión/flujo es la principal responsable de las alteraciones de uno de los síndromes fundamentales del shock.

Las relaciones entre las variables de cada uno de estos síndromes se organizan en "patrones" utilizados para generar un enfoque adecuado a cada paciente en particular (tabla 19.2).

Tabla 19.2. Relación entre variables de cada síndrome

Síndrome	PTDVI	GC	RVS
Hipovolémico	Baja	Bajo	Alta
Cardiogénico	Alta	Bajo	Alta
Distributivo	Baja	Alto	Baja

Leyenda: PTDVI: presión telediastólica de ventrículo izquierdo, GC: gasto cardiaco, RVS: resistencia vascular sistémica.

La principal dificultad para el manejo de estos en la urgencia es que como se puede observar estos parámetros se obtienen por resultados de mediciones hemodinámicas invasivas, las cuales no están disponibles de forma general en los servicios de emergencias; pero son, en nuestro criterio, indispensables para entender las alteraciones que presentan nuestros enfermos.

La secuencia recomendada sería:
- Identificar el patrón hemodinámico.
- Identificar el problema.
- Seleccionar el tratamiento indicado.
- Intentar identificar el trastorno subyacente.

En el manejo de la urgencia la guía sería ingurgitación o colapso yugular, presencia o no de congestión pulmonar, frecuencia cardiaca y presión arterial media. Por lo que proponemos la siguiente aproximación diagnóstica y terapéutica, que se muestran en las figuras 19.1 y 19.2:

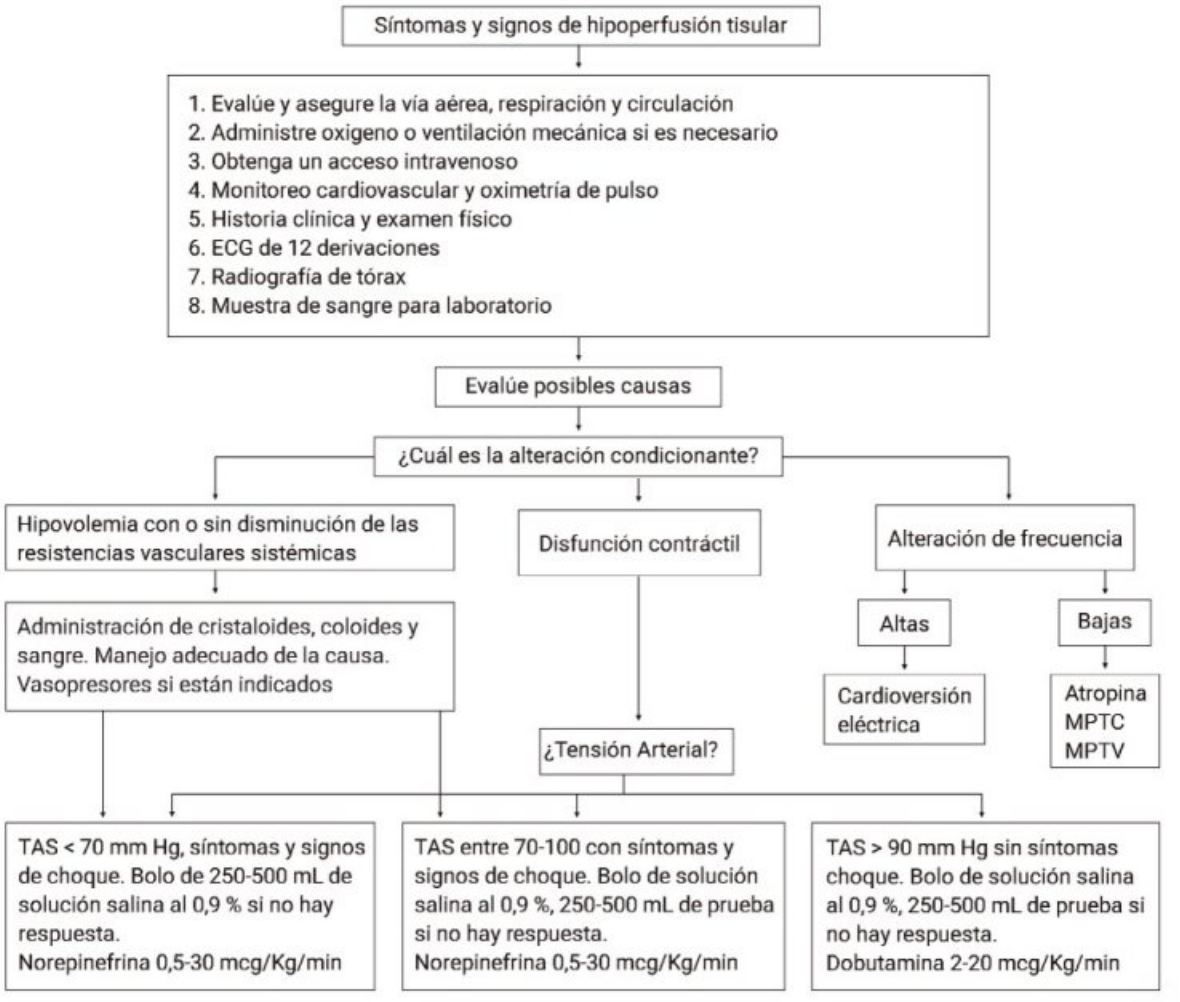

Fig. 19.1. Síntomas y signos de hipoperfusión tisular.

Leyenda: ECG: electrocardiograma, TAS: tensión arterial sistólica.

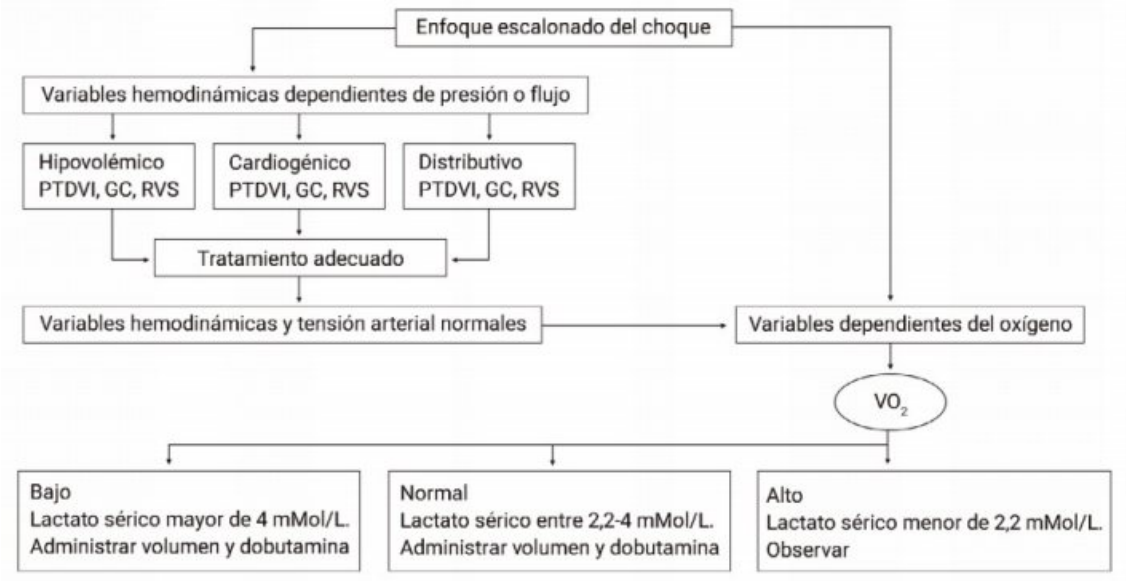

Fig. 19.2. Enfoque escalonado del choque.

Leyenda: VO_2: cantidad máxima de oxígeno.

Tratamiento

Las pautas de tratamiento en el shock son:

- Establecimiento de una vía aérea permeable.
- Control de la respiración.
- Restablecimiento de la circulación.
- Prevención del consumo inadecuado de oxígeno.
- Adecuado transporte y extracción de oxígeno tisular.

Control de la vía aérea

La intubación endotraqueal sigue siendo el patrón a la hora de lograr protección de la vía aérea, administrar ventilación a presión positiva intermitente (PPI) y conservar la permeabilidad y la limpieza de la vía aérea de forma prolongada. La administración de sedantes y relajantes musculares previa a la intubación exacerba la hipotensión por los efectos propios de vasodilatación y depresión miocárdica; además, el aumento de la presión intratorácica secundario a la ventilación a presión positiva intermitente condiciona colapso de vasos de capacitancia (aurículas y cavas) favorecido por la hipovolemia con la consecuente disminución de la precarga y el gasto cardiaco, lo que hace que empeore aún más el estado hemodinámico del paciente.

Control del trabajo respiratorio

Es imprescindible en el manejo del shock el control del trabajo respiratorio, pues este aumenta significativamente el consumo de oxígeno y contribuye a la producción de ácido láctico. Se ha demostrado que la sedación y la ventilación mecánica mejoran la sobrevida en estos pacientes. Se intentará mantener una saturación de oxígeno en valores superiores a 93 % y se ha de controlar la ventilación para mantener una presión arterial de dióxido de carbono entre 35-40 mm Hg, sin intentar normalizar el pH superior a 7,30 mediante hiperventilación, logrando finalmente mejorar la oxigenación y corregir la hipercapnia.

Estabilización de la circulación

Este aspecto comienza con la obtención de una o más de una vía venosa adecuada. En la restitución de la volemia un catéter periférico grueso 14-16 g administra mayor flujo en igual tiempo que un catéter venoso central. La explicación para este efecto está dada por la Ley de Pousseville-Hagen:

$\Phi = \Delta P \times r^4 / 8 \times L \times v$

donde:

Φ: flujo en un conductor.

ΔP: diferencia de presión entre los extremos del conductor.

r^4: radio del conductor a la cuarta potencia.

L: longitud del conductor.

V: viscosidad del fluido.

Según esta fórmula, el flujo será directamente proporcional a la diferencia de presión entre los extremos y el radio del conductor, e inversamente proporcional al largo de este y a la viscosidad del fluido; por ello, para un mismo fluido e igualdad de diferencia de presión, un catéter corto y grueso administra más volumen que un catéter largo y delgado. Por lo que siempre que sea posible la reposición de fluidos debe realizarse por catéteres periféricos.

En base a las evidencias de los estudios disponibles no es recomendable para el paciente la elevación de los miembros inferiores entre 10-45° ni la posición de Trendelemburg de forma mantenida como efectivas o seguras, si se compara con la posición supina. Además, la posición de Trendelemburg puede empeorar el intercambio gaseoso pulmonar y favorece la broncoaspiración de contenido gástrico.

La colocación de un catéter venoso central está indicada y permite evaluar la presión venosa central (PVC) como indicador de estado de la volemia y vigilar la saturación venosa central de oxígeno ($SvcO_2$), además de ser la vía de elección para la administración de fármacos vasoactivos.

La reposición de fluidos se inicia con cristaloides isotónicos que se administran, según la gravedad de

la inestabilidad hemodinámica en cuanto a cantidad y velocidad de infusión. En los pacientes en shock existe, casi siempre, una deficiencia de volumen absoluta o relativa. En general se recomienda la administración rápida de cuotas de 250-500 mL, valorando el estado clínico del paciente después de cada dosis de carga con guía en la clínica, como se señaló anteriormente, y el uso de mediciones hemodinámicas si están disponibles.

Aún persiste la controversia entre el uso de coloides y cristaloides, así como algunos estudios señalan menor frecuencia de edema pulmonar y mayor utilidad de los primeros, pero sin modificación significativa de la sobrevida (tabla 19.3).

Los fármacos vasopresores se administrarán cuando hay evidencias de una adecuada restitución de la volemia o existe contraindicación para continuar administrando fluidos, siendo menos eficaces en esta situación.

A veces se requiere de su uso antes de completar la restitución completa de la volemia para intentar limitar las consecuencias potencialmente letales de la hipotensión arterial prolongada, quedando demostrado que lograr presión arterial media (PAM) de 60 mm Hg o presión arterial sistólica de 90 mm Hg previene complicaciones cardiovasculares y cerebrales.

El restablecimiento de la volemia y la evaluación del volumen intravascular son factores de primer orden y requiere de un proceso dinámico que permita suspender cuanto antes los vasopresores (tabla 19.4).

Tabla 19.3. Administración de fluidos en el shock

Fluido	mEq/L						pH	Osmolaridad (mOsm/L)
	Na	Cl	K	Ca	Mg	Buffers		
Cristaloides								
Plasma	140	103	4	4	2	HCO_3 (25)	7,4	290
Solución cloruro de sodio 0,9 %	154	154	---	---	---	---	5,7	308
Solución cloruro de sodio 7,5 %	1283	1283	---	---	---	---	5,7	2567
solución Ringer Lactato	130	109	4	3	---	Lactato (28)	6,5	273
Solución Normosol Plasmalyte A	140	98	5	---	3	Acetato (27) Gluconato (23)	7,4	295
Coloides								
	Peso molecular (kDa)			Presión oncótica (mm Hg)			Duración del efecto (h)	
Albúmina 5 %	69			20			12	
Albúmina 20 %	69			65			12	
Dextran 40	26			40			6	
Hetalmidon	450			30			24	

Leyenda: Na: sodio, Cl: cloro, K: potasio, Ca: calcio, Mg: magnesio, HCO_3: bicarbonato plasmático.

Tabla 19.4. Dosis y efectos de los medicamentos utilizados en el shock

Droga	Dosis	Efectos cardiacos		Efecto vascular periférico		
		Frecuencia cardiaca	Fuerza contráctil	Vaso constricción	Vaso dilatación	Dopa minérgico
Dopamina µg/kg/min	0,5-5 5-10 10-20	+ ++ +++	+ ++ +++	0 ++ +++	+ 0 0	++++ ++ 0
Noradrenalina µg/kg/min	0,01-0,5	+	++	++++	0	0
Fenilefrina µg/kg/min	0,15-0,75	0	0	+++	0	0
Adrenalina µg/kg/min	0,01-0,75	++++	++++	++++	+++	0
Dobutamina µg/kg/min	2-20	+	+++ / ++++	0	++	0
Isoproterenol µg/kg/min	0,01-0,02	++++	++++	0	++++	0
Milrinona	Bolo 37,5-75 µg/kg 0,37-0,75 µg/min	+	+++	0	++	0
Vasopresina	0,04-0,1 U/min	0	0	++ / +++	0	0

Prevención del consumo inadecuado de oxígeno

La respuesta compensadora al shock, el estrés fisiológico y el dolor originan un estado hiperadrenérgico; el temblor y el frío incrementan además el consumo de oxígeno, por lo que la limitación de estos estados es de vital importancia en estos pacientes.

En especial no debemos olvidar la analgesia y sedación a estos pacientes, en especial en la realización de procedimientos cruentos en los que, en ocasiones, se olvida debido a la urgencia.

Adecuado transporte y extracción de oxígeno tisular

Cuando se logra la estabilización de las variables dependientes de presión/flujo se debe evaluar y modificar las variables dependientes del transporte de oxígeno. La saturación de oxígeno debe mantenerse entre 90-95 % y la hemoglobina superior a 90 g/L. Cuando no es posible la realización de procedimientos para la monitorización del gasto cardiaco, trasporte y consumo de oxígeno, la determinación del nivel de lactato sérico es una guía aceptable para monitorear la reanimación de las variables dependientes del transporte de oxígeno (tabla 19.5).

Tabla 19.5. Guía para monitorear el restablecimiento de las variables dependientes del transporte de oxígeno

Parámetro	Método	Objetivos
Precarga	PVC	10-12 mm Hg
	PTDVI	12-18 mm Hg

Tabla 19.5. (cont.)

Parámetro	Método	Objetivos
Poscarga	PAM	80-90 mm Hg
	RVS	1200-1600 dinas/SEG/cm^5
Contractilidad	GC	5,0 L/min
	IC	2,5-4,5 L/min/m^2
Frecuencia cardiaca	Frecuencia	60-100 latidos/min (frecuencias superiores aumentan el consumo de oxígeno miocárdico y reducen el volumen sistólico)
PPC	PPC = PAD-PVC	+60 mm Hg
Oxigenación tisular	SvO_2/$SvsO_2$	+70 %
	Ácido láctico	-2,2 mmol/L

Leyenda: PVC: presión venosa central, PTDVI: presión telediastólica de ventrículo izquierdo, PAM: presión arterial media, RVS: resistencia vascular sistémica, GC: gasto cardiaco, IC: insuficiencia cardiaca, PA: presión arterial, PPC: presión de perfusión coronaria, PAD: presión aurícula derecha, SvO_2: saturación venosa mixta, $SvcO_2$: saturación venosa central de oxígeno.

La determinación secuencial de los niveles de lactato sérico y la vigilancia de la saturación venosa central de oxígeno permiten adecuar el tratamiento con fluidos y aminas vasoactivas para alcanzar valores normal o supranormales de transporte y así intentar normalizar la extracción de oxígeno tisular.

Manejo de la hipotensión arterial persistente

En ocasiones es muy difícil corregir la hipotensión a pesar de administrar un tratamiento máximo, sin que ello tenga una razón manifiesta, siendo necesario prestar atención a una serie de factores que pueden estar implicados en este resultado para diagnosticarlos y tratarlos en consecuencia; entre estos tenemos:

- ¿Estamos evaluando correctamente al paciente?
- ¿Existe dificultad en el funcionamiento de la monitorización de la presión arterial?
- ¿Se realizó una adecuada reposición de fluidos?
- ¿El catéter intravenoso de administración de vasopresores funciona correctamente?
- ¿Se han mezclado los vasopresores correctamente?
- ¿Se descartó la existencia de un neumotórax?
- ¿Se descartó una lesión oculta?
- ¿Existe una hemorragia interna no diagnosticada?
- ¿Sufre el paciente una insuficiencia suprarrenal?
- ¿El paciente es alérgico a algún medicamento utilizado antes de su llegada?
- ¿El paciente presenta un taponamiento cardiaco?

Bibliografía

Alfonso Figueredo, E., Pérez Álvarez, M. L., Reyes Sanamé, F.A., Batista Acosta, Y., y Peña Garcell, Y. (2016). Nuevas consideraciones en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar: new considerations in its treatment. Rev Cubana Med, 55(3), 224-238. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000300005&lng=es&tlng=es.

Cannon J. W. (2018). Hemorrhagic shock. New Engl J Med, 378(4), 370–379. Recuperado de: https://www.spaar.org.pe/wp-content/uploads/2018/01/New-England-Journal-of-Medicine-2018-Cannon-1.pdf

Corradi, F., Via, G., y Tavazzi, G. (2020). What's new in ultrasound-based assessment of organ perfusion in the critically ill: expanding the bedside clinical

monitoring window for hypoperfusion in shock. Intens Care Med, 46(4), 775–779.

De Backer, D., Vincent, J. L. (2018). Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. Critical Care (London, England), 22(1), 43. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s13054-018-1959-3

Ende-Verhaar, Y. M., Cannegieter, S. C., Vonk Noordegraaf, A., Delcroix, M., Pruszczyk, P., Mairuhu, A. T., **et al.** (2017). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. Eur Resp J, 49(2), 1601792. Recuperado de: https://erj.ersjournals.com/content/49/2/1601792 https://doi.org/10.1183/13993003.01792-2016

Franco-Moreno, A., Muñoz-Rivas, N., Mestre-Gómez, B., y Torres-Macho, J. (2020). Pulmonary embolism and COVID-19: A paradigm change. Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma. Rev Clin Esp, 220(7), 459–461. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.006

Galeski, D., Mikkelsen, M. E., (2019) Evaluation of initial approach to the adult patient with undifferentiated hypotension and shock. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-and-initial-approach-to-the-adult-patient-with-undifferentiated-hypotension-and-shock

Goldman L., Schafer, A. I. (2016). Cecil y Goldman: Tratado de Medicina Interna. 25th ed. Elservier Saunders.

Gopalan, D., Delcroix, M., Held, M. (2017). Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European respiratory review: an official journal of the Eur Resp Soc, 26(143), 160108. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. (2020). Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Esp Cardiol. 73(6), 497, e1–497.e58

Hernández Rodríguez J. (2020). Aspectos clínicos relacionados con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). Rev Habanera Ciencias Médicas, 19(Supl), e3279. Recuperado de: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3279

Hernández, G., Kattan, E., Ospina-Tascón, G., Bakker, J., Castro, R., y ANDROMEDA-SHOCK study investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN) (2020). Capillary refill time status could identify different clinical phenotypes among septic shock patients fulfilling Sepsis-3 criteria: a post hoc analysis of andromeda-shock trial. Intensive Care Medicine, 46(4), 816–818. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s00134-020-05960-4

Jiménez, D., Bikdeli, B., Barrios, D., Morillo, R., Nieto, R., Guerassimova, I., **et al.** (2018). Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. Eur Resp J, 51(5), 1800445. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/13993003.00445-2018

Keller, K., Hobohm, L., Ebner, M., Kresoja, K. P., Münzel, T., Konstantinides, S. V., y Lankeit, M. (2020). Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J, 41(4), 522–529. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz236

Klok, F. A., y Barco, S. (2018). Follow-up after acute Pulmonary Embolism. Nachsorge bei akuter Lungenembolie: Vorhersage einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie und eines chronischen Lungenembolie-Syndroms. Hamostaseologie, 38(1), 22–32. Recuperado de: https://doi.org/10.5482/HAMO-17-06-0020

Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G. J., Harjola, V. P., et al. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J, 41(4), 543–603. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405

Lehnert, P., Lange, T., Møller, C. H., Olsen, P. S., y Carlsen, J. (2018). Acute pulmonary embolism in a national danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. Thromb Haemostasis, 118(3), 539–546. Recuperado de: https://doi.org/10.1160/TH17-08-0531

Mauri Álvarez, V. C., Saltizabal Idárraga, M. A. (2019). Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos. Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García"Hospital Universitario "General Calixto García". 7(3). Recuperado de: http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/394

Mazzolai, L., Aboyans, V., Ageno, W., Agnelli, G., Alatri, A., Bauersachs, R., **et al.** (2018). Diagnosis and

management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J, 39(47), 4208–4218. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx003

Mikkelsen, M. E., Galeski, D., Johnson, N. (2019). Novel tools for hemodynamic monitoring En: Critical ill patients with shock.

Møller, M. H., Granholm, A., Junttila, E., Haney, M., Oscarsson-Tibblin, A., Haavind, A., **et al.** (2018). Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. Acta Anaesthesiol Scand, 62(4), 420–450. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888146/

Pérez Girbes, A. (2020). Tromboembolia pulmonary aguda y enfermedad por coronavirud (COVID-19): ¿una asociación frecuente en pacientes graves? Arch Bronconeumol, 56(S2), 34. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.04.003. Recuperado de: https://www.archbronconeumol.org/es-tromboembolia-pulmonar-aguda-enfermedad-por-articulo-S0300289620301186

Ramos Ramírez, P., Otero, R., Barberà, J. A. (2020). Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar. Archivos de Bronconeumologia, 56(5), 314–321.

Ratano, D., Beecroft, J. R., y Del Sorbo, L. (2020). When kidneys are too brighta rare cause of shock. Intensive care medicine, 46(4), 804–805. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s00134-019-05798-5

Simonneau, G., Torbicki, A., Dorfmüller, P., y Kim, N. (2017). The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Resp Rev: an official journal of the European Respiratory Society, 26(143), 160112. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016

Tintinalli, J. E., Stapczynski, J. S. (2016). Emergency Medicine. A comprehensive study guide. Am Coll Emerg Phys. Eds. 8th Ed Mac Graw Hill.

Van Diepen, S., Katz, J, N., Albert, N. M., Henry, T. D., Jacobs, A. K., Kapur, N. K., et al. (2017). Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 136(16), e232–e268.

Xie, Y., Wang, X., Yang, P., Zhang, S. (2020). COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiology. Cardiothoracic imaging, 2(2), e200067. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233431/

Zhang, S. Y., Lian, J. S., Hu, J. H., Zhang, X. L., Lu, Y. F., Cai, H., **et al.** (2020). Clinical characteristics of different subtypes and risk factors for the severity of illness in patients with COVID-19 in Zhejiang, China. Infect Dis Poverty, 9(1), 85. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7341711/ https://doi.org/10.1186/s40249-020-00710-6

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., **et al.** (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New Engl J Med, 382(8), 727–733. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092803/

Zuckier, L. S., Moadel, R. M., Haramati, L. B., y Freeman, L. M. (2020). Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. J Nuclear Med official, 61(5), 630–631. Recuperado de: https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-27149

Capítulo 20

Tromboembolismo pulmonar

Yerly Buzzi Escalona / Verónica del Carmen Mauri Álvarez

El tromboembolismo venoso, que incluye trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular después del infarto agudo de miocardio y de la enfermedad cerebrovascular, siendo responsables de hasta 300 000 muertes al año en los Estados Unidos y Europa.

El tromboembolismo pulmonar es la oclusión o estenosis de la arteria pulmonar o de alguna de sus ramas por material embólico que puede ser formado por trombos con más frecuencia, procedentes de las venas profundas de los miembros inferiores o de la pelvis menor y menos frecuente de las venas de la parte superior del cuerpo, esporádicamente de líquido amniótico, aire (al introducir o retirar un catéter venoso central), grasa (fractura de huesos largos), masas neoplásicas (por ejemplo, cáncer de riñón) y cuerpos extraños (material de embolización).

Existen diversas clasificaciones, según criterios clínicos, angiográficos y hemodinámicos; la más utilizada es si el tromboembolismo pulmonar agudo es masivo o submasivo.

Fisiopatología

Una vez que se produce la trombosis venosa profunda, los coágulos se pueden desplazar a través del sistema venoso y de las cavidades derechas del corazón hasta alojarse en las arterias pulmonares, donde ocluyen parcial o completamente uno o más vasos sanguíneos. Las consecuencias dependen del tamaño y el número de émbolos, las enfermedades pulmonares, el funcionamiento del ventrículo derecho y de la capacidad del sistema trombolítico intrínseco de disolver los coágulos. Si son émbolos grandes puede causar aumento reflejo de la ventilación (taquipnea), hipoxemia como consecuencia del desequilibrio de ventilación/perfusión (V/Q), bajo contenido de oxígeno venoso, bajo gasto cardiaco, atelectasias secundarias a la hipocapnia alveolar y a las alteraciones del surfactante, aumento de la resistencia vascular pulmonar por la obstrucción mecánica y la vasoconstricción, lo que ocasiona taquicardia e hipotensión. La lisis endógena reduce la mayoría de los émbolos y las alteraciones fisiológicas disminuyen en el transcurso de horas o días (fig. 20.1).

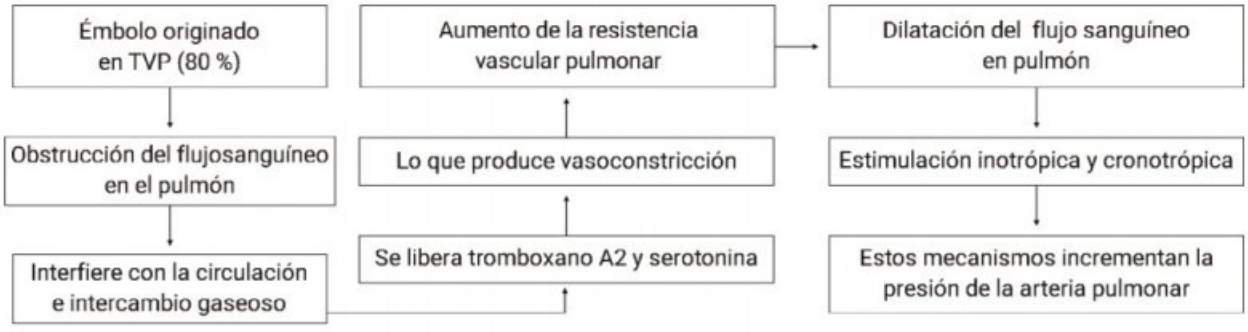

Fig. 20.1. Esquema de la fisiopatología del tromboembolismo pulmonar.

Leyenda: TVP: trombosis venosa profunda. **Fuente**: ESC (2014).

Causas

Las causas del tromboembolismo pulmonar pueden ser:

- La tríada de Virchow:
  - Estasis venosa.
  - Hipercoagulabilidad sanguínea.
  - Lesiones en las paredes vasculares.
- Edad avanzada.
- Embolismo pulmonar previo.
- Embarazo y puerperio.
- Cirugías:
  - Ortopédicas (fracturas de extremidades inferiores, artroscopia de rodillas).
  - Neurológicas (lesión de la médula espinal, enfermedad cerebrovascular con parálisis).
  - Abdominal (cirugía laparoscópica).
- Politraumatizados.
- Inmovilización.
- Neoplasias (pulmón, riñon, páncreas, colorrectal y próstata).
- Várices.
- Contraceptivos orales.
- Cardiovasculares:
  - Infarto agudo de miocardio (IMA).
  - Fallo cardiaco.
- Antecedentes de:
  - Obesidad.
  - Tabaquismo.
  - Hipertensión arterial.
  - Hipercolesterolemia.
  - Otros síndromes embólicos:
  - Embolismo graso.
  - Embolismo gaseoso venoso.
  - Embolismo de líquido amniótico.
  - Embolismo séptico.
  - Embolismo por talco.
  - Embolismo tumoral.
  - Cuerpos extraños intravasculares.
- Misceláneas:
  - Trombocitosis.
  - Policitemia vera.
  - Lupus.
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna.
- Trastornos que afectan la coagulación (hipercoagulabilidad):
  - Déficit de proteínas C y S.
  - Antitrombina III y plasminógeno.
  - Homocistinuria.
  - Síndrome antifosfolípido.
  - Factor V de Leyden.
- Enfermedad por coronavirus 2019: las personas que tienen síntomas severos de COVID 19 tienen mayor riesgo de embolia pulmonar.

Factores de riesgo asociados al tromboembolismo pulmonar

Los factores fuertes de riesgo (OR >10) pueden ser por:

- Fractura de cadera o miembro pélvico.
- Reemplazo de cadera o rodilla.
- Cirugía mayor.
- Trauma mayor.
- Lesión de la médula espinal.

Los factores moderados de riesgo (OR 2-9) pueden ser por:

- Cirugía artroscópica de rodilla.
- Catéteres venosos centrales.
- Quimioterapia.
- Tumores malignos.
- Terapia anticonceptiva oral.
- Falla cardiaca o respiratoria.
- Enfermedad cardiovascular paralítica.
- Embarazo/puerperio.
- Embolismo previo.
- Trombofilia.

Los factores débiles de riesgo (OR <2) pueden ser por:

- Reposo en cama por más de tres días.
- Reposo prolongado.
- Ancianos.
- Obesidad.
- Venas varicosas.
- Embarazo/anteparto.

Diagnóstico

Para el diagnóstico es importante el cuadro clínico del paciente y la realización de exámenes complementarios.

Síntomas

Entre los síntomas a presentar se encuentran:

- Disnea (80 %) a menudo con inicio brusco.
- Dolor torácico (50 %) generalmente de carácter pleurítico.
- Tos (20 %) normalmente seca.
- Presíncope y síncope más raro.
- Hemoptisis.

Signos

Los signos que se pueden manifestar son:

- Taquipnea.
- Taquicardia.
- Dilatación de las venas yugulares (si hay disfunción del ventrículo derecho).
- Segundo ruido pulmonar aumentado.
- Soplo de insuficiencia tricuspídea (a veces).
- Hipotensión arterial.
- Shock.

Una de las novedades es la nueva definición propuesta por la descompensación hemodinámica (embolismo pulmonar de alto riesgo), que se pueden presentar de las siguientes formas:

- Paro cardiorrespiratorio.
- Hipotensión arterial persistente (presión sistólica <90 mm Hg o >40 por más de 15 min y no es el resultado de una arritmia de inicio reciente, hipovolemia o sepsis).
- Shock obstructivo (hipotensión arterial presión arterial sistólica <90 mm Hg o necesidad de fármacos vasopresores para alcanzar una presión arterial sistólica >/= 90 mm Hg), a pesar del llenado adecuado del lecho vascular y signos de hipoperfusión de órgano blanco (alteración de la conciencia, piel fría y húmeda, oliguria y anuria y aumento de la concentración de lactato sérico) (tablas 20.1 y 20.2 y figs. 20.2 y 20.3).

Tabla 20.1. Predicción clínica de embolismo pulmonar según la escala de Ginebra

Variable	Versión original (total de puntos)	Versión simplificada (total de puntos)
Factores predisponentes		
Edad >65 años	1	1
Antecedente de TVP o EP	3	1
Intervención quirúrgica o fractura en el último mes	2	1
Neoplasia maligna (no curada)	2	1
Síntomas		
Dolor unilateral de miembro inferior	3	1
Hemoptisis	2	1
Signos		
Frecuencia cardiaca 75-94/min	3	1

Tabla 20.1. (cont.)

Variable	Versión original (total de puntos)	Versión simplificada (total de puntos)
Frecuencia cardiaca >/= 95/min	5	2
Dolor a la compresión de las venas profundas del miembro inferior y edema unilateral	4	1

Interpretación:

Probabilidad clínica (3 niveles, versión original), total de puntos: bajo de 0-3, intermedia 4-10, alta >/= 11.

Probabilidad clínica (3 niveles, versión simplificada), total de puntos: bajo de 0-1, intermedia 2-4, alta >/= 5.

Probabilidad clínica (2 niveles, versión original), total de puntos: EP poco probable de 0-5, EP probable >/= 6.

Probabilidad clínica (2 niveles, versión simplificada), total de puntos: EP poco probable de 0-2, EP probable >/= 3.

Leyenda: EP: Embolismo pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 20.2. Predicción clínica de embolismo pulmonar según la escala de Wells

Variable	Versión original (total de puntos)	Versión simplificada (total de puntos)
Factores predisponentes		
APP de TVP o EP	1,5	1
Intervención quirúrgica o inmovilización en las últimas 4 semanas	1,5	1
Neoplasia maligna (no curada)	1	1
Síntomas		
Hemoptisis	1	1
Frecuencia cardiaca >100/min	1,5	1
Signos de TVP	3	1
Valoración clínica		
Otros diagnósticos menos probable que el EP	3	1

Interpretación:

Probabilidad clínica (3 niveles, versión original), total de puntos: bajo de 0-1, intermedia 2-6, alta >/= 7.

Probabilidad clínica (2 niveles, versión simplificada), total de puntos: EP poco probable de 0-1, EP probable >/= 2.

Leyenda: EP: Embolismo pulmonar, TVP: trombosis venosa profunda, APP: antecedentes patológicos personales.

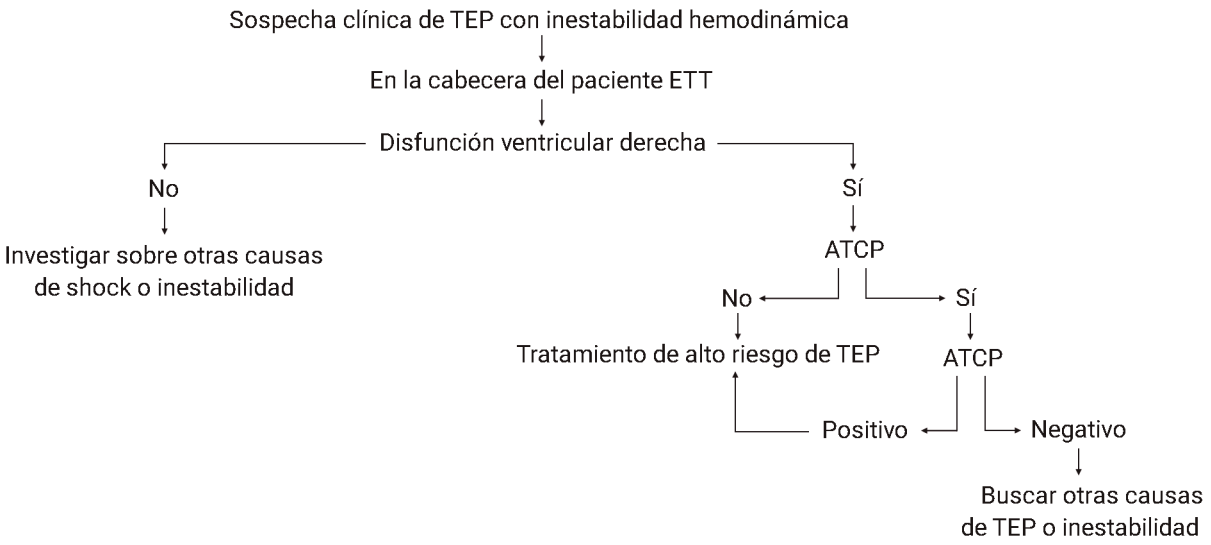

Fig. 20.2. Algoritmo diagnóstico en el tromboembolismo pulmonar agudo con inestabilidad hemodinámica.

Leyenda: TEP: tromboembolismo pulmonar, ETT: ecocardiografía transtorácica, ATCP: angiotomografía pulmonar.

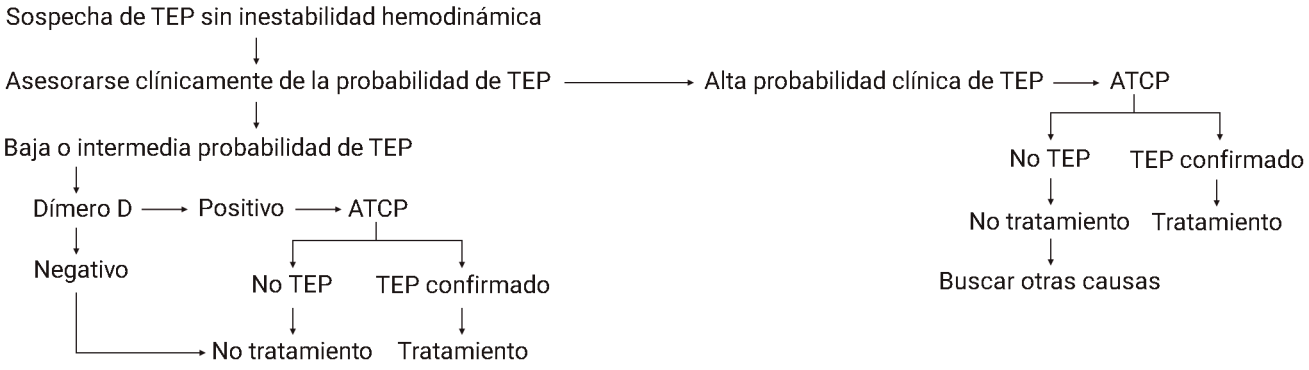

Fig. 20.3. Algoritmo diagnóstico en el tromboembolismo pulmonar sin inestabilidad hemodinámica.

Leyenda: TEP: tromboembolismo pulmonar, ATCP: angiotomografía pulmonar.

Fuente: Tomado de ESC 2019. Guías para diagnóstico y manejo de TEP.

Exámenes complementarios

Para las pruebas de diagnóstico se indica:

- Dímero D: Sigue siendo de elección por su valor predictivo negativo para descartar tromboembolismo pulmonar, incluso en embarazadas y pacientes con cáncer. Es un producto de degradación de la fibrina agregada, donde la concentración plasmática de este aumenta en presencia de un coágulo activo, debido a la activación de la coagulación y la fibrinólisis.
- Ecocardiograma: Es muy útil sobre todo en pacientes con inestabilidad hemodinámica (no trasladables a angiotomografía pulmonar) o en aquellos en los que no es concluyente. El hallazgo de dilatación o disfunción de ventrículo derecho indica la presencia de tromboembolismo pulmonar y, por tanto, es necesario comenzar tratamiento inmediato. La detección de hipoquinesia o una S baja de la pared del ventrículo derecho, así como la disminución de

la contractilidad del ápice (signo de McConnell) sugiere tromboembolismo pulmonar.

- La disminución de la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE, siglas en inglés) es un hallazgo sensible pero no específico, sobre todo en pacientes con hipertensión pulmonar previa.
- Con el uso de la ecografía se puede visualizar el trombo, hipertensión pulmonar e insuficiencia del ventrículo derecho.
- Angiotomografía pulmonar (ATCP): de elección "prueba de oro" para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar. Tiene sensibilidad de 83-90 % y especificidad de 90-96 % con capacidad de valorar el nivel subsegmentario. Las ventajas incluyen la facilidad para efectuarse, el tiempo que se requiere es poco, valora la vasculatura de las extremidades inferiores en los que se puede diagnosticar trombosis venosa profunda, la calidad de su imagen es muy alta lo que permite la visualización directa del defecto de perfusión y ocasionalmente del trombo que obstruye la vasculatura. Entre las desventajas incluyen la radiación que es una limitante principalmente para embarazadas, el uso de contraste que limita su uso en insuficiencia renal y además requiere de equipo técnico especial y personal capacitado.
- En caso de probabilidad clínica baja, una tomografía axial computarizada negativa excluye el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar.
- Si en la tomografía axial computarizada de la angiotomografía pulmonar (Angio-TAC) de las arterias pulmonares se encuentran defectos de llenado segmentario o más proximales en pacientes con probabilidad clínica intermedia o alta, se recomienda el diagnóstico de embolismo pulmonar (sin pruebas diagnósticas adicionales).
- Ultrasonido por compresión: Sirve para evaluar los miembros inferiores y su sistema venoso. Tiene una sensibilidad y especificidad del 90 y 95 % respectivamente para la detección de trombosis venosa profunda proximal y muestra está en un 30-50 % de los pacientes con tromboembolismo pulmonar.
- Ganmagrafía de ventilación/perfusión (V/Q): Es un tipo de estudio nuclear que mide el riego sanguíneo a través de los pulmones, registra el patrón de reactividad pulmonar después de la inhalación o inyección intravenosa de isotopo radiactivo. Se realiza con mayor frecuencia para detectar un émbolo pulmonar. Si el resultado es normal, se excluye el diagnóstico de embolismo pulmonar sin necesidad de realizar pruebas adicionales. Aporta menos radiación.
- Troponina ultrasensible (TUS): aumentada presenta baja especificidad, no debe utilizarse sola para la toma de decisiones.
- Tomografía por emisión de fotón único de perfusión/ventilación (V/Q SPECT).
- La resonancia magnética no está indicada.
- Dosaje del péptido natriurético cerebral (BNP) y la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP): Se han propuesto valores de cortes mayores para la especificidad en pacientes normotensos (>600 pg/mL de NT-proBNP).
- Lactato: Por ser un marcador de hipoxia tisular y bajo gasto cardiaco.
- El score BOVA y HFAST carecen actualmente de importancia.
- Rayos X de tórax: No se muestran alteraciones específicas para embolismo pulmonar. Se puede observar aumento de la silueta cardiaca, derrame pleural, aumento del diafragma, dilatación de la arteria pulmonar y atelectasia.
- Electrocardiograma: En el embolismo pulmonar grave se muestran características de sobrecarga ventricular derecha, inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, complejo QR en V1 y complejo S1Q3T3, así como bloqueo incompleto o completo de rama derecha, la única alteración puede ser la taquicardia sinusal. En el embolismo pulmonar agudo se puede ver arritmia supraventricular (fibrilación auricular).
- Gasometría: hipoxemia e hipocapnia.

Diagnóstico diferencial

Realizado el diagnóstico, se hace la presentación clínica del tromboembolismo pulmonar y se debe diferenciar de neumonías, pleuritis, neumotórax, asma, síndrome de distrés respiratorio del adulto, insuficiencia cardiaca, síndrome coronario agudo, pericarditis, neuralgia intercostal, otras causas de dolor torácico como fractura costal y ansiedad.

En caso de embolismo pulmonar de alto riesgo se puede diferenciar el diagnóstico de shock cardiogénico, insuficiencia mitral o aórtica agudas de las válvulas de la parte izquierda del corazón, ruptura del septum interventricular, taponamiento cardiaco, disección aórtica.

Tratamiento

Considerando que en la fisiopatología el grado de obstrucción de la circulación pulmonar determina el grado de las alteraciones cardiopulmonares, los objetivos del tratamiento son:

- Lisar el trombo.
- Disminuir los efectos adversos como la hipertensión arterial pulmonar.
- Disminuir la recurrencia y mortalidad.

En muy importante la forma de presentación a la hora de adoptar una actitud terapéutica correcta.

Tratamiento profiláctico

En pacientes con tromboembolismo pulmonar se recomienda la deambulación precoz, según se tolere y no exista condición clínica de riesgo. En caso de trombosis extensa y tromboembolismo pulmonar de alto riesgo se recomienda la deambulación a partir del quinto al séptimo día de iniciada la anticoagulación. También se recomienda el uso de medias elásticas graduadas hasta la pantorrilla de 20 mm Hg de presión para tratar de reducir el riesgo protrombótico, elevación de las extremidades inferiores y ejercicios en pacientes encamados y estimulación eléctrica.

Las medidas generales son muy importantes, dentro de ellas están:

- Reposo físico y oxigenoterapia: Se reduce la actividad física para evitar el desprendimiento de un émbolo y el tratamiento de la hipoxemia es fundamental por lo que se indica oxigenoterapia.
- Analgesia del dolor: Se administra meperidina, en dosis de 100 mg vía intravenosa y se repite de ser necesario.

Entre las medidas específicas se encuentran tratar:

- La anticoagulación es la piedra angular en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar, incluso mientras se establece el diagnóstico en casos de riesgo intermedio o alto. Se recomienda iniciar tratamiento con HNF (heparina no fraccionada) de elección para la fase aguda del tromboembolismo pulmonar estable. Su efecto terapéutico se basa en una acción antitrombina al unirse a la trombina III plasmática inactivando diferentes factores de la coagulación, entre los que se incluyen el factor X a. La dosis puede ser de carga 80 UI/kg y continuar con una infusión a razón de 18 U/kg/h. La dosis debe modificarse de acuerdo con el TPT (tiempo parcial de tromboplastina), el objetivo es mantener entre 1,5 y 2,5 veces el control. El monitoreo de tiempo parcial de tromboplastina debe realizarse c/4-6 y 3 h después de cada ajuste de dosis o diariamente si la dosis terapéutica está en rangos. Un manejo adecuado reduce la mortalidad y las recidivas en pacientes con tromboembolismo pulmonar. Se debe mantener el tratamiento con heparina por al menos 5-7 días, sobre todo en casos de embolismo pulmonar masivo. Entre los efectos secundarios más importantes está la hemorragia en el 20 % de los casos, donde el antídoto de la heparina es el sulfato de protamina 1 mg de protamina antagoniza 100 U de heparina recién administrada. Otra de las complicaciones del tratamiento con heparina es la trombocitopenia, por lo que debe realizarse un recuento de plaquetas c/24-48 h para descartar esta complicación y, por último, la hiperpotasemia y la osteoporosis

que también se incluyen dentro de las complicaciones.

- Las fracciones de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) pierden su capacidad para alargar el tiempo de tromboplastina parcial activada, pero mantienen la capacidad de inhibir el factor X activado. Entre las heparinas de bajo peso molecular se encuentran dalteparina (120 U anti-Xa/kg, vía subcutánea c/12 h), enoxaparina (dosis de 1 mg/kg subcutánea c/12 h o 1,5 mg/kg c/24 h), fondaparinux (se usa una dosis diaria subcutánea y no necesita monitorización de laboratorio), tinzaparina, y nadroparina. Estudios muestran que tienen una biodisponibilidad superior después de la administración por vía subcutánea y alcanzan el 90 % del equivalente a la forma intravenosa. Además, presentan una vida media más prolongada en su actividad anticoagulante, habitualmente no requieren monitoreo y tienen bajo riesgo de trombocitopenia, es decir, hace posible su empleo a dosis fijas según el peso corporal del paciente una o dos veces al día.
- De los anticoagulantes orales (AO), los cumarínicos son fármacos derivados de la 4-hiroxicumarina y su acción tiene un efecto antagónico sobre la vitamina K, ocasionando disminución de la actividad de los factores de la coagulación dependientes de esta (II, VII, IX, X), así como de las proteínas C y S. Dentro de este grupo se encuentran el cumarol, acenocumarol y la warfarina que es la más usada en nuestro país. Estos medicamentos deben iniciarse el primer día de tratamiento con heparina al menos 48 h hasta obtener un efecto terapéutico deseado. Es necesario medir el tiempo de protrombina para establecer el tratamiento de mantenimiento. Entre las limitaciones del tratamiento con anticoagulantes orales están el estrecho margen terapéutico de sobredosificación, la sensibilidad y variabilidad de sus niveles plasmáticos, la interacción con múltiples medicamentos, inclusive la dieta. Todos estos factores desestabilizan el INR (International Normalized Ratio).
- Entre los inhibidores directos de la trombina están la hirudina, el dabigatrán (dosis de 150 mg 2 veces al día), el rivaroxabán (dosis inicial de 15 mg/12 h por 3 semanas y luego 20 mg/día de mantenimiento, no necesita uso inicial de heparina) y el apixabán (dosis inicial de 10 mg 2 veces al día por 1 semana y luego 5 mg al día). Este grupo es el que tiene menos riesgo de hemorragias y trombocitopenia inducida.

Tratamiento trombolítico

La reperfusión mediante trombolíticos sistémicos disminuyen la mortalidad en el tromboembolismo pulmonar con descompensación hemodinámica, preferentemente infusiones cortas de activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA) a infusiones más prolongadas de estreptoquinasa o uroquinasa. El tratamiento trombolítico tiene una mayor eficacia si se inicia en las primeras 48 h del inicio de los síntomas del embolismo pulmonar, pero puede ser beneficioso incluso hasta los 14 días.

La dosificación de los fármacos trombolíticos es:

- Estreptoquinasa:
  - Esquema rápido (preferible): 1,5 millones UI vía intravenosa durante 2 días.
  - Esquema estándar: 250 000 UI vía intravenosa durante 30 min y después 100000 UI/h por 12-24 h.
- Uroquinasa: 4400 UI/kg vía intravenosa durante los primeros 10 min, a continuación 4400 UI/kg/h durante 12 h.
- Alteplasa, rtPA:
  - Esquema estándar: 100 mg vía intravenosa durante 2 h.
  - Esquema rápido: 0,6 mg/kg (máximo 50 mg) durante 15 min.

Tratamiento endovascular

Está indicado en tromboembolismo pulmonar de alto riesgo y contraindicado, de manera absoluta o relativa, en los casos de trombolisis sistémica o en pacientes que fueron sometidos a trombolisis sistémica, pero no logran recuperar el estado he-

modinámico ni ventilatorio. El objetivo es remover o fragmentar el trombo obstructivo de la arteria pulmonar principal, así como a disminuir la resistencia vascular pulmonar, recuperar la función ventilatoria y el gasto cardiaco.

Dentro de las técnicas intervencionales y dispositivos utilizados están la fragmentación del trombo, la trombectomia reolítica, la embolectomía por succión, trombectomía rotacional y la trombolisis directa por catéter.

El filtro de vena cava inferior solo se recomienda en pacientes con contraindicación para la anticoagulación o quienes tengan tromboembolismo pulmonar recurrente bajo un adecuado tratamiento anticoagulante.

Las indicaciones son:

- Contraindicación formal de la anticoagulación: accidente vascular hemorrágico o la cirugía mayor reciente.
- Complicación de la anticoagulación: presencia de hemorragia secundaria al tratamiento anticoagulante.
- Fracaso de tratamiento anticoagulante: consiste en la reembolización durante tratamiento anticoagulante efectivo, ya sea en la etapa parenteral u oral.
- Mala reserva cardiopulmonar: cardiópatas graves, grave compromiso hemodinámico y de su intercambio gaseoso, después de una primera embolia o múltiples embolias pulmonares recurrentes.

Tratamiento crónico del tromboembolismo pulmonar

Las indicaciones para el tratamiento son:

- Administrar anticoagulación por 3 o más meses en todos los pacientes con embolia pulmonar.
- Discontinuar la anticoagulación después de los 3 meses en pacientes con primer episodio de embolia pulmonar secundaria a un factor de riesgo mayor transitorio/reversible.
- Continuar el tratamiento con antagonista de la vitamina K indefinidamente en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos.
- En pacientes que reciben anticoagulación extendida revalorar la tolerancia y adherencia, la función renal y hepática y el riesgo de sangrado.

Entre los casos especiales están los siguientes:

- Cáncer: La anticoagulación será por tiempo indefinido o hasta la curación del mismo siendo la heparina de bajo peso molecular de elección, aunque también se pueden usar endoxabán o rivaroxabán en pacientes sin neoplasia gastrointestinal debido al riesgo de hemorragia con ambos.
- Embarazo: En este caso el dímero D tiene un valor predictivo negativo elevado, por lo que debe solicitarse para descartar tromboembolismo pulmonar. El ecodoppler venoso es la herramienta diagnóstica de elección en estos casos. El tratamiento anticoagulante se debe realizar con heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada y se contraindican los anticoagulantes orales.
- Tromboembolismo pulmonar y COVID 19: El tromboembolismo pulmonar es la complicación más grave, ya que se impide el paso de la sangre al pulmón para su correcta oxigenación; agrava los problemas respiratorios causados por la COVID que ataca principalmente al tejido pulmonar. Respecto al tratamiento y prevención de estas complicaciones no es recomendable el tratamiento farmacológico preventivo en pacientes con la COVID. La mejor prevención es mantener un estilo de vida saludable, controlar el sobrepeso, practicar ejercicios de forma moderada, no fumar y un control adecuado de los factores de riesgo tales como hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus. En caso de aislamiento se recomienda tener una mayor movilidad y por tanto evitar un sedentarismo excesivo durante mucho tiempo. En pacientes que requieren de hospitalización se recomienda la administración preventiva de fármacos anticoagulantes como las heparinas de bajo peso molecular.

Bibliografía

Alfonso Figueredo, E., Pérez Álvarez, M. L., Reyes Sanamé, F.A., Batista Acosta, Y., Peña Garcell, Y. (2016). Nuevas consideraciones en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar: new considerations in its treatment. Rev Cubana Med, 55(3), 224-238. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232016000300005&lng=es&tlng=es

Ende-Verhaar, Y. M., Cannegieter, S. C., Vonk Noordegraaf, A., Delcroix, M., Pruszczyk, P., Mairuhu, A. T., **et al.** (2017). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. Eur Resp J, 49(2), 1601792. Recuperado de: https://erj.ersjournals.com/content/erj/49/2/1601792.full.pdf

ESC (2014): Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonay embolism: The Task Force for thediagnosis and Mangament of Acute Pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC).

Franco-Moreno, A., Muñoz-Rivas, N., Mestre-Gómez, B., y Torres-Macho, J. (2020). Pulmonary embolism and COVID-19: A paradigm change. Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma. Rev Clin Esp, 220(7), 459–461. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.006

Gopalan, D., Delcroix, M., y Held, M. (2017). Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Resp Rev, 26(143), 160108. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. (2020). Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Esp Cardiol. 73(6), 497, e1–497.e58

Hernández Rodríguez J. (2020). Aspectos clínicos relacionados con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). Rev Habanera Ciencias Médicas, 19(Supl), e3279. Recuperado de: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3279

Jiménez, D., Bikdeli, B., Barrios, D., Morillo, R., Nieto, R., Guerassimova, I., **et al.** (2018). Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. Eur Resp J, 51(5), 1800445. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/13993003.00445-2018

Keller, K., Hobohm, L., Ebner, M., Kresoja, K. P., Münzel, T., Konstantinides, S. V., Lankeit, M. (2020). Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J, 41(4), 522–529. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz236

Klok, F. A., y Barco, S. (2018). Follow-up after acute Pulmonary Embolism. Nachsorge bei akuter Lungenembolie: Vorhersage einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie und eines chronischen Lungenembolie-Syndroms. Hamostaseologie, 38(1), 22–32. Recuperado de: https://doi.org/10.5482/HAMO-17-06-0020

Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G. J., Harjola, V. P., **et al.** (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J, 41(4), 543–603. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405

Lehnert, P., Lange, T., Møller, C. H., Olsen, P. S., y Carlsen, J. (2018). Acute pulmonary embolism in a national danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. Thrombosis and Haemostasis, 118(3), 539–546. Recuperado de: https://doi.org/10.1160/TH17-08-0531

Mauri Álvarez, V. C., Saltizabal Idárraga, M. A. (2019). Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos. Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García". 7(3). Recuperado de: http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/394/390

Mazzolai, L., Aboyans, V., Ageno, W., Agnelli, G., Alatri, A., Bauersachs, R., **et al.** (2018). Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J, 39(47), 4208–4218. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx003

Pérez Girbes, A. (2020). Tromboembolia pulmonary aguda y enfermedad por coronavirud (COVID-19): ¿una asociación frecuente en pacientes graves? Arch Bronconeumol, 56(S2), 34. Recuperado de: https://www.archbronconeumol.org/es-tromboembolia-pulmonar-aguda-enfermedad-por-articulo-S0300289620301186

Ramos Ramírez, P., Otero, R. y Barberà, J. A. (2020). Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar. Arch Bronconeumol, 56(5), 314–321.

Simonneau, G., Torbicki, A., Dorfmüller, P., Kim, N. (2017). The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. European Resp Rev, 26(143), 160112. Recuperado de: https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016

Xie, Y., Wang, X., Yang, P., y Zhang, S. (2020). COVID-19 Complicated by acute pulmonary embolism. Radiology. Cardiothoracic Imaging, 2(2), e200067. Recuperado de: https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067

Zhang, S. Y., Lian, J. S., Hu, J. H., Zhang, X. L., Lu, Y. F., Cai, H., **et al.** (2020). Clinical characteristics of different subtypes and risk factors for the severity of illness in patients with COVID-19 in Zhejiang, China. Infectious Dis Poverty, 9(1), 85. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7341711/ DOI: https://doi.org/10.1186/s40249-020-00710-6

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., **et al.** (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New Engl J Med, 382(8), 727–733. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017

Zuckier, L. S., Moadel, R. M., Haramati, L. B., Freeman, L. M. (2020). Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. J Nuclear Med, 61(5), 630–631. Recuperado de: https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-27149

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 21

Paro cardiorrespiratorio

Verónica Marlene González García

El paro cardiorrespiratorio es la urgencia médica más grave y dramática que enfrenta tanto el médico y su personal auxiliar, como los familiares del paciente. La literatura internacional considera que entre 1-2 % de los pacientes ingresados y hasta un 30 % de las defunciones precisan técnicas de reanimación cardiopulmonar cerebral.

La mitad de los paros cardiorrespiratorios se producen fuera de las áreas de las unidades de cuidados intensivos y, en la actualidad, solo uno de cada seis pacientes tratados sobrevivirá y podrá ser dado de alta. Las posibilidades de sobrevivir van a depender no solo de la enfermedad subyacente, sino también de la combinación de los tiempos de respuestas y de la calidad de las maniobras aplicadas, por lo que los conocimientos sobre reanimación cardiopulmonar-cerebral deben estar ampliamente difundidos, a nivel básico entre la población; a nivel intermedio entre los miembros de los cuerpos de seguridad, salvamento y rescate; y a nivel avanzado entre el personal sanitario titulado.

La duración del "tiempo de paro" es una determinante mayor del pronóstico, el rápido retorno a la actividad cardiaca es vital para mejorarlo y episodios adicionales de hipoxia o isquemia contribuyen a agravarlo. Es por ello que el tiempo de accionar constituye el principio del triunfo sobre esta entidad.

Causas

El paro cardiorrespiratorio puede ser inducido por:

- Rotura de aneurisma de la aorta abdominal.
- Infarto agudo de miocardio.
- Arritmias.
- Edema agudo del pulmón.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Shock cardiogénico.
- Disección aórtica aguda.
- Desequilibrio ácido-base.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Hipotermia profunda.
- Traumatismo craneoencefálico.
- Electrocución.
- Hemorragia severa.
- Paro respiratorio.
- Taponamiento cardiaco.

Parada cardiaca

La parada cardiaca puede estar producida por distintas alteraciones cardiacas y, en dependencia de lo encontrado, se realiza un tratamiento determinado.

Fibrilación ventricular

Es la arritmia más frecuente en los adultos y aparece sobre todo en los infartos agudos de miocardio. En este tipo de arritmia los ventrículos laten de forma irregular e ineficazmente, ya que el impulso no llega a todo el ventrículo lo cual produce escaso llenado del corazón, disminución del gasto cardiaco, disminución del riego coronario y cese del pulso. La tensión arterial cae a cero y se produce la parada circulatoria. Por eso se considera una parada cardiaca, ya que no tenemos actividad mecánica efectiva.

En el electrocardiograma observamos complejos rápidos e irregulares, sin ondas P y el complejo QRS no puede identificarse; de mantenerse los complejos se van aplanando, dando lugar a la asistolia.

Taquicardia ventricular

Es producida por un foco ectópico ventricular que controla el ritmo cardiaco y tiene una frecuencia superior a la normal (140-230 latidos/min). Si la frecuencia está muy alterada el corazón no puede realizar su función mecánica y da lugar a una taquicardia ventricular sin pulso.

En el electrocardiograma se observan complejos ventriculares anchos, que aparecen de manera consecutiva, los que se denominan extrasístoles ventriculares. El conjunto de varios extrasístoles ventriculares seguidos es lo que denominamos taquicardia ventricular y pueden dar lugar a una fibrilación ventricular. A menudo la causa es de origen isquémico.

Asistolia

No hay actividad eléctrica ni mecánica del corazón.

Actividad eléctrica sin pulso

Se refiere a la actividad eléctrica sin actividad mecánica del corazón. El diagnóstico de este tipo de arritmia es muy difícil ya que nos encontramos sin pulso, sin latido o sin sonidos del corazón. Cuando se desconoce la causa aplicamos el tratamiento de la asistolia. Las causas más frecuentes y potencialmente reversibles pueden ser:

- Las 4 H:
  - Hipoxia.
  - Hipovolemia.
  - Hipo/hiperkalemia.
  - Hipotermia.
- Las 4 T:
  - Trombosis.
  - Taponamiento cardiaco.
  - Tóxicos.
  - Neumotórax a Tensión.

Etiología respiratoria

A la parada cardiaca siempre se le añade la parada respiratoria. Una de las causas más importantes que nos puede llevar a la parada es la obstrucción de la vía aérea, otras causas son infecciones pulmonares, el asma en sus manifestaciones agudas y el embolismo pulmonar.

Etiología neurológica

Los accidentes cerebrovasculares, la epilepsia y algunos trastornos convulsivos pueden dar lugar a distintos tipos de arritmias y provocar una parada cardiaca.

Diagnóstico

El diagnóstico se determina a partir de la información dada por el cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del paro cardiorrespiratorio son:

- Ausencia de pulso y respiración.
- Piel pálida, a veces cianótica especialmente en labios y uñas.
- Pérdida de conocimiento.
- Pupila dilatada parcialmente, a los 2 o 3 min la dilatación es total y no reacciona a la luz.

Tratamiento

Para la terapéutica correcta es importante tener presente la cadena de supervivencia, la reanimación cardiopulmonar y la reanimación cardiopulmonar básica o soporte vital básico.

Cadena de supervivencia

Se denomina cadena de supervivencia a las actividades que relacionan a la víctima de una parada cardiaca súbita con la supervivencia. Esto es un esquema de pasos que deben seguirse al identificar una parada cardiaca y que incluyen:

- Reconocer aquellos pacientes que puedan llegar a tener una parada cardiaca y pedir ayuda para abordar la parada cardiaca con rapidez.
- Se procede a realizar las maniobras de la reanimación cardiopulmonar.

- Familiarizar al equipo humano de reanimación avanzada con los pasos del ABCD secundario.
- Realizar el soporte vital avanzado y el tratamiento necesario en la posresucitación, para mantener las constantes vitales.
- Realizar las medidas necesarias para brindar un cuidado integral posparo cardiaco.
- Establecer los parámetros científicos y legales para declarar a una víctima de paro cardiaco como muerta (muerte cerebral).

La descripción de los pasos de la cadena de supervivencia es como sigue:

- Reconocer rápidamente la emergencia médica y activar el protocolo de ayuda, avisando al equipo de reanimación. Una respuesta rápida y efectiva podría llegar a prevenir la parada cardiaca.
- Realizar las maniobras de reanimación cardiopulmonar de manera precoz. Pueden incluir las compresiones torácicas y las ventilaciones, esto lleva a aumentar la supervivencia de la parada cardiaca.
- Tanto el soporte vital avanzado y los cuidados posresucitación son muy importantes para poder restablecer las funciones y evitar el deterioro neurológico.

Reanimación cardiopulmonar

El conjunto de maniobras/pasos que necesitan o no material instrumental, utilizadas para reestablecer la parada cardiaca, se denomina reanimación cardiopulmonar, cuya función es sustituir la circulación y respiración del paciente. Esta puede ser básica o avanzada.

Reanimación cardiopulmonar básica o soporte vital básico

Son las maniobras utilizadas para mantener la circulación y la respiración, y que no necesita ningún tipo de instrumental. Estas se realizan a través de compresiones torácicas y ventilaciones desde el reanimador.

Las indicaciones para realizar la resucitación cardiopulmonar (RCP) son:

- Oxígeno.
- Conectar monitor o desfibrilador.
- Si el ritmo es desfibrilable:
  - Aplicar fibrilación ventricular (FV).
  - Administrar taquicardia ventricular (TV) sin pulso.
  - Realizar la descarga.
  - Aplicar 2 min de resucitación cardiopulmonar.
  - Obtener acceso intravenoso o intraóseo.
- Si después de esta fase el ritmo es desfibrilable, aplicar descarga y:
  - Continuar 2 min de resucitación cardiopulmonar.
  - Administrar adrenalina c/3-5 min.
  - Considerar la posibilidad de usar un dispositivo de manejo avanzado para la vía aérea y capnografía.
- Si el ritmo es desfibrilable:
  - Aplicar descarga.
  - Administrar 2 min de resucitación cardiopulmonar.
  - Administrar amiodarona o lidocaína.
  - Tratar las causas reversibles.
- Si después de la descarga inicial y las maniobras de resucitación cardiopulmonar el ritmo no es desfibrilable:
  - Obtener acceso intravenoso o intraóseo.
  - Administrar adrenalina c/3-5 min.
  - Considerar la posibilidad de usar un dispositivo para el manejo avanzado de la vía aérea y capnografía.
- Si el ritmo no es desfibrilable:
  - Aplicar 2 min de resucitación cardiopulmonar.
  - Tratar la causa.
- Si después de los 2 min el ritmo no es desfibrilable, se administra adrenalina c/3-5 min.
- Si después de los 2 min el ritmo es desfibrilable, se puede realizar la descarga.
- Si al inicio de la resucitación cardiopulmonar el ritmo no es desfibrilable, asistolia/actividad eléctrica sin pulso, se debe:

- Aplicar adrenalina lo antes posible.
- Obtener a los 2 min acceso intravenoso o intraóseo y administrar adrenalina c/3-5 min, considerándose el uso de dispositivo para manejo de la vía aérea avanzado y capnografía.
- Considerar continuarse con la reanimación si después de 2 min el ritmo no es desfibrilable ni existen signos de retorno de la circulación espontánea.

Bibliografía

Adela Gómez González, A., Miranda Calderín, G., Pleguezuelos Cobo, E., Expósito Tirado, J. A., Heredia Torres, A., Montiel Trujillo, A., **et al.** (2015) Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca en la cardiopatía isquémica de la Sociedad de Rehabilitación Cardio-Respiratoria (SORECAR). Rehabilitación: Rev Soc Esp Rehab Med Fís, 49(2), 102-124 Recuperado de: https://coek.info/pdf-recomendaciones-sobre-rehabilitacion-cardiaca-en-la-cardiopatia-isquemica-de-la-.html

Alfonso Ferrer, P. C., Hernández Lazo, R. (2014) Objeto de aprendizaje reutilizable: técnica de reanimación cardiopulmonar cerebral en neonatos. Conferencias LACLO, Recuperado de: https://xdoc.mx/documents/objeto-de-aprendizaje-reutilizable-tecnica-de-5ee53a58d42a9

American Heart Association (2020). Aspectos destacados de las guías de la American Heart Association. [Versión en español]. Recuperado de: https://international.heart.org/es/our-courses/guias-2020-de-la-american-heart-association-para-reanimacion-cardiopulmonar-y-atencion-cardiovascular-de-emergencia/

Bertolo, V. F., Rodrigues, C. D. S., Ribeiro, R. D. C. H. M., Cesarino, C. B., Souza, L. H. (2015) Conhecimento sobre ressuscitação cardiopulmonar dos profissionais da saúde da emergência pediátrica [Knowledge of cardiopulmonary resuscitation among pediatric emergency staff]. Revista Enfermagem UERJ, 22(4), 546-550.

Canales, G. L. M., Siviruero, F. G. P., y Goy, E. J. P. (2015) Nivel de conocimientos de primeros auxilios en estudiantes de la institución educativa "Josefina Mejía de Bocanegra" nazca 2012. Revista Enfermeria a la Vanguardia, 2(2), 161.

Canova, J. D., Cyrillo, R. M., Hayashida, M., Pompeo, D. A., Dalri, M. C. Barcellos Dalri M. C. (2015) Cardiorespiratory arrest and cardiopulmonary resuscitation: experiences of the nursing under the look of the critical incident technique. J Nurs, 9(3), 7095-7103. Recuperado de: https://www.semanticscholar.org/paper/Cardiorespiratory-arrest-and-cardiopulmonary-of-the-Canova-Cyrillo/583d8c690ce2d0bcfe6d0ea0972e5ea376fdd6df

Muga de, M. V., Llop, A. S., Escudero, E. R., y Contreras, M. J., Cubells, C. L. (2015) Impacto de un modelo estandarizado para la declaración y análisis de incidentes en la mejora de un servicio de Urgencias pediátrico. An Pediat, 83(4), 248-256 Recuperado de: https://www.analesdepediatria.org/es-impacto-un-modelo-estandarizado-declaracion-articulo-S1695403314005475

Escayola, E. N., Caballero, J. M. Q., y Valencia, B. C. (2015). Respuesta a Francisco Delfín Delgado. Gaceta Internac Ciencias Forenses, (14), 7-8. Recuperado de: https://www.uv.es/gicf/2TA2_Navarro_GICF_14.pdf

Escudero, D., Otero, J., Quindós, B., y Viña, L. (2015) Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica. ¿Es útil o retrasa el diagnóstico? Med Intens, 39(4), 244-250. Recuperado de: https://www.medintensiva.org/es-doppler-transcraneal-el-diagnostico-muerte-articulo-S0210569114002599

Gempeler, F. E. (2015) Reanimación cardiopulmonar. Más allá de la técnica. Rev Colombiana Anestesiol, 43(2),142-6. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-anestesiologia-341-articulo-reanimacion-cardiopulmonar-mas-alla-tecnica-S0120334714001476?referer=buscador

Konstantinides, S., Torbicki, A. Agnelli, G., Danchin, N., Fitzmaurice, D., Galiè, N., **et al.** (2015). Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Esp Cardiol, 68(1), 64.e1-64.e45. Recuperado de: https://www.revespcardiol.org/es-guia-practica-clinica-esc-2014-articulo-S0300893214006216?newsletter=true&code=iyQebUrSwHvgA2PFnt8fxJBdVu5Cac

Leal, C., Martínez, L. C., y Navarro, J. R., (2014) La reanimación cerebro cardiopulmonar: estado del arte. Rev Fac Med, 62 (1), 149-155. Recuperado de: http://

www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112014000100019&lng=en&nrm=iso&tlng=es https://doi.org/10.15446/revfacmed.v62n1.43784

López J. B., (2010) Paro cardiaco hospitalario. Señales de cambio. Med Intens, 34(3), 159-160. Recuperado de: https://medintensiva.org/es-paro-cardiaco-hospitalario-senales-cambio-articulo-S021056911000032X

López Rodríguez, M. S. (2010). Protección cardiocerebral post paro cardiaco. Rev Cubana Anestesiol Reanimac, 9(3), 150-160. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182010000300003&lng=es&tlng=es.

Myerburg, R. J., Castellanos, A. (2020) Parada cardiaca y muerte súbita cardiaca. En Bonow, R. O., Mann, Douglas L., Zipes, Douglas P.; Libby, P., Braunwald, E. (comp). Braunwald. Tratado de cardiología. Cap 26, Vol 2, México: McGraW-hILL Interamericana, p 1087.

Navarro, J. R., Matiz, H., y Osorio, J (2015) Manual de práctica clínica basado en la evidencia: Reanimación cardiocerebropulmonar. Rev Colombiana Anestesiol, 43(1),9–19 Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-anestesiologia-341-articulo-manual-practica-clinica-basado-evidencia-S0120334714001403

Patón, R. N., Giráldez, V. A., Camiño, S. B. (2015). Descriptive research about first aid teaching by physical education teachers in Elementary School. Sportis. Scientific Technical Journal of School Sport, Physical Education and Psychomotricity, 1(1) 35-52.

Quintana, H. M. (2015). La Anestesiología-Reanimación en la formación académica del médico de familia. Rev Colombiana Anestesiol, 43(2), 156-159. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-anestesiologia-341-articulo-la-anestesiologia-reanimacion-formacion-academica-del-S0120334715000106?referer=buscador

Ramos Gutiérrez, L., Sainz González de la Peña, B., Castañeda Chirino, O., y Zorio Valdés, B. (2014). Paro cardio-respiratorio, características clínico-epidemiológicas en el Servicio de Urgencias y Emergencias. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc, 20(1), 3-9. Recuperado de: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/501

Rodríguez-Diez, G., (2014) Importancia de un sistema de atención integral en la recuperación del paro cardio-respiratorio. Arch Cardiol Méx, 84(2), 84-85. Recuperado de: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402014000200004 https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.10.008

Solà, J. A., Bravo, S. S., Cotanda, C. P., de la Maza, V. T. S., Cubells, C. L. (2015) ¿Ha aumentado la presencia de los padres durante los procedimientos invasivos en urgencias en los últimos años? An Pediat, 82(1), 6-11. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.02.004. Recuperado de: https://www.analesdepediatria.org/es-ha-aumentado-presencia-padres-durante-articulo-S1695403314000824

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE III

Enfermedades del sistema renal y desequilibrio hidromineral

CONTENIDO

325 **Capítulo 22.** Glomerulonefritis aguda posestreptocócica

331 **Capítulo 23.** Síndrome nefrótico

338 **Capítulo 24.** Infección del tracto urinario 340

344 **Capítulo 25.** Lesión renal aguda

353 **Capítulo 26.** Enfermedad renal crónica

361 **Capítulo 27.** Desequilibrio hidromineral

369 **Capítulo 28.** Trastornos del equilibrio ácido-base

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 22

Glomerulonefritis aguda posestreptocócica

Emilio Mario Martínez Almeida / Aymara Curiel Gutiérrez

La glomerulonefritis aguda posestreptocócica (GNAPE) es una enfermedad renal con compromiso glomerular secundario a una infección bacteriana con cepas "nefritógenas" del estreptococo β-hemolítico del grupo A. Se manifiesta en la clínica como un síndrome nefrítico de inicio repentino, caracterizado por hematuria, la cual puede ser micro o macroscópica, hipertensión arterial, oliguria, edema, elevación de azoados y, en algunas oportunidades, proteinuria; algunos autores indican un 50 % de casos asintomáticos.

La glomerulonefritis aguda posestreptocócica es el ejemplo más común del síndrome nefrítico en la infancia y adolescencia, y casos graves documentados en adultos. Es, a la vez, el modelo preferido para el estudio de las glomerulonefritis.

Epidemiología

La glomerulonefritis aguda posestreptocócica registra su mayor frecuencia en regiones en vías de desarrollo (América del Sur, Centroamérica, África, India), como consecuencia de una suma de factores, por ejemplo, un alto índice de pobreza, condiciones higiénicas y de viviendas deficientes y relativa inaccesibilidad al tratamiento de las infecciones. En países europeos y EE.UU., la glomerulonefritis aguda representa apenas el 10-15 % de las enfermedades glomerulares.

Es producida por diferentes cepas de estreptococo B hemolítico grupo A, principalmente cepa 12 que produce faringitis (en epidemias constituyen el 10 %), cepa 49 infecciones de la piel (25 %) seguidas de otras 8 cepas menos frecuentes involucradas.

La distribución estacional es característica de esta entidad, las rinofaringeras predominan en invierno y las secundarias a lesiones cutáneas en verano.

Es más frecuente en el sexo masculino en edades entre 2-14 años y solo el 10 % de los adultos la padecen, por lo general, después de los 40 años; su frecuencia entre los familiares o personas que conviven con el paciente alcanza el 40 %.

Es importante señalar que existen otras causas conocidas inductoras de glomerulonefritis aguda, se incluyen otros agentes infecciosos como bacterianos, virales, parasitarios, micóticos, espiroquetas y micobacterias (tabla 22.1).

Tabla 22.1. Glomerulonefritis asociadas a infecciones

Patrón histológico de lesión	Enfermedad infecciosa
Glomerulonefritis proliferativa difusa (posinfecciosa)	Faringitis por estreptococo
	Endocarditis bacteriana aguda
	Fiebre tifoidea
	Sífilis
	Leptospirosis
	Lepra lepromatosa

Tabla 22.1. (cont.)

Patrón histológico de lesión	Enfermedad infecciosa
Glomerulonefritis proliferativa difusa (posinfecciosa)	Toxoplasmosis
	Malaria por Plasmodium falciparum
	Varicela
	Mononucleosis infecciosa
	Parotiditis, sarampión y rubeola
	Hepatitis B y C
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Endocarditis bacteriana subaguda
	Nefritis por shunt
	Hepatitis B y C
	Malaria por Plasmodium falciparum
	Esquistosomiasis
Nefropatía membranosa	Sífilis
	Filariasis
	Esquistosomiasis
	Hepatitis B y C
	Malaria por Plasmodium malariae
	Lepra
	Hidatidosis
Glomerulosclerosis focal y segmentaria Amiloidosis AA renal	Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
	Esquistosomiasis
	Infecciones supurativas crónicas
	Osteomielitis crónica
	Tuberculosis

Como causas de glomerulonefritis aguda se incluyen, además, algunas enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematososistémico, las vasculitis sistémicas asociadas a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) (poliangitis microscópica, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss). Otras enfermedades como el síndrome de Schönlein-Henoch y el síndrome de Goodpasture también causan nefritis (tabla 22.2).

Tabla 22.2. Agentes infecciosos asociados a glomerulonefritis posinfecciosa

Bacterias	Virus	Parásitos	Hongos
Estreptococo B hemolítico grupo A	Epstein Barr	Plasmodium falciparum	Candida albicans
Estafilococo	Citomegalovirus	Toxoplasma gondii	Coccidioides immitis
Neumococo	Coxackie	Filaria	-

Tabla 22.2. (cont.)

Bacterias	Virus	Parásitos	Hongos
Haemophilus influenzae	Hepatitis B	Schistosoma mansoni	-
Meningococo	Parotiditis	Leishmania	-
Mycoplasma	Sarampión	Echinococcus	-
Salmonella typhimurium	Varicela	-	-
Pseudomona	Parvovirus B19	-	-
Treponema pallidum	Rubeola	-	-
-	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	-	-

Fisiopatología

Previo a la glomerulopatía, el paciente padece infecciones de piel y faringe por estreptococo tipo M particulares (cepas nefritógenas); en el impétigo se identifican los tipos M 47, 49, 55, 2, 60 y 57, y en la faringitis los tipos M 1, 2, 4, 3, 25, 49 y 12. La glomerulonefritis del impétigo estreptocócico se manifiesta entre 2-6 semanas luego de la infección de la piel y entre 1-3 semanas después de la faringitis. La enfermedad es más frecuente después de episodios de faringitis, pero puede aparecer tras infecciones estreptocócicas en cualquier otra localización y los casos asintomáticos son más numerosos que los clínicos.

La afección renal está en el contexto de una enfermedad por inmunocomplejos circulantes, caracterizada por la formación de anticuerpos contra estreptococo, con la presencia de depósitos glomerulares de inmunocomplejos y complemento. Otros mecanismos implicados en la aparición de insuficiencia renal pueden ser infartos renales de origen embólicos y necrosis tubular en el contexto de sepsis. La lesión renal característica es una glomerulonefritis proliferativa focal, con áreas de necrosis fibrinoide o trombos intracapilares.

En ocasiones la glomerulonefritis es proliferativa difusa, con proliferación extracapilar en forma de semilunas epiteliales. De forma característica y frecuente se detectan inmunocomplejos circulantes, crioglobulinemia mixta tipo III e hipocomplementemia (C3 y CH50) (fig. 22.1).

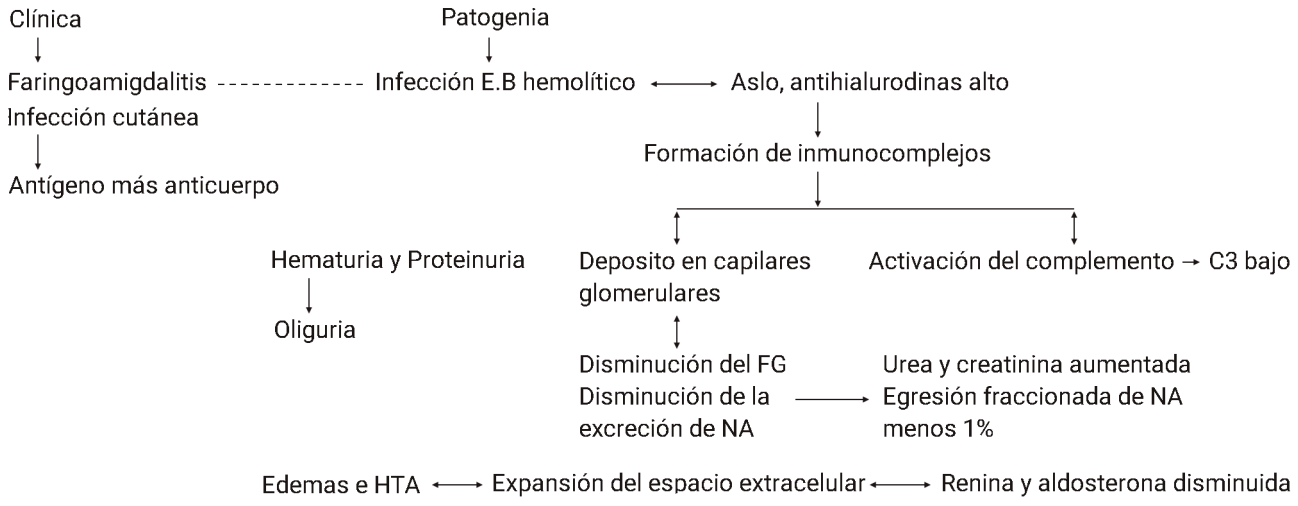

Fig. 22.1. Fisiopatología de la glomerulonefritis aguda posestreptocócica.

Diagnóstico

Se realiza teniendo en cuenta la evaluación clínica y las pruebas de laboratorio, el cuadro clínico inicial comprende una nefritis aguda.

La biopsia renal añade poco al estudio y solo puede ser necesaria para confirmar o rechazar el diagnóstico. En la anamnesis se obtienen los datos siguientes:

- Antecedente de infección estreptocócica faríngea entre 1-3 semanas anteriores al cuadro nefrítico.
- Antecedente de infección estreptocócica cutánea entre 2-6 semanas anteriores al cuadro nefrítico.
- Antecedente de infección estreptocócica en otra localización.
- Convivencia con personas con antecedentes de infección estreptocócica.
- Hasta el 50 % de los enfermos padecen síntomas generales como cefalea, malestar general, anorexia y dolor en los flancos por edema de la cápsula renal.

Examen físico

En la exploración física se detecta:

- Hematuria: presente en 90 % de los enfermos, la hematuria macroscópica generalmente dura de 1-2 semanas y la microscópica puede persistir varios meses.
- Piuria.
- Edema: periorbitario, en miembros inferiores y puede cursar con ascitis y derrame pleural, y llegar a la anasarca.
- Hipertensión arterial: dependiente de la retención hidrosalina con sobrecarga de volumen.
- Oliguria: puede llegar a la anuria.

Exámenes complementarios

Las pruebas de laboratorio confirmatorias se explican a continuación:

- Es frecuente detectar títulos elevados de varios anticuerpos más del 95 % (por ejemplo la antiestreptolisina O, ASLO; antihialuronidasa, AHT; antiestreptoquinasa y antidesoxirribonucleasa, anti-DNasa). Un cambio de títulos a lo largo del tiempo es más indicativo de infección estreptocócica reciente, así como el test de estreptozima.
- Los niveles séricos del complemento hemolítico total y los niveles de C3 están disminuidos.
- En ocasiones, los cultivos en busca de infección estreptocócica son positivos (10-70 %), pero es muy frecuente que sean negativos.

Las pruebas de laboratorio indicadas en la evaluación inicial del paciente nefrítico son las siguientes:

- Parcial de orina: muestra signos de inflamación glomerular con hematíes, cilindros eritrocitarios, hialinos, granulosos y epiteliales, así como albuminuria y proteinuria variable, menor que 2 g/día; pero, en ocasiones, puede alcanzar valores nefróticos (3,5 g/día).
- Eritrosedimentación acelerada.
- Azoados: urea, creatinina y ácido úrico elevados, de acuerdo con el grado de insuficiencia renal.
- Hemograma: normal o anemia normocítica.
- Factor reumatoide positivo (30-40 %).
- Disminución del C3 y CH50.
- Elevación de IgG e IgM.

Diagnóstico diferencial

Se debe considerar otras entidades que pueden cursar con síndrome nefrítico y la realización de biopsia renal, si:

- El cuadro sigue progresando después de 2 semanas, con aumento progresivo de creatinina sérica.
- La hematuria macroscópica, proteinuria en rango nefrótico o la hipertensión arterial (HTA) persisten después de 4-6 semanas.
- C3 disminuido durante más de 6-8 semanas.

En estos casos el diagnóstico diferencial hay que realizarlo principalmente con:

- Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP): indistinguible inicialmente, la nefritis y la hipocomplementemia persisten después de

4-6 semanas, con la posibilidad de aumento de la creatinina sérica.

- Nefropatía IgA: se presenta inmediatamente después de una infección respiratoria (menos de 5 días frente a los más de 10 en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica). El C3 es normal. La recurrencia de brotes de hematuria, excepcional en la glomerulonefritis aguda posestreptocócica, la apoya.
- Glomerulonefritis secundarias a enfermedades sistémicas: lupus eritematoso sistémico (LES) y la nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch (NPSH) cursan con manifestaciones extrarrenales. El complemento es normal en la nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch, disminuidos el C3 y C4 en el lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en el lupus eritematoso sistémico.

Complicaciones

Entre las complicaciones se deben citar:

- Insuficiencia renal aguda (frecuente).
- Insuficiencia cardiaca aguda.
- Edema agudo pulmonar no cardiogénico, por sobrecarga de volumen.
- Encefalopatía hipertensiva.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico y la curación de la enfermedad infecciosa se acompañan de la resolución completa del cuadro clínico renal. Todos los pacientes y personas que conviven con ellos deben recibir antibioticoterapia contra la infección estreptocócica:

- Medidas generales: reposo adecuado, dieta hiposódica, proteínas con relación a la afección renal.
- Se recomienda suministrar penicilina rapilenta: 1000 000 U por vía intramuscular diario o c/12 h durante 7-10 días.
- Diuréticos para la resolución del edema: furosemida: 20-40 mg c/8 h y reajustar dosis, según el caso.
- Medicamentos antihipertensivos: anticálcicos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) por su efecto nefroprotector. Limitan su utilización la estenosis de la arteria renal, la insuficiencia renal severa y la hiperpotasemia.
- Diálisis, en casos de uremias, alteraciones hidroelectrolíticas no manejables de formas conservadoras y en sobrecarga cardiocirculatoria grave.
- Corticoides e inmunosupresores solo en las formas rápidamente progresivas.
- Mantener un equilibrio hidromineral adecuado.
- Tratamiento de las complicaciones descritas.

Evolución y pronóstico

En la mayoría de los pacientes, la glomerulonefritis posestreptocócica es una enfermedad autolimitada, con recuperación de la función renal y desaparición de la hipertensión en varias semanas. Sin embargo, la presencia de enfermedad renal subyacente, sobre todo la nefropatía diabética, se asocia a un pronóstico peor. La proteinuria y la hematuria se pueden resolver durante un periodo de meses.

Pocos niños fallecen en etapas tempranas, a diferencia de los ancianos en los cuales el pronóstico es más sombrío con una mayor frecuencia de azoemia, proteinuria de orden nefróticos y nefropatía terminal.

Factores de buen pronóstico

Los factores son:

- Al mes, desaparece la hematuria macroscópica.
- De 2-3 meses, normalización del C3 sérico.

La recurrencia es extremadamente rara por la persistencia de los anticuerpos asociados a la nefritis.

Bibliografía

Alcazar Arrollo, R. (2012). Glomerulonefritis asociadas a infecciones. En: Farreras/Rozman. Medicina Interna. 17ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier. Cap.97, pp.847-9.

Appel, B., Geraldy Radhakrishnan, J. (2013). Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos. En: Tratado de Medicina Interna. Cecily Goldman. 24 ed. Barcelona, España: Editorial Elsevier. Cap.123, p.771.

Couser, W. G. (2017). Primary Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol CJASN, 12(6), 983–997. Recuperado de: https://doi.org/10.2215/CJN.11761116

Ledo Grogués, D. (2012). Glomerulonefritis posestreptocócica. En: Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. Cap. 29. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.240-1. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_23.pdf

Lewis, J. B y Neilson, E. G (2012). Glomerulopatías. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 18 ed. Cap. 283. México: Editorial Hill Interamericana, p. 2340.

López-Gómeza, J., M., Rivera, F. (2020) Registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología en 2019: pasado, presente y nuevos retos Nefrología, 40(4), 371-490. Recuperado de: https://www.revistanefrologia.com/es-registro-glomerulonefritis-sociedad-espanola-nefrologia-articulo-S0211699520300692 DOI: 10.1016/j.nefro.2020.04.012

Vivarelli, M., Massella, L., Ruggiero, B., y Emma, F. (2017). Minimal Change Disease. Clin J Am Soc Nephrol, CJASN, 12(2), 332–345. Recuperado de: https://doi.org/10.2215/CJN.05000516

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 23

Síndrome nefrótico

Víctor Arnaldo González Álvarez

Los trastornos glomerulares (GN) continúan siendo un problema de salud muy importante para la humanidad. Constituyen una de las causas reconocidas de enfermedad renal crónica (ERC) y trasplante renal en el mundo.

El síndrome nefrótico se define como la presencia de proteinuria superior a 3,5 g/24 h/1,73 m^2 en adultos o 40 mg/h/m^2 en niños, que produce un descenso de las cifras de albúmina plasmática (hipoalbuminemia), generalmente acompañado de edemas e hiperlipidemia.

El sujeto con este síndrome, si no se diagnostica ni trata, progresivamente presentará daño que origine disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal. Muchos estudios han señalado que mientras más alta sea la excreción proteínica en la orina de 24 h, más rápido es el deterioro de la tasa de filtración glomerular.

Epidemiología

El síndrome nefrótico es la enfermedad renal crónica más común entre la población infantil, evoluciona por recidivas y remisiones, y es más frecuente en el sexo masculino. Este síndrome abarca un amplio espectro de enfermedades, que van desde la nefrosis congénita hasta la glomerulopatía membranosa del adulto.

Anualmente se presentan de 2-7 nuevos casos por c/100 000 hab menores de 18 años, la mayoría en la primera década de la vida.

Aunque la enfermedad de cambios mínimos es la causa más habitual de síndrome nefrótico en niños, la nefropatía membranosa idiopática y la esclerosis glomerular segmentaria y focal son las causas más frecuentes en adultos, siendo el primero más frecuente en blancos y el segundo en negros.

Etiología

El síndrome nefrótico puede ser primario e idiopático (tabla 23.1) o puede deberse a enfermedades previas como la diabetes, la amiloidosis o el lupus eritematoso sistémico (tabla 23.2).

Los términos primaria e idiopática no son necesariamente sinónimos. En la mayor parte de las glomerulopatías primarias no se conoce su causa y por lo tanto son idiopáticas, pero en algunas circunstancias la injuria glomerular primaria es debida a etiologías bien definidas, como la infección bacteriana o la exposición a drogas.

Tabla 23.1. Causas de síndrome nefrótico idiopático en adultos

Causa	Incidencia (%)
Enfermedad de cambios mínimos	5-10
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	20-25
Nefropatía membranosa	25-30

Tabla 23.1. (cont.)

Causa	Incidencia (%)
Glomerulonefritis membranoproliferativa	5
Otras glomerulonefritis proliferativas y esclerosantes	15-30

Tabla 23.2. Etiología del síndrome nefrótico. Enfermedades glomerulares secundarias

Enfermedades sistémicas	Enfermedades metabólicas y heredofamiliares
- Lupus eritematoso sistémico* - Síndrome de Goodpasture - Lipodistrofia parcial - Dermatomiositis - Púrpura de Schönlein-Henoch - Síndrome de Sjögren - Enfermedad mixta del tejido conectivo - Vasculitis sistémicas - Sarcoidosis - Artritis reumatoide - Crioglobulinemia mixta esencial - Glomerulonefritis fibrilar	- Diabetes mellitus* - Amiloidosis* - Enfermedad de Fabry - Síndrome de Alport - Síndrome nefrótico congénito - Hipotiroidismo - Drepanocitosis - Enfermedad de Graves-Basedow - Déficit de α-1-antitripsina
Enfermedades infecciosas	**Fármacos**
- Bacterianas (GN postestreptocócicas, endocarditis infecciosa , sífilis, tuberculosis, pielonefritis crónica) - Víricas (VHB, VHC, VIH, CMV, Epstein-Barr, herpes zóster) - Otras (paludismo, toxoplasmosis, filariasis, tripanosomiasis)	- AINE,* captopril,* mercurio* - Sales de oro,* penicilamina* - Heroína, interferón α - Warfarina, contrastes yodados - Probenecid, rifampicina - Litio, clorpropamida - Pamidronato
Neoplasias	**Otros**
- Tumores sólidos (carcinomas y sarcomas)* - Linfomas y leucemias	- Preeclampsia - HTA vasculorrenal unilateral - Nefropatía crónica del injerto renal* - Nefropatía por reflujo - Nefroangiosclerosis - Obesidad mórbida - Necrosis papilar

* Más frecuentes

Leyenda: AINE: antiinflamatorio no esteroideo, VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, CMV: citomegalovirus, GN: glomerulonefritis, HTA: hipertensión arterial.

Fisiopatología

El fenómeno fisiopatológico central del síndrome nefrótico radica en la alteración de la barrera de filtración glomerular, que condiciona la pérdida de proteínas por la orina (proteinuria) y, como consecuencia, la hipoalbuminemia y el resto de las alteraciones del síndrome nefrótico.

La hipoalbuminemia, que se debe en gran parte a la pérdida urinaria de proteínas, también puede ser secundaria al catabolismo tubular proximal de la albúmina filtrada, la redistribución de la albúmina en el organismo y la reducción de su síntesis hepática.

Existen dos mecanismos que explican la aparición de edemas en el síndrome nefrótico. Según la teoría clásica, la hipoalbuminemia reduce la presión oncótica del plasma y la depleción de volumen intravascular resultante activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, activación que incrementa la retención renal de sodio y líquido. Sin embargo, la retención primaria de sal en la nefrona distal también puede ocurrir con independencia del eje renina-angiotensina-aldosterona.

La patogenia de la hiperlipemia es multifactorial, fundamentalmente por el descenso en el aclaramiento de las lipoproteínas, facilitado por un menor número de receptores tisulares de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el descenso en la actividad de las enzimas lipoproteinlipasa y lecitín-colesterol-aciltransferasa. También contribuye, aunque en menor medida, el incremento en la síntesis hepática de lipoproteínas, muy ligado al incremento en la actividad de la HMG-CoA reductasa.

La trombosis venosa es frecuente en pacientes con síndrome nefrótico. Esto puede deberse a las pérdidas urinarias de antitrombina III, proteína C y proteína S que previenen la trombosis, y al aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda que favorecen la trombosis.

Diagnóstico

El diagnóstico cierto del síndrome nefrótico es clínico-patológico, pero existen una serie de hallazgos clínicos y bioquímicos que pueden inducir a ello.

En la anamnesis se deben buscar antecedentes o síntomas de:

- Enfermedad sistémica: lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, amiloidosis y diabetes.
- Enfermedad infecciosa faríngea por virus de la hepatitis C (VHC) o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).
- Ingesta de fármacos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE), captopril, sales de oro y penicilamina.

El edema es el signo clínico más relevante y es la causa fundamental de asistencia a consulta. Los pacientes pueden presentar ganancia de peso, edema periférico y periorbitario.

Se trata de edemas blandos con fóvea, que se localizan en las zonas declives (pies, sacro). Si la hipoalbuminemia es grave, puede aparecer ascitis y derrame pleural. La hipertensión es frecuente y puede haber grados variables de hematuria.

Los pacientes nefróticos suelen tener un estado de hipercoagulabilidad y son propensos a sufrir trombosis venosa profunda, émbolos pulmonares y trombosis de la vena renal.

Exámenes complementarios

Pruebas de laboratorio confirmatorias del síndrome nefrótico:

- Proteinuria (principal característica) cifras mayores de 3,5 g/24 h
- Hipoalbuminemia menor de 30 g/L e hipoproteinemia.
- Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia,
- Función renal generalmente es normal (tabla 23.3).

La eritrosedimentación está aumentada a consecuencia de la hiperfibrinogenemia, la pseudohiponatremia ha sido observada y los niveles de calcio también están bajos.

Tabla 23.3. Pruebas de laboratorio de base para confirmar síndrome nefrótico

Suero	Orina
- Hemograma completo, velocidad de sedimentación globular - Glucosa, creatinina, urea, iones Proteínas totales, albúmina - Colesterol y triglicéridos	- Proteinuria de 24 h (al menos dos determinaciones) - Filtrado glomerular estimado por fórmulas. - Sedimento urinario

Exámenes imagenológicos

Entre las técnicas de imagen se indican:

- Radiografía de tórax: se puede determinar la presencia de hidrotórax o lesiones inflamatorias.
- Ultrasonido renal: se observan riñones aumentados de tamaño, aumento del grosor del parénquima y puede existir aumento de la ecogenicidad.

Evaluación inicial del paciente nefrótico

La evaluación inicial del paciente nefrótico consta de pruebas de laboratorio para definir si el paciente tiene un síndrome nefrótico idiopático primario o una causa secundaria relacionada con una enfermedad sistémica, tóxica o un fármaco.

En pacientes seleccionados con cierto grado de sospecha clínica se indican:

- Hemoglobina glucosilada.
- Electroforesis de proteínas séricas.
- Anticuerpos antinucleares, anti-ADN para las colagenosis vasculares.
- Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).
- Fracciones C3 y C4 del complemento, lo que detecta muchas enfermedades mediadas por inmunocomplejos.
- Crioglobulinas.
- Serología de hepatitis B y C.
- Pruebas para el VIH.
- Serología de sífilis.
- Anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG).

Es aconsejable un estudio de sangre oculta en heces en mayores de 50 años, mamografía en mujeres mayores de 40 años y un antígeno prostático en varones mayores de 50 años. Si tras esta evaluación inicial no se descubre la causa del síndrome nefrótico, estaría indicada la biopsia renal, por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que representa.

Complicaciones

Las complicaciones constituyen la principal causa de morbimortalidad asociada al síndrome nefrótico; estas se clasifican en:

- Complicaciones agudas:
  - Infecciones: peritonitis, celulitis (erisipela), infecciones respiratorias y sepsis.
  - Alteraciones hemodinámicas: hipervolemia, hipovolemia e insuficiencia renal aguda.
  - Desequilibrios electrolíticos: hiponatremia, hipocalcemia, hipopotasemia y alcalosis.
  - Coagulopatías: trombosis y tromboembolismo.
- Complicaciones crónicas:
  - Reducción de la filtración glomerular.
  - Disfunción tubular.
  - Alteraciones endocrinas.
  - Disminución de las concentraciones de tiroxina y de triyodotironina total.
  - Déficit relativo de eritropoyetina.
  - 17-hidroxicorticosteroides están disminuidos.
  - Alteraciones metabólicas.
  - Dislipidemias.
  - Alteraciones del metabolismo mineral y óseo.

- Alteraciones de la nutrición y del crecimiento.
- Desnutrición proteico-calórica, anemia.

Tratamiento

Independientemente de la causa del síndrome nefrótico existe un tratamiento general que pretende disminuir la morbimortalidad de este síndrome y que incluye medidas higiénicas, dietéticas y farmacológicas.

Las recomendaciones generales son:

- Administrar hipolipemiantes a todos los pacientes que tienen hipercolesterolemia resultado del síndrome nefrótico, porque están expuestos a mayor peligro de enfermedad cardiovascular.
- El edema que es consecuencia de la retención de sodio y agua se controla con el empleo prudente de diuréticos y con medidas para evitar el agotamiento del volumen intravascular.
- Las complicaciones venosas que surgen a consecuencia del estado de hipercoagulabilidad vinculado con el síndrome nefrótico se tratan con anticoagulantes.
- El peso corporal es un marcador importante para evaluar la retención hidrosalina y la eficacia del tratamiento.

Como medidas generales se recomiendan:

- Reposo: el descanso en cama facilita la eliminación de los edemas. No obstante, no es aconsejable un encamamiento continuado por el riesgo de complicaciones tromboembólicas.
- Restricción de sal y líquidos: la restricción de sal es una medida importante tanto en las fases agudas como en el seguimiento posterior.
- Se recomienda una dieta equilibrada que tenga un contenido normal de proteínas. Por otra parte, la hiperlipemia severa obliga a instaurar dietas de bajo contenido en grasas.
- Diuréticos: en los casos de edema importante, además de la restricción de la sal está indicado el uso de diuréticos
  - Furosemida: 1-2 mg/kg/día por vía oral c/4-6 h.
  - Hidroclorotiazida: 2-4 mg/kg/día por vía oral c/12-24 h.
  - Espironolactona: 1-3 mg/kg/día por vía oral c/8 h.
- En los casos de anasarca e hipoalbuminemia intensa suele ser necesaria la combinación o administración conjunta de albúmina, que potencia el efecto diurético, así mejora la perfusión renal y se inicia la diuresis, la dosis de 1 g/kg/dosis; con esto se consigue aumentar la presión oncótica movilizando el líquido del espacio intersticial a los capilares aumentando la volemia y por ende la perfusión renal.
- Control de la tensión arterial: si la tensión arterial está elevada; además de las medidas dietéticas, deben emplearse fármacos hipotensores. Dado su efecto antiproteinúrico tienen particular interés los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (enalapril 20 mg c/12 h, losartan 50 mg diarios).
- Antibioterapia: en dependencia del cuadro infeccioso que se presente, de su gravedad y de la toxicidad de la terapia antibiótica.

Tratamiento inmunosupresor

Este tratamiento tiene por objetivo favorecer la remisión del síndrome, además de procurar la mínima toxicidad y evitar en lo posible la aparición de efectos secundarios:

- Los esteroides constituyen el tratamiento inicial. Se prescribe prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, máximo 80 mg/día o 2 mg/kg/días alternos, máximo 120 mg/día durante 4 semanas, pudiéndose mantener esta dosis hasta 16 semanas antes de considerarse esteroides resistentes; luego disminuir la prednisona al completar 8 semanas a razón de 5-10 mg por semana hasta suspender.
- Se reporta que entre el 30-60 % de los pacientes logra remisión parcial o completa. Los criterios de remisión están dados por completa cuando la excreción urinaria de proteínas es menor

de 200-300 mg/día y remisión parcial cuando la proteinuria oscila entre 200-1000 mg/día o 50 % de la proteinuria de base. La remisión de la proteinuria es a largo plazo el mejor predictor de favorable supervivencia renal:

  - Pacientes corticosensibles: el cuadro clínico remite por completo con la administración de estos medicamentos.
  - Pacientes corticosensibles con recaídas frecuentes: el cuadro clínico remite, intermitentemente, con el uso de corticoides.
  - Pacientes corticodependientes: el cuadro clínico remite con el empleo de corticoides, para recaer cuando se suprimen estos.
  - Pacientes corticorresistentes: el cuadro clínico no remite a pesar del uso adecuado de los corticoides en tiempo y dosis.

- Ciclofosfamida: suele utilizarse cuando no exista respuesta terapéutica a los esteroides. Se utiliza en dosis de 2,5 mg/kg/día tratando de evitar sus efectos indeseables tales como la cistitis hemorrágica, atrofia gonadal, etc. Fueron utilizados antes de la existencia de los calcineurínicos con respuesta completa inferior al 20 % de los casos.
- Ciclosporina A (CsA): es el tratamiento mejor documentado. A dosis de 3,5 mg/kg/día puede inducir remisión pero cuando es utilizada sola tiene un 60 % de recurrencia, por lo que su asociación con bajas dosis de esteroides (0,15 mg/kg/día) logra mejores resultados. Inicialmente hasta un 75 % de los enfermos pueden presentar remisión total o parcial.
- Estudios aislados han propuesto que en aquellos casos refractarios a los esteroides y a la ciclofosfamida, el tratamiento con otros agentes inmunosupresores tales como tacrolimus, sirolimus, rituximab, etc. pueden inducir remisión. Sin embargo, los estudios que utilizan estos agentes están limitados a pocos casos.
- Los agentes antifibróticos como pirfenidona y rosiglitazone se encuentran aún en estudio.

Sin embargo, a pesar del esfuerzo terapéutico, muchos pacientes con glomerulosclerosis segmentaria y focal siguen su curso a la insuficiencia renal crónica terminal con necesidades de terapéuticas de reemplazo renal. A pesar de su frecuente recurrencia en el trasplante renal, la mayoría de los centros nefrológicos no lo contraindican.

Bibliografía

Alemán Marichal, B., Miranda Folch, J. J., Navarro de Armas, O. L., Rivero Rodríguez, L., Suárez Díaz, R., Sánchez Jiménez, M. (2019). Trastornos glomerulares en la práctica médica. Rev Méd Electrón, 41(3) Recuperado de: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2468/4312

Álvarez González, Y. (2016). Glomerulopatía de cambios mínimos. En: Enfermedades glomerulares. Cap. 5. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 80-8. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros/enfermedades_glomerulares/cap_5.pdf

Ananthakrishnan S., y Kaysen G. A. (2018). Proteinuria y síndrome nefrótico. En: Trastornos renales e hidroelectrolíticos. Edición en español de la obra original en lengua inglesa Renal and electrolyte disorders, 8th ed., Cap. 14, pp. 503-42.

Appel, B. G., Radhakrishnan, J. (2017). Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos. En: Tratado de Medicina Interna. Cecil y Goldman 25 ed. Cap. 121. Barcelona: Editorial Elsevier, pp. 783-9.

Barranco Hernández, E., González Álvarez M. V. (2016). Glomerulosclerosis segmentaria y focal. En: Enfermedades glomerulares. Cap. 6. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 89-97. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros/enfermedades_glomerulares/cap_6.pdf

Blanco Escalona, H. R., González Álvarez, V. A., (2016). Síndrome nefrótico. En: Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. Cap. 24. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 199-204. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_24.pdf

Florín Yrabién J., Álvarez C. Z., Cuba Galán, A. (2016). Síndrome nefrótico primario. En: Nefrología. Cap. 27. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 429-39.

Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_27.pdf

Lewis J. B., Neilson, E. G (2018). Enfermedades glomerulares. En: Harrison. Principios de Medicina Interna 20 ed. Cap. 308. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, pp. 2132-50.

Praga Terente, M. (2020). Nefropatías glomerulares primarias. En: Farreras/Rozman. Medicina Interna. 19 ed. Cap. 101. Barcelona: Editorial Elsevier, pp. 852-861.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 24

Infección del tracto urinario

Teresa Padrón Moreira

Las primeras descripciones de los pacientes que sufren de la orina se remontan al año 1550 a. C. Hipócrates, 400 años a. C., destacó la importancia de la observación de la orina interpretando las enfermedades por las características del sedimento. En 1884, el pediatra alemán Escherich identificó la bacteria que hoy lleva su nombre y en 1894 demostró su presencia en la orina de pacientes con infección. Las últimas tres décadas con el desarrollo de la biología molecular han sido, sin dudas, las más importantes para el conocimiento de las infecciones del tracto urinario (ITU).

Este tipo de infección se define como una inflamación del tracto urinario a cualquier nivel, debido a la existencia, colonización y multiplicación de diferentes microorganismos, de los cuales las bacterias son las más comunes, aunque pueden ocurrir infecciones por hongos y, con muy poca frecuencia, por virus o protozoarios.

Epidemiología

La infección del tracto urinario son las más frecuentes de todas las infecciones bacterianas en el ser humano, mucho más frecuente en mujeres (relación 20:1) durante la edad fértil, con un pico a los 14-24 años, posteriormente la prevalencia en mujeres aumenta con la edad (20 % en mujeres mayores de 65 años, en comparación con 11 % en la población general) que podría explicarse por la reducción significativa en la secreción de estrógenos por el ovario, que se asocia con atrofia vaginal. Entre el 50-60 % de las mujeres tienen al menos una infección urinaria en su vida. Los factores anatómicos como la uretra más corta, su estrecha relación con el ano que facilita el ascenso de las bacterias en el tracto urinario y las alteraciones de la microbiota vaginal hacen más predisponente al sexo femenino a adquirir esta infección. En mujeres jóvenes sexualmente activas, también es más frecuente la infección del tracto urinario recurrente. En el varón se observan dos picos de incidencia: lactantes menores de 3 meses (en relación a alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario) y en los mayores de 70 años (secundario a obstrucción infravesical por hiperplasia benigna de próstata). Representa casi 7 millones de visitas por consulta externa y 1 millón de visitas a urgencias, resultando en 10 000 hospitalizaciones al año. En el medio hospitalario representan hasta el 40 % de las infecciones nosocomiales.

Clasificación

La infección del tracto urinario puede clasificarse en:

a. Anatómica: dependiendo del sitio donde se localiza la infección:
   - Alta: involucra al parénquima y a la pelvis renal, y el cuadro clínico típico es la pielonefritis aguda.
   - Baja: afecta el tracto urinario inferior que incluye vejiga (cistitis), uretra (uretritis) y próstata (prostatitis). La frontera entre el tracto urinario superior y el inferior lo constituye la unión ureterovesical.

b. Según riesgo potencial de complicación:

- Complicada: afecta a varones, mujeres embarazadas o posmenopáusicas y con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario y con patologías de base y con instrumentación urinaria reciente. Son difíciles de tratar, recurren con mayor frecuencia y requieren estudio urológico.
- No complicadas: afecta a mujeres jóvenes (premenopáusicas), no embarazadas sin anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario y sin patologías de base ni instrumentación urinaria reciente. Responden bien al tratamiento.

c. Según la frecuencia:
- Infección aislada: incluye todas las primoinfecciones y aquellas que se encuentran separadas temporalmente de una infección previa por un periodo mayor de 6 meses.
- Infección recurrente: 3 o más episodios de infección en el año. Esta, a su vez, puede ser:
  - Recidiva: reaparición del cuadro clínico debido a la persistencia del mismo germen y suele aparecer en un intervalo de tiempo inferior a 2 semanas.
  - Reinfección: es la aparición de un nuevo episodio por un germen o cepa diferente y suele aparecer tras 2 semanas después de la infección anterior.
  - Superinfección: cuando se aísla un microorganismo adicional durante el tratamiento con antibiótico. Se observa en diabéticos, politraumatizados, trasplante renal, etc.

Otras definiciones son:
- Bacteriuria asintomática: ausencia de síntomas en un paciente con colonización bacteriana de la orina. Se trata de una colonización, no una infección, por lo que no requiere tratamiento antibiótico, solo en dos escenarios: en gestantes y antes de procedimientos urológicos invasivos. Cuantitativamente se puede considerar bacteriuria asintomática si se aísla en urocultivo:
  - ≥105 UFC/mL (unidades formadoras de colonias) en 2 muestras de orina, separada por más de 24 h, en mujeres o en 1 muestra en hombres.
  - ≥105 UFC/mL en muestras de pacientes con cateterización crónica de la vía urinaria.
  - ≥102 UFC/mL en muestras de pacientes con cateterización intermitente de la vía urinaria (sonda vesical transitoria).
- Urosepsis: disfunción orgánica que causa riesgo vital debido a una infección del tracto urinario.
- Piuria: presencia de 10 leucocitos por campo a gran aumento en el sedimento de orina centrifugada o por 3 mm de orina no centrifugada.

Finalmente, otra definición importante a tener en cuenta es que la presencia de leucocituria no es sinónimo de infección urinaria, ya que esta puede presentarse en otras situaciones asociadas a inflamación del parénquima renal como las glomerulopatías, las nefritis tubulointersticiales no infecciosas, el rechazo agudo de un injerto renal, urolitiasis e incluso en procesos inflamatorios cercanos pero ajenos al tracto urinario, como la apendicitis aguda o las infecciones vulvovaginales.

Causas

La invasión del aparato urinario sano está restringida a un grupo de microorganismos, conocidos como uropatógenos, que son capaces de sobrepasar, soslayar o minimizar los mecanismos de defensa del huésped. Entre los gérmenes más frecuentes están:

- Bacterias: **Escherichia coli** causa el 80 % de las infecciones, **Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus agalactiae** y **Enterococcus** son responsables de la gran mayoría de los episodios restantes. Los uropatógenos, en la gran mayoría de las veces, vienen de la propia microbiota intestinal. En la infección nosocomial se encuentran las mismas bacterias que en el entorno comunitario,

pero con prevalencias diferentes y generalmente tasas de resistencias antibióticas más elevadas. La infección por pseudomonas se encuentra favorecida por cualquier anomalía anatómica o funcional del tracto urinario.

- Hongos: mucho más infrecuentes, aunque son causa de infecciones en pacientes inmunodeprimidos e ingresados en unidades de cuidados intensivos. **Candida albicans** es el uropatógeno más prevalente de este grupo, seguido por otras especies de cándida.
- Virus: excepcionales como causa de patología urológica. Sin embargo existen dos virus (adenovirus y poliomavirus BK) que pueden producir cistitis hemorrágica grave en pacientes trasplantados de médula ósea.

Patogenia

Que se produzca una infección depende del equilibrio entre el estado del huésped y de la virulencia del uropatógeno, de forma que solo algunos microorganismos en momentos determinados pueden producir infección en la orina.

Se distinguen tres posibles vías de infección:

- Ascendente: la más frecuente, a expensas de la flora intestinal habitual.
- Hematógena: poco frecuente, generalmente se produce por diseminación de un foco primario en otra localización y puede deberse a Staphylococcus aureus y las spp. de Candida o Mycobacterium tuberculosis.
- Linfática: muy rara.

Diagnóstico

Se basa en las manifestaciones clínicas y exámenes complementarios.

Cuadro clínico

La forma clínica de presentación depende fundamentalmente de la localización:

- Infección del tracto urinario alta (pielonefritis aguda): cursa con fiebres elevada, escalofríos, dolor en región lumbar uni o bilateral, náuseas, vómitos, cefalea, orinas turbias. Al examen físico podemos encontrar los puntos pielorenoureterales dolorosos a la palpación al igual que la maniobra puño percusión.
- Infección del tracto urinario baja (cistitis aguda): cursa con disuria, polaquiuria, ardor al orinar, tenesmo, en ocasiones hematuria terminal y dolor suprapúbico.

Exámenes complementarios

Se debe indicar:

- Leucograma: se puede encontrar una leucocitosis a predominio de polimorfonucleares en la pielonefritis.
- Eritrosedimentación: puede encontrarse elevada en la pielonefritis.
- Análisis de la orina: mediante tiras reactivas, las cuales aportan información acerca del pH, presencia de proteínas urobilinógeno y glucosa y evidencia indirecta sobre la presencia de bacterias (nitritos) y leucocituria (**esterasa leucocitaria**).
- Sedimento de la orina centrifugada: para visualizar bacterias, eritrocitos (hematuria 3 o más por campo) y leucocitos (leucocituria y piuria, 10 o más leucocitos por campo)
- Urocultivo con antibiograma: establece el diagnóstico definitivo. Está indicado en todos los casos de infección del tracto urinario, excepto en los casos de primer episodio de cistitis no complicada en las mujeres premenopáusicas, donde se considera suficiente para el diagnóstico la presencia de **esterasa leucocitaria** o nitritos en una tira reactiva, para iniciar tratamiento empírico de pauta corta (3 días).
- Clásicamente el crecimiento de más de 105 UFC/mL (unidades formadoras de colonia) se considera significativo, aunque ante determinadas circunstancias recuentos menores pueden ser suficientes:
  - ≥103 UFC/mL de uropatógenos en muestra de orina de la mitad de la micción en mujeres sintomáticas.
  - ≥104 UFC/mL de uropatógenos en muestra de orina de la mitad de la micción en

pielonefritis aguda o en muestra de orina de la mitad de la micción en hombres.
- ≥102 UFC/Ml de uropatógenos en muestras de cateterismo, cualquier recuento de uropatógeno en muestra obtenida por punción suprapúbica.

Los estudios imagenológicos (ecografía y urotomografía axial computarizada) están indicados en las infecciones complicadas y en las no complicadas recurrentes para descartar complicaciones derivadas de la infección y la presencia de anomalías anatómicas y funcionales predisponentes (litiasis, tumores, etc.):
- Exudado uretral: para descartar gérmenes responsables de uretritis específicas.
- Exudado vaginal: las infecciones ginecológicas pueden facilitar el desarrollo de la infección del tracto urinario.
- Otros métodos:
  - La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) promete un diagnóstico molecular rápido de forma directa en tiempo real, para la identificación de patógenos en muestras de orina.
  - Espectrometría de masa.

Tratamiento

Las infecciones urinarias no complicadas resultan de fácil solución, si el germen causante es sensible al antimicrobiano seleccionado. El conocimiento de los patrones de sensibilidad de las bacterias más frecuentes, que causan infecciones urinarias en el ámbito local, es importante para seleccionar una terapia empírica apropiada y coherente.

El tratamiento antimicrobiano está justificado contra cualquier infección del tracto urinario. La selección del fármaco, su dosis, vía de administración y duración, dependerá del sitio de la infección y de la presencia o ausencia de complicaciones.

Son necesarias medidas generales que incluyen la ingesta de abundante líquido, lo cual favorece la diuresis amplia con la consiguiente dilución de la orina y arrastre de bacterias, además disminuye la tonicidad medular lo que mejora la respuesta inmune en esa zona; evitar la retención prolongada de orina en la vejiga; tratar la constipación y el aseo perineal después de defecar; evitar el aseo excesivo de la región vulvovaginal, lo cual afecta la flora normal y favorece la colonización por gérmenes patógenos, además realizar el aseo adecuadamente, de delante hacia atrás. Un fenómeno similar ocurre tras el uso prolongado de antimicrobianos por lo cual se debe evitar su uso indiscriminado; de hecho, el periodo de mayor riesgo de infecciones urinarias es justamente tras el uso de antimicrobianos; otras medidas son vaciar la vejiga después de las relaciones sexuales y evitar el uso de diafragma como método anticonceptivo.

Infección del tracto urinario recurrente. Profilaxis

Además de las medidas anteriormente mencionadas se debe evitar el coito contra natura, uso de desodorantes íntimos, duchas vaginales, ropa interior o bañador húmedo durante tiempo prolongado. Se recomienda el uso correcto de la almohadilla sanitaria durante la menstruación. Los estrógenos vaginales en las mujeres posmenopáusicas constituyen otra medida a tener en cuenta para evitar la recurrencia. En casos seleccionados con infecciones recurrentes, a pesar de la aplicación continua de estas medidas, puede ser necesario la profilaxis nocturna o poscoital con dosis bajas de antimicrobianos, después de la curación del cuadro clínico agudo. Para este fin se suelen utilizar:
- Nitrofurantoína 50-100 mg poscoital o a diario por 3-6 meses.
- Fosfomicina 3 g poscoital o c/10 días.
- Trimetopim/sulfametoxazol 40/200 mg 1 vez al día o 3 veces a la semana por periodos de 3-6 meses.

La cistitis aguda se suele tratar con ciclos de 3 días de un antimicrobiano seleccionado empíricamente, según el cuadro clínico y epidemiológico de cada región; en general se utiliza el cotrimoxazol,

las quinolonas o las cefalosporinas de primera generación, puede ser útil la amoxacilina asociada a un inhibidor de betalactamasa en embarazadas. La nitrofurantoína y fosfomicina parecen más seguras (primera elección en la actualidad).

La pielonefritis aguda no complicada requiere tratamiento por 10-14 días, se debe hacer un urocultivo previo al inicio del tratamiento empírico y, además, hemocultivo si se decide ingresar el paciente. El tratamiento debe comenzar por vía parenteral los primeros días y luego puede continuarse por vía oral; algunos pacientes toleran la vía oral desde el inicio. Si la evolución inicial no es favorable, el resultado del antibiograma puede guiar la selección de un nuevo antimicrobiano.

El tratamiento de la infección urinaria complicada varía en dependencia de cada situación. En general, incluye la hospitalización del enfermo; la realización de urocultivo previo al inicio de tratamiento antimicrobiano; selección empírica del antimicrobiano, teniendo en cuanta la gravedad del cuadro clínico, la función renal, las enfermedades y tratamientos concomitantes, el mapa microbiológico de la institución y si se trata de una infección nosocomial o de inicio en la comunidad y el uso previo de antimicrobianos.

A continuación, se mencionan algunos esquemas de tratamiento:

- Cistitis aguda:
  - Nitrofurantoina; 100 mg 2 veces al día por 3 días en mujeres y por 7 días en hombres.
  - Fosfomicina: 3 g en dosis única en mujeres y de 1-3 dosis de 3 g c/48 h en hombres.
  - Cotrimoxazol: 960 mg c/12 h por 3 días.
  - Otras opciones: cefuroxima, cefalexina, cefixima por 3 días.
- Infección del tracto urinario no complicada:
  - Ciprofloxacino: 500 mg c/12 h.
  - Cefixima: 400 mg 1 vez al día.
  - Levofloxacino: 750 mg una vez al día.
  - Cotrimoxazol: 960 mg 2 veces al día.
- Si existe intolerancia a la vía oral:
  - Ceftriaxona: 1-2 g vía endovenosa en 24 h.
  - Ciprofloxacino: 400 mg vía endovenosa c/12 h.
  - Gentamicina: 5 mg/kg/día.
- Otras opciones:
  - Cefepime: 2 g vía endovenosa c/12 h.
  - Amikacina: 15 mg/kg/día.
- Infección del tracto urinario complicada:
  - Cefotaxima: 2 g c/8 h.
  - Cefepime: 1-2 g c/12 h.
  - Piperazilina-tazobactan: 4,5 g c/6-8 h.
- Otras opciones:
  - Meropenen.
  - Imipenen.

Bibliografía

Alan Wein, G. P., Kavoussi, L., Novick, A., Partin, A. Campbell-Wash (2015). Urología, 10.ed. Editorial Médica Panamericana. Recuperado de: https://www.amazon.com/-/es/Kavoussi-Andrew-Novick-Partin-Peters/dp/6079356619

Europan Association of Urology. (2019) Guidelines. 11th ed. Recuperado de: https://issuu.com/uroweb/docs/european_urology_today_jan-march_20_7c1a8a-fff09680

Foxman B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. The American journal of medicine, 113 Suppl 1A, 5S–13S. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01054-9

Johnson, J. R., Russo, T. A. (2018). Acute Pyelonephritis in Adults. New Engl J Medi, 378(12), 1162. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMc1801800

Jorge, P., et al. (2016). Nefrología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: http://www.bvs-cuba.sld.cu/libro/nefrologia/

Medina, M., Castillo-Pino, E. (2019). An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. Therap Adv Urol, 11, 1756287219832172. Recuperado de: https://doi.org/10.1177/1756287219832172

Molero J. M., Gómez, M. Tratamiento antibiótico empírico de las principales infecciones comunitarias atendidas por el médico de familia. Am Mach Foundry (AMF) 2017, 13(7):383-393.

Ortega Martell, J. A., Naber, K. G., Milhem Haddad, J., Tirán Saucedo, J., y Domínguez Burgos, J. A. (2019). Prevention of recurrent urinary tract infections: bridging the gap between clinical practice and guidelines in Latin America. Ther Adv Urol, 11, 1756287218824089. Recuperado de: https://doi.org/10.1177/1756287218824089

Wise, G. J., y Schlegel, P. N. (2015). Sterile pyuria. New Engl J Med, 372(11), 1048–1054. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMra1410052

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 25

Lesión renal aguda

Luis Amado Quintana López

La lesión renal aguda (LRA) se define por un rápido incremento en la creatinina sérica, el descenso del gasto urinario o ambos. Ocurre en aproximadamente el 10-15 % de los ingresos hospitalarios; puede llegar a más del 50 % en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La oliguria se reconoce cuando existe una diuresis inferior a los 20 mL/h o aproximadamente 400 mL/día y tiene lugar en cerca de la mitad de los pacientes.

El daño o disfunción renal puede ocurrir durante un periodo de tiempo mayor o continuar como enfermedad renal aguda o crónica. Los biomarcadores de estrés o lesión renal constituyen nuevas herramientas para la valoración de riesgo y posiblemente pudieran guiar la terapéutica. La lesión renal aguda no es una entidad única; es más bien una colección de diversos síndromes como sepsis, síndrome cardiorrenal y obstrucción del tracto urinario. El enfoque de un paciente con lesión renal aguda depende del contexto clínico y puede incluso variar por la disponibilidad de recursos.

Aunque la efectividad de diversos tratamientos ampliamente utilizados es aun controversial, la evidencia de múltiples intervenciones, especialmente cuando se usan en conjunto, se ha incrementado en esta última década.

Clasificación

En la 2.da Conferencia de Consenso de Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) se implementó el Sistema RIFLE (por sus siglas en inglés) (tabla 25.1).

Tabla 25.1. Sistema RIFLE

Estadio/criterio	Incremento de Cr	Descenso del FG teórico	Diuresis
R (risk)*	Cr · 1,5	>25 %	<0,5 mL/kg/h durante 6 h
I (injury)*	Cr · 2	>50 %	<0,5 mL/kg/h durante 12 h
F (failure)*	Cr · 3, o bien Cr ≥4 mg/dL con aumento ≥0,5 mg/dL	>75 %	<0,3 mL/kg/h durante 24 h
L (loss)*	IRA persistente = pérdida de función renal >1 mes	-	-
E (end-stage)*	Enfermedad renal terminal Diálisis >3 meses	-	-

* risk: riesgo, injury: lesión, failure: fallo, loss: pérdida, end-stage: etapa final (se mantienen los términos correspondientes a las siglas de esta clasificación internacional).

Interpretación: Cr = 1 mg/dL equivale a 88,4 µmol/L.

Leyenda: Cr: creatinina sérica, FG: filtrado glomerular, IRA: insuficiencia renal aguda.

En dependencia de la etiología y sustrato fisiopatológico se puede dividir la lesión renal aguda en:
- Prerrenal.
- Parenquimatosa o intrínseca.
- Posrenal.

Otras clasificaciones que se han empleado son la Acute Kidney Injury Network (AKIN). No obstante, recientemente se aplica más la clasificación Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (tabla 25.2).

Tabla 25.2. Clasificación KDIGO según el estado actual de la lesión renal aguda

Estadio/criterio	Incremento de creatinina sérica
Estadio 1	≥1 · 5 veces su nivel basal o aumento ≥0 · 3 mg/dL dentro de un periodo de 48 h o volumen urinario <0 · 5 mL/kg por 6-12 h
Estadio 2	Creatinina ≥2 · 05 veces su nivel basal o aumento <0 · 5 mL/kg por ≥12 h
Estadio 3	Creatinina ≥3 · 05 veces su nivel basal o aumento ≥4 · 0 mg/dL o diálisis aguda, o volumen urinario <0 · 3 mL/kg por ≥24 h

Fisiopatología

La fisiopatología de este síndrome está en relación con la causa que lo desencadena. Se clasifica en:
- Lesión renal aguda prerrenal: se produce como respuesta fisiológica apropiada ante una reducción de la presión de perfusión. Cualquier trastorno que comporte una hipovolemia verdadera y una reducción en el volumen arterial efectivo, como sucede en situaciones de bajo gasto cardiaco, vasodilatación sistémica o vasoconstricción intrarrenal, desencadenan la lesión renal aguda prerrenal. En estas situaciones asociadas a reducción de la presión arterial media se pone en marcha mecanismos neurohumorales que implican barorreceptores, activación del sistema simpático, renina-angiotensina y vasopresina. El riñón responde a los cambios en la presión de perfusión mediante la autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtrado glomerular, gracias a la modulación de las resistencias preglomerulares y posglomerulares. No obstante, estos mecanismos, cuando la presión de perfusión renal cae por debajo del límite de la autorregulación, la activación de vasoconstrictores endógenos (incluida la angiotensina II) tiene como efecto neto una vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que conduce a la lesión renal aguda prerrenal.
- Lesión renal aguda parenquimatosa o intrínseca: diversas enfermedades del parénquima renal pueden manifestarse en la clínica como lesión renal aguda intrínseca, aunque la causa más frecuente (75-80 %) es la necrosis tubular aguda, isquémica o tóxica. Los mecanismos de producción de la lesión renal aguda están en relación con dos alteraciones principalmente, la hipoxia y la depleción de adenosintrifosfato (ATP), de las que devienen la aparición de lesión endotelial-vascular y tubular. La liberación de sustancias vasoactivas y el incremento de sodio intratubular provocan vasoconstricción, reduciendo la tasa de filtrado glomerular. La lesión del epitelio tubular, con necrosis y apoptosis frecuente, y desprendimiento de las células tubulares de la membrana basal, conducen a obstrucción de la luz tubular más distal por cilindros. Otro de los componentes de la lesión renal aguda parenquimatosa, en el curso de la necrosis tubular aguda, es la retrodifusión del filtrado glomerular desde la luz tubular a los vasos por la pérdida de la barrera epitelial y, en la reperfusión, inflamación y lesión de estrés oxidativo mediado por la infiltración de leucocitos.

- Lesión renal aguda posrenal: la interrupción del flujo de la orina desde los cálices renales hasta la uretra es la causa de esta lesión renal aguda. En las fases iniciales de la obstrucción se mantiene la tasa de filtrado glomerular, lo que provoca un incremento de la presión intraluminal en la parte proximal de la obstrucción y sobreviene una dilatación de la vía urinaria que alcanza los cálices renales, con lo que la filtración acaba por cesar. La obstrucción urinaria contribuye al desarrollo de vasoconstricción renal, lo que reduce aún más la tasa de filtrado glomerular.

Causas

Se citan las causas siguientes:

- Lesión renal prerrenal (50-80 %).
- Hipovolemia real: hemorragia, pérdidas digestivas (diarrea y vómitos), pérdidas cutáneas (quemaduras e hipersudoración), presencia de "tercer espacio" (peritonitis, pancreatitis, respuesta inflamatoria sistémica y quemaduras) y diuresis excesiva.
- Hipovolemia efectiva: insuficiencia cardiaca congestiva (miocardiopatías, valvulopatías, taponamiento cardiaco y tromboembolismo pulmonar), cirrosis hepática, síndrome hepatorrenal, hipoproteinemia grave, síndrome nefrótico, anemia y tirotoxicosis.
- Oclusión arterial: trombosis de la arteria renal bilateral o unilateral en monorrenos, aneurisma de la arteria renal o aorta.

Lesión renal parenquimatosa (10-30 %)

Según la zona afectada puede ser de origen:

- Glomerular: glomerulonefritis rápidamente progresiva (granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, poliarteritis nodosa y otras glomerulonefritis autoinmunes), mediadas por inmunocomplejos (endocarditis, lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia y glomerulonefritis posinfecciosa), otras (nefropatía IgA [púrpura de Henoch-Schönleich], síndrome hemolítico-urémico/púrpura trombótica trombocitopénica y preeclampsia).
- Tubular: necrosis tubular aguda (shock, hipotensión, lesión renal aguda prerrenal prolongada, rabdomiolisis y hemólisis), fármacos (aminoglucósidos, β-lactámicos, anfotericina B, foscarnet, contrastes radiológicos, ciclosporina, tacrolimus, metales pesados, metotrexato y cisplatino), precipitación intrarrenal (hipercalcemia, urato, sulfamidas, aciclovir y proteínas del mieloma).
- Tubulointersticial: nefritis intersticial alérgica, necrosis papilar, pielonefritis e intoxicación por metales pesados.
- Vascular: enfermedad ateroembólica, vasculitis, hipertensión maligna, microangiopatía trombótica y esclerodermia.

Lesión renal posrenal (10 %)

Obstrucción en las vías urinarias al nivel:

- Vesical:
  - Origen mecánico: cáncer vesical, estenosis y válvulas uretrales.
  - Origen neurógeno: anticolinérgicos, globo vesical, lesiones de primera o segunda motoneurona.
  - Prostático: hipertrofia, prostatitis y cáncer.
- Ureteral:
  - Intrínseca: cálculos, coágulos, edema y tumores uroteliales.
  - Extrínseca: tumores abdominales o pélvicos, fibrosis retroperitoneal y traumatismos ureterales durante la cirugía.
  - Papilar: necrosis papilar con obstrucción y nefrolitiasis.

Diagnóstico

Se realiza basado en los hallazgos del cuadro clínico y los complementarios.

Cuadro clínico

La sintomatología depende de la causa, del tiempo de instauración y del grado de lesión renal. Se realiza una anamnesis detallada donde se muestre marcado interés por los antecedentes de enfermedades como hipertensión arterial, diabetes

mellitus o enfermedad renal crónica, así como la medicación habitual del paciente. Igualmente se pregunta por vómitos, diarreas o cualquier dato que oriente una posible causa prerrenal. Se buscan datos de una causa posrenal que se traduzca en alteraciones del patrón de diuresis y alteraciones de la micción. Se debe indagar por entidades sistémicas que pudieran desarrollar una lesión renal aguda parenquimatosa.

Los síntomas propios de la lesión renal aguda son los de sus complicaciones (síndrome urémico, trastornos hidroelectrolíticos e hipervolemia). Los síntomas de uremia grave incluyen letargia, astenia, anorexia, vómitos, respiración acidótica (Kussmaul) y convulsiones. Es importante la determinación del volumen urinario, ya que esto permite clasificar la lesión renal aguda en oligúrica (menos de 400 mL/día) o no oligúrica.

Examen físico

Se debe precisar tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, turgencia de la piel, estado de las mucosas y a descartar la obstrucción del tracto urinario (tacto rectal, palpación abdominal y valorar sondaje vesical ante la ausencia de diuresis espontánea). Asimismo, se buscan signos de enfermedad sistémica que pudieran provocar lesión renal (reacción urticarial, exantema en "alas de mariposa", petequias, pulso paradójico, cianosis, inflamación articular, etc.).

Exámenes complementarios

Los complementarios esenciales en el curso de una lesión renal aguda son:

- Urea y creatinina.
- Glucemia.
- Ionograma (sangre y orina).
- Proteinograma.
- Creatincinasa (CK).
- Aspartatoaminotransferasa (AST).
- Filtrado glomerular (FG).
- Hemograma completo.
- Orina completa con sedimento.
- Hemogasometría arterial.
- Electrocardiograma.
- Radiografía simple de abdomen.
- Radiografía de tórax posteroanterior y lateral.
- Ecografía abdominal.
- Biomarcadores (cistatina C, gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo, N-GAL), Kidney Injury Molecule (KIM-1), interleucina 18 (IL-18).

Se puede observar hiponatremia que puede corresponder a un estado de hiperhidratación (hiponatremia dilucional). Es frecuente la hipocalcemia, mientras que una elevación de la creatincinasa orienta a una rabdomiolisis como causa de la lesión renal aguda. El hemograma pudiera demostrar una anemia normocítica normocrómica, que correspondería a una insuficiencia renal crónica. La existencia de una leucocitosis neutrofílica sugeriría una infección sistémica. La hemogasometría arterial puede mostrar discreto descenso del pH y en el electrocardiograma la presencia de ondas T altas y picudas, acortamiento del segmento QT y prolongación del PR supondrían trastornos hidroelectrolíticos (hiperpotasemia). En la ecografía abdominal se valora la existencia de litiasis renal, la ecoestructura renal y el estado del sistema excretor urinario. En la actualidad se muestra gran interés en los biomarcadores de lesión renal, aunque continúan en estudio para su validación en el diagnóstico de lesión renal aguda.

Diagnóstico diferencial

El estudio de la orina y del plasma es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la lesión renal aguda prerrenal e intrínseca. Los elementos diferenciales se exponen en la tabla 25.3.

Tabla 25.3. Parámetros urinarios en el diagnóstico diferencial de la lesión renal aguda

Determinación analítica	LRA prerrenal	LRA intrínseca
Densidad	>1,020	<10/1
Cociente Urea/Crp	>15/1	<1,010

Tabla 25.3. (cont.)

Determinación analítica	LRA prerrenal	LRA intrínseca
Osmolaridad urinaria (mOsm/L)	>500	<400
Nao (mEq/L)	<20	>40
Cro/Crp	>40	<20
FeNa	<1 %	>1 %
Sedimento de orina	Cilindros hialinos	Cilindros pardos, restos celulares hialinogranulosos

Interpretación: Urea = urea plasmática/2,14; FeNa = (Nao • Crp/Nap • Cro) • 100.

Leyenda: Cro: creatinina en orina, Crp: creatinina plasmática, FeNa: fracción de excreción de sodio, Nao: sodio en orina, Nap: sodio plasmático, LRA: lesión renal aguda.

Complicaciones

La lesión renal aguda comporta la incapacidad renal de eliminar sodio, potasio y agua. También resulta imposible mantener la homeostasis de cationes divalentes y el equilibrio ácido-básico, así como la eliminación de los productos de desechos del metabolismo. A continuación, se relacionan las complicaciones devenidas de estas alteraciones:

- Hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-básico:
  - Hiperpotasemia.
  - Hiponatremia.
  - Hiperfosforemia.
  - Hipercalcemia.
  - Hipermagnesemia.
  - Acidosis metabólica.
  - Clínica de uremia.
- Cardiovasculares:
  - Hipertensión arterial.
  - Edema agudo del pulmón.
  - Pericarditis urémica.
  - Taponamiento cardiaco.
- Hematológicas e inmunológicas:
  - Anemia.
  - Trombocitopenia.
  - Diátesis hemorrágica urémica.
  - Inmunodepresión.
- Gastrointestinales:
  - Anorexia.
  - Náuseas.
  - Vómitos.
  - Íleo paralítico.
  - Hiperamilasemia.
  - Colitis urémica.
- Neurológicas:
  - Alteraciones de conciencia (letargia, confusión, estupor, coma, psicosis y agitación).
  - Asterixis.
  - Mioclonías.
  - Hiperreflexia.
  - Síndrome de piernas inquietas.
  - Convulsiones.

Pronóstico

La mortalidad de los pacientes con lesión renal aguda sigue siendo elevada, particularmente los enfermos críticos. En la actualidad el 50 % de los afectados por este síndrome fallecen, aunque en casos asociados a sepsis el valor se eleva hasta 90 %.

Tratamiento

Todos los pacientes con una lesión renal aguda requieren de ingreso hospitalario. Si se trata de una lesión renal aguda prerrenal o posrenal el ingreso procede en sala de observaciones, mientras que en el caso de ser parenquimatosa se interna en sala de nefrología.

Las medidas generales son:

- Dieta con alto contenido de carbohidratos, con restricción de proteínas (30 g/día).
- Monitorización de la tensión arterial, así como de la frecuencia y el ritmo cardiacos.
- Vigilancia de signos de hipervolemia: ingurgitación yugular a la inspección, ritmo de galope o crepitantes basales a la auscultación cardiopulmonar.
- Canalización de una vía venosa periférica.
- De ser necesario, monitorizar la presión venosa central (PVC). Se ajusta el aporte de líquidos para obtener una presión venosa central entre +3 y +8 cm H_2O.
- Sondaje vesical, con medición de diuresis horaria.
- Corrección de las alteraciones electrolíticas: puede aparecer hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia o hipocalcemia; esta solo se trata si es sintomática.
- Corrección de la acidosis metabólica: se trata cuando el pH es inferior a 7,20. El déficit de bicarbonato se calcula mediante la fórmula siguiente: Déficit de CO_3H^- = 0,3 · kg de peso · exceso de bases. De esta, se administra la mitad (50 %) en 30 min y se realiza una nueva valoración gasométrica 60 min después de finalizar la perfusión. Si el pH sigue siendo inferior a 7,20, se realiza un nuevo cálculo y la consiguiente reposición, teniendo en cuenta que siempre se administra el 50 % del déficit calculado.
- Prevención de la hemorragia digestiva: omeprazol (cápsula 20 mg) en dosis de 20 mg/24 h o pantoprazol (vial 40 mg) en dosis de 40 mg/24 h por vía intravenosa.

Tratamiento etiológico

Este consiste en:

a. Reposición de volumen:
   - En caso de lesión renal aguda prerrenal:
     - Cloruro de sodio 0,9 % (frasco 500 mL): administrar de 500-1000 mL/h en las primeras 2 h por vía intravenosa. Continuar a un ritmo no menor de 3000 mL/día por vía intravenosa. Este ritmo de infusión puede estar modificado por la función cardiovascular y la presión venosa central del paciente.
   - Transfusión de glóbulos rojos:
     - Se evalúa su necesidad en dependencia del hematocrito basal y las concentraciones de potasio sérico. De constatarse hiperpotasemia moderada o grave, la transfusión se administra en el curso del tratamiento dialítico.

b. Insuficiencia cardiaca:
   - El tratamiento se debe dirigir a disminuir el retorno venoso y a aumentar el flujo sanguíneo anterógrado.
   - Nitroglicerina (ámpula 5 mg/5 mL) dosis inicial: 20 µg/min administrado por vía intravenosa, se incrementa de 10 en 10 µg hasta lograr el descenso de las cifras de tensión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg.
   - Furosemida (ámpula 20 mg/mL) dosis inicial: 40 mg por vía intravenosa. Se puede prescribir en dosis de 20 mg/6 h por la misma vía y puede modificarse para conseguir una diuresis de 100 mL/h. Además de su efecto diurético, mejora la situación hemodinámica por vasodilatación periférica.
   - Dopamina (ámpula 200 mg/10 mL) dosis inicial: 3 µg/kg/min hasta un máximo de 20 µg/kg/min por vía intravenosa. Se procura obtener una diuresis superior a los 35 mL/h.
   - Dobutamina (bulbo liofilizado 250 mg) dosis inicial: 5 µg/kg/min hasta una dosis máxima de 20 µg/kg/min por vía intravenosa, indicada cuando persista edema agudo pulmonar, en ausencia de hipotensión grave y se mantenga la inestabilidad hemodinámica a pesar del uso de dopamina a dosis máxima.
   - Neseritide dosis inicial: 0,5 µg/kg administrado por vía intravenosa. Continuar con perfusión intravenosa continua en dosis de 0,015 µg/kg/min.
   - Hay que tener en cuenta que la dosis de digoxina se debe modificar en atención

al aclaramiento de creatinina, y el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II) pueden ser causa de descenso del filtrado glomerular en pacientes con un único riñón o estenosis de la arteria renal.

c. Síndrome hepatorrenal: el tratamiento de urgencia del síndrome hepatorrenal se basa en:
   - Disminuir la ingesta de sodio y agua en la dieta.
   - Administrar fármacos antialdosterónicos: espironolactona (tableta 25 mg) dosis 100-400 mg/día por vía oral c/6 h. No se debe administrar si hay hiperpotasemia.
   - Se suspende la administración de diuréticos de asa.
   - Terlipresina (ámpula y vial 1 mg) dosis 1 mg/4 h administrar por vía intravenosa en bolo durante 14 días. Se precisa de monitorización constante de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca.
   - Albúmina humana 20 % (frascos de 50 mL) dosis 10 g c/6-8 h, por vía intravenosa por 14 días.
   - Trasplante hepático: es el tratamiento de elección.

d. Síndrome nefrótico:
   - Se trata la enfermedad primaria causante del síndrome nefrótico y el tratamiento de urgencia se basa en forzar la diuresis:
     - Furosemida (ámpula 20 mg/mL) dosis de 20 mg c/6 h por vía intravenosa, y puede incrementarse hasta 250 mg/día.
     - Clortalidona (tableta 25 mg) dosis que puede ir desde 50 mg c/48 h a 100 mg/día, de conjunto con la furosemida.
     - De no obtenerse un resultado favorable se añade diuréticos ahorradores de potasio: espironolactona (tableta 25 mg) dosis 25-100 mg/día por vía oral. Siempre se debe descartar la existencia de hiperpotasemia.

Tratamiento específico

Se recomienda lo siguiente:

a. En el caso de la lesión renal aguda parenquimatosa:
   – Administrar cloruro de sodio 0,9 % en función de las pérdidas cuantificadas diarias más 500 mL de pérdidas insensibles y se forzará la diuresis mediante el uso de diuréticos:
     - Furosemida (ámpula 20 mg) dosis 20-40 mg c/6 h por vía intravenosa.
     - Se pueden utilizar otros diuréticos, especialmente clortalidona (tableta 25 mg) dosis 25-100 mg/día por vía oral o manitol 20 % (frasco de 250 mL) dosis 80 mL c/6 h por vía intravenosa, este último en función de la evolución clínica y analítica. Deben evitarse los ahorradores de potasio en caso de hiperpotasemia.
   – Diálisis: se someten los pacientes en los que se evidencia hipervolemia a pesar de tratamiento diurético intensivo; además, trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base persistentes y severos o síntomas urémicos. La ultrafiltración está indicada en los casos en los que sea interés solamente la depleción de líquidos.

b. En pacientes con lesión renal aguda posrenal:
   – El tratamiento se dirige a la causa de la obstrucción. En ocasiones se requiere una resolución temporal mediante nefrostomía percutánea, un catéter "doble J" en caso de hidronefrosis, sondaje vesical o suprapúbico hasta instaurar el tratamiento definitivo.

Tratamiento de las complicaciones

Se abordan esencialmente las complicaciones más frecuentes:

- Hiperpotasemia:
  - Prevenir arritmias cardiacas secundarias.
  - Gluconato de calcio 10 % (ámpula 1 g/10 mL) 1 g por vía intravenosa.
  - Inducir la entrada del potasio al espacio intracelular.

  - Insulina simple U 100 (bulbo 10 mL), 10 U diluidas en un ámpula de dextrosa 50 % vía intravenosa.
  - Nebulizaciones c/2 h, salbutamol 1 mL diluido en agua estéril 3 mL.
  - Sulfato de magnesio 10 % (ámpula 1 g en 10 mL), 2 g por vía intravenosa.
  - Reducir el potasio total.
  - Resinas de intercambio iónico (resincalcio o resinsodio).
  - Diálisis.
- Acidosis metabólica: no es necesaria la corrección con bicarbonato de sodio, si no se reconoce disminución del bicarbonato sérico por debajo de 15 mEq/L o pH por debajo de 7,20. La pauta de corrección se describió previamente.
- Nutrición: se procede a la restricción de proteínas a menos de 0,8 g/kg de peso en pacientes no hipercatabólicos y a menos de 1,4 g/kg de peso en pacientes hipercatabólicos. El aporte diario de calorías debe estar entre 25-30 kcal/kg de peso.
- Anemia: el tratamiento consistirá en la administración de transfusión con glóbulos rojos, según los valores de hemoglobina y de agentes eritropoyéticos (eritropoyetina o darbopoyetina).
- Hemorragia:
  - Se transfunden glóbulos rojos en dependencia de la intensidad del sangrado, así como de los valores de hemoglobina.
  - Estrógenos conjugados, dosis 0,6 mg/kg/día por vía intravenosa por 5 días o 25 mg por vía oral, o 50-100 µg/día intradérmica c/3 días.
  - Intensificación del régimen de diálisis.
  - Eritropoyetina humana (bulbo 4000 U) 4000 U subcutánea.
  - Desmopresina (DDAVP) dosis 0,3 µg/kg (intravenoso, subcutáneo o nasal).
  - Crioprecipitados.
- Infecciones:
  - Se utilizan antibióticos, en dependencia del sitio de infección y de los microorganismos específicos.
  - Se evitan los fármacos con acción nefrotóxica.
  - No es recomendable el uso de tratamientos profilácticos.

Tratamiento sustitutivo renal

El tratamiento sustitutivo renal (TSR) tiene como objetivos el tratamiento de complicaciones como la hipervolemia, trastornos electrolíticos y la uremia de la lesión renal aguda, así como la suplantación de la función renal en espera de que se produzca la fase de recuperación (tabla 25.4).

Tabla 25.4. Indicaciones del tratamiento sustitutivo renal en la lesión renal aguda

Situación clínica	Definición
Oliguria	Diuresis <50 mL durante 12 h
Anuria	Diuresis 50 mL durante 12 h
Hipervolemia	Edema pulmonar que no responde a diuréticos o grave
Hiperpotasemia	Hiperpotasemia >6,5 mEq/L con cambios en el electrocardiograma y resistente a tratamiento médico
Acidosis metabólica grave	pH <7,1 resistente al tratamiento médico
Clínica atribuible a uremia	Encefalopatía, neuropatía/miopatía y pericarditis
Intoxicación por droga dializable	---

Las modalidades del tratamiento sustitutivo renal son:

- Hemodiálisis intermitente.
- Diálisis lenta de baja eficiencia.
- Diálisis peritoneal.
- Terapias continuas de depuración extrarrenal.

Bibliografía

Co, I., Gunnerson, K. (2019). Emergency Department Management of Acute Kidney Injury, Electrolyte Abnormalities, and Renal Replacement Therapy in the Critically Ill. Emerg Med Clin North Am, 37(3), 459–471. Recuperado de: https://www.em-consulte.com/article/1302199/article/emergency-department-management-of-acute-kidney-in https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.04.006

Gaibi, T., y Ghatak-Roy, A. (2019). Approach to Acute Kidney Injuries in the Emergency Department. Emergency Medicine Clinics of North America, (37), 661–677. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0733862719300707.pdf?locale=es_ES&searchIndex= Doi: 10.1016/j.emc.2019.07.006

Jacob, J., Dannenhoffer, J. y Rutter, A. (2020). Acute kidney injury. Prim Care: Clin Off Pract, (47), 571–84. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0095454320300622.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

Küllmar, M., Zarbock, A., Engelman, D. T., Chatterjee, S., y Wagner, N. M. (2020). Prevention of Acute Kidney Injury. Critical care clinics, 36(4), 691–704. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.07.002

Molitoris, B. (2020). Acute kidney injury. En: Goldman L y Schafer A, eds., Goldman-Cecil Medicine, 26th ed. Philadelphia: Elsevier, pp.748-53 Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323532662001120

Okusa, M. D., Portilla, D. (2020). Pathophysiology of acute kidney injury. En: Yu A, Chertow G, Luyckx, V., Marsden, P., Skorecki, K., Taal, M., eds., Brenner and Rector's the Kidney. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, pp. 906-39. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323532655000289

Parikh, C., Koyner, J. (2020). Biomarkers in Acute and Chronic Kidney Diseases. En: Yu A., Chertow, G., Luyckx, V., Marsden, P., Skorecki, K., y Taal, M., (eds). Brenner and Rector's the Kidney. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, pp.872-904. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323532655000277

Ronco, C., Bellomo, R. y Kellum, J. (2019). Acute kidney injury. Lancet, 394(10212), 1949–64. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22617274/

Safadi, S., Hommos, M., Enders, F., Lieske, J. Kashani, K. (2020). Risk factors for acute kidney injury in hospitalized none critically ill patients. Mayo Clinic Proceedings, (95), 459-67. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060836/

Weisbord, S., Palevsky, P. (2020). Prevention and management of acute kidney injury. En: Yu A., Chertow G., Luyckx, V., Marsden, P., Skorecki,K., Taal, M., eds. Brenner and Rector's The Kidney, 11th ed. Philadelphia: Elsevier,pp.940-77.

Capítulo 26

Enfermedad renal crónica

Anmel Sánchez González

La enfermedad renal crónica (ERC) es un término general que se emplea, independientemente de la causa, para expresar que existe un deterioro lento, progresivo e irreversible en la estructura, en la función renal o en ambas, con implicaciones para la salud.

Su definición requiere de la presencia persistente de filtrado glomerular estimado disminuido o lesión renal, en un periodo mayor de 3 meses.

Se estima que 850 millones de personas en el mundo padecen enfermedad renal crónica (más del 10 % de la población mundial). La misma provoca al menos 2,4 millones de muertes al año. La tasa de prevalencia en Cuba es de 0,92 personas afectadas por c/1000 hab.

Existen factores de riesgo que pueden incrementar la susceptibilidad de padecer enfermedad renal crónica (edad avanzada, historia familiar de enfermedad renal crónica, masa renal disminuida, bajo peso al nacer, raza negra y otras minorías étnicas, hipertensión arterial, diabetes **mellitus**, obesidad, nivel socioeconómico bajo) y otros inician directamente el daño renal (enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones urinarias, litiasis renal, obstrucción de las vías urinarias bajas, fármacos nefrotóxicos principalmente antinflamatorios no esteroideos, hipertensión arterial y diabetes **mellitus**). Su control puede evitar el inicio y favorecer la regresión de la enfermedad en fases iniciales, además de ralentizar su progresión cuando ya existe.

A su vez, la enfermedad renal crónica contribuye de forma independiente a los riesgos en el futuro de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca y mortalidad en general.

Causas

Las causas más comunes de enfermedad renal crónica son la nefropatía diabética, la hipertensión arterial y las glomerulonefritis. Juntas suman aproximadamente el 75 % de todos los casos en los adultos.

Las principales causas[1] de enfermedad renal crónica son:

- Nefropatía diabética.*
- Nefropatía hipertensiva.
- Enfermedades glomerulares:
  - Glomerulonefritis.
  - Amiloidosis.*
  - Enfermedad de cadenas ligeras.*
  - Lupus eritematoso sistémico.*
  - Granulomatosis de Wegener.*
- Enfermedad vascular:
  - Esclerodermia.*
  - Vasculitis.*
  - Insuficiencia renovascular.
  - Enfermedad renal ateroembólica.*
- Enfermedades tubulointersticiales:
  - Secundaria a analgésicos.
  - Por reflujo.
  - Por obstrucción (por ejemplo litiasis).
  - Mieloma múltiple.*
- Enfermedades quísticas:
  - Enfermedad renal poliquística autosómica dominante.
  - Enfermedad renal quística medular.

[1] Las causas marcadas con (*) hacen referencia a la enfermedad sistémica que afecta el riñón.

Patogenia y fisiopatología

La pérdida de nefronas se acompaña de una disminución progresiva de la función renal, lo que resulta en:

- Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico.
- Acumulación de solutos orgánicos que normalmente son excretados por el riñón.
- Alteraciones en la producción y metabolismo de ciertas hormonas, como la eritropoyetina y la vitamina D.

Varios mecanismos de compensación le permiten al paciente con enfermedad renal crónica estar totalmente asintomático, a pesar de haber perdido más del 70 % de la masa renal. Uno de los principales mecanismos de compensación es la hiperfiltración glomerular, consiste en que las nefronas no dañadas por la lesión inicial se vuelven hiperfuncionantes (por aumento de la presión hidrostática en los capilares glomerulares), lo que compensa de manera parcial la disminución del filtrado glomerular estimado de las nefronas que se han perdido. La hiperfiltración glomerular permite mantener un balance aceptable de los líquidos y electrólitos corporales hasta fases algo avanzadas de la enfermedad, pero lo hace a expensas de inducir una glomerulosclerosis (consecuencia también del aumento de la síntesis de citocinas con capacidad de inducir proliferación y fibrogénesis), que contribuye a aumentar el daño en las nefronas remanentes. Cuando el número de nefronas funcionantes alcanza un nivel crítico, los mecanismos de compensación se vuelven insuficientes y ocurren las alteraciones bioquímicas y clínicas típicas del síndrome urémico.

Diagnóstico

Se realiza basado en los hallazgos del cuadro clínico y los complementarios.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal crónica son:

- Manifestaciones cutáneas:
  - Color de la piel pálido terroso.
  - Prurito generalizado.
  - Escarcha urémica.
  - Equimosis y hematomas.
  - Necrosis cutáneas.
  - Lesiones de tipo ampolloso.
  - Uñas de Lindsay: desaparición de la lúnula.
- Manifestaciones pulmonares:
  - Edema pulmonar, cardiogénico o no (pulmón urémico).
  - Infecciones pulmonares.
  - Fibrosis y calcificaciones parenquimatosas.
  - Pleuritis.
  - Síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
- Manifestaciones cardiovasculares:
  - Cardiopatía isquémica.
  - Insuficiencia cardiaca congestiva.
  - Miocardiopatía urémica.
  - Trastornos del ritmo cardiaco.
  - Pericarditis urémica.
- Manifestaciones neurológicas:
  - Encefalopatía urémica.
  - Accidentes cerebrovasculares.
  - Neuropatía periférica.
  - Síndrome de las piernas inquietas.
  - Hipotensión postural.
  - Alteraciones de la sudoración.
- Manifestaciones digestivas:
  - Anorexia.
  - Náuseas y vómitos.
  - Aliento urémico.
  - Hemorragia digestiva.
  - Lesiones inflamatorias y ulcerativas.
  - Pancreatitis.
  - Diverticulosis.
- Manifestaciones hematológicas:
  - Anemia multifactorial (normocítica y normocrómica).
  - Hemorragias cutáneas.
  - Tendencia a desarrollar infecciones.
- Manifestaciones óseas:
  - Osteodistrofia renal.

  - Osteomalacia.
  - Osteosclerosis.
  - Osteoporosis.
  - Calcificaciones metastásicas.
- Manifestaciones endocrinas:
  - Disfunción sexual.
  - Galactorrea.
  - Hipotiroidismo relativo.
  - Seudodiabetes azoémica.
  - Hipoglucemia.
  - Hiperlipidemia.
- Alteraciones hidroelectrolíticas:
  - Hiperpotasemia.
  - Acidosis metabólica.

Exámenes complementarios

El cálculo del filtrado glomerular y la detección de lesión renal son imprescindibles para el diagnóstico de esta entidad.

Filtrado glomerular estimado

El valor de este filtrado es el mejor marcador de función renal y su estimación tiene en cuenta la edad del paciente, el sexo, la etnia y marcadores endógenos como la creatinina sérica o, últimamente, la cistatina C.

Los métodos de estimación del filtrado glomerular estimado (FGe) más estudiados han sido las ecuaciones de Cockcroft-Gault, la Modification on Diet in Renal Disease (MDRD) y la Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Se considera que esta última debe sustituir las fórmulas anteriores. El uso de la ecuación de Cockcroft-Gault, aunque se ha utilizado clásicamente en el ajuste de dosis de fármacos y ha sido referencia para la valoración de estados de hiperfiltración, se desaconseja en la actualidad.

El valor del filtrado glomerular estimado se considera disminuido y útil para el diagnóstico por debajo de 60 mL/min/1,73 m^2.

Lesión renal

La lesión renal se puede poner de manifiesto directamente (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o indirectamente (albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario y los estudios de imagen):

- Directamente:
  - Alteraciones histológicas: la indicación de biopsia forma parte del ámbito del especialista en nefrología.
- Indirectamente:
  - Albuminuria (excreción urinaria de albúmina): para considerar que una persona tiene albuminuria son necesarios dos valores elevados en tres muestras obtenidas durante un periodo de 3-6 meses. La albuminuria es un marcador importante e independiente de riesgo cardiovascular global (disfunción endotelial y remodelado arterial) y no únicamente de enfermedad renal. El cociente albúmina/creatinina en orina es un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de enfermedad renal crónica secundaria a diabetes **mellitus**, hipertensión arterial o enfermedad glomerular. La proteinuria incluye no solo la cuantificación de albúmina, sino también la de proteínas de bajo peso molecular, como proteínas de origen tubular o cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Existen enfermedades en las que se debe emplear el cociente proteínas/creatinina en orina: el síndrome nefrótico, la enfermedad intersticial y la nefrotoxicidad por antirretrovirales.
  - Alteraciones en el sedimento urinario: hematuria, leucocituria o ambas durante más de tres meses, una vez que se ha descartado la causa urológica o la infección de orina.
  - Hallazgos patológicos en los estudios de imagen: la ecografía renal permite, en primer lugar, descartar la presencia de patología obstructiva de la vía urinaria, pero también identificar anormalidades estructurales que indican la presencia de daño renal. Los quistes renales simples aislados no son un criterio por ellos mismos de daño renal.

Estadificación de la enfermedad renal crónica

La organización internacional Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) estableció en el año 2012 la nueva clasificación pronóstica de la enfermedad renal crónica, fundamentada en los nuevos estadios del filtrado glomerular estimado y la albuminuria.

En los estadios 1 y 2 de la enfermedad renal crónica, el nivel de filtrado glomerular estimado debe acompañarse de un indicador de lesión renal que implique riesgo de una reducción progresiva del filtrado glomerular (FG) (por ejemplo, albuminuria moderada en la nefropatía diabética o múltiples quistes en una ecografía en la enfermedad renal poliquística temprana). En la tabla 26.1 los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) mientras los números indican la frecuencia anual de seguimiento en consulta que se aconseja.

Tabla 26.1. Estadios de la enfermedad renal crónica

Pronóstico de la ERC, según FGe y albuminuria				**Categorías por albuminuria, descripción e intervalo**		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
Categorías por FGe Descripción y rango (mL/min/1,73 m^2)	G1	Normal o alto	>90	1 si ERC	1	2
	G2	Levemente disminuido	60-89	1 si ERC	1	2
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59	1	2	3
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44	2	3	3
	G4	Descenso grave	15-29	3	3	4 o más
	G5	Fallo renal	<15	4 o más	4 o más	4 o más

Interpretación:

- Bajo riesgo (ERC, si hay datos de lesión renal)
- Riesgo moderadamente aumentado
- Alto riesgo
- Muy alto riesgo

Leyenda: ERC: enfermedad renal crónica, FGe: filtrado glomerular estimado.

Fuente: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), 2012.

Progresión de la enfermedad renal crónica

La tasa de progresión renal normal es 0,7-1 mL/min/1,73 m^2 por año a partir de los 40 años. Algunos factores de riesgo aceleran dicha progresión (empeoran el daño renal y el deterioro de la función renal) como son proteinuria persistente, hipertensión arterial mal controlada, diabetes **mellitus** mal controlada, tabaquismo, dislipemia, anemia, enfermedad cardiovascular asociada y obesidad.

Se debe considerar que un paciente presenta progresión renal acelerada si tiene un descenso del filtrado glomerular estimado >5 mL/min/año o >10 mL/min en 5 años.

Criterios de derivación a nefrología

Los criterios son:

- Según filtrado glomerular:
  - Pacientes con filtrado glomerular estimado <30 mL/min/1,73 m^2, excepto los pacientes >80 años sin progresión renal.
  - Pacientes >80 años y con filtrado glomerular estimado <20 mL/min/1,73 m^2, si su situación general lo aconseja.
  - Los pacientes <70 años con filtrado glomerular estimado entre 30-45 mL/min/1,73 m^2 en caso de progresión de la albuminuria en dos controles consecutivos o cociente albúmina/creatinina en orina cercano a 300 mg/g.
- Según albuminuria:
  - Cociente albúmina/creatinina en orina >300 mg/g, equivalente a proteinuria >300 mg/24 h.
- Otros motivos:
  - Deterioro agudo en la función renal (caída del filtrado glomerular estimado >25 %) en menos de 1 mes, descartados factores exógenos.
  - Enfermedad renal crónica e hipertensión arterial refractaria.
  - Alteraciones en el potasio (>5,5 mEq/L o <3,5 mEq/L, sin recibir diuréticos).
  - Anemia: hemoglobina <10,5 g/dL con enfermedad renal crónica a pesar de corregir ferropenia (índice de saturación de transferrina >20 % y ferritina >100).
- Presencia de signos de alarma:
  - Hematuria no urológica asociada a proteinuria.
  - Incremento de la creatinina plasmática >25 % en menos de 1 mes, descartados factores exógenos.
  - Se recomienda que el paciente se remita a nefrología, al menos 1 año antes del inicio de la terapia sustitutiva renal; la presencia de progresión renal puede servir de guía. El objetivo es evitar que un paciente que necesite y pueda ser tratado con terapia sustitutiva renal requiera diálisis no programada.

Tratamiento

El manejo conservador y la terapia renal sustitutiva son las dos modalidades de abordaje de la enfermedad renal crónica.

Un equipo multidisciplinario debe exponer al paciente y a su familia los beneficios y desventajas de cada modalidad. Luego el paciente y su familia pueden optar por la variante de tratamiento y el momento más adecuado para iniciar o retirar el mismo. Para elegir la opción terapéutica en cada paciente se deben tener en cuenta importantes aspectos como la presencia de enfermedad renal crónica avanzada con factores de mal pronóstico, comorbilidad asociada, coexistencia de síndromes geriátricos como fragilidad, caídas, deterioro funcional importante o deterioro cognitivo, etc.

Tratamiento conservador

Los objetivos son:

- Tratar la causa de la enfermedad renal crónica y las causas reversibles de empeoramiento de la función renal.
- Retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica.
- Prevenir y tratar las complicaciones asociadas con la enfermedad renal crónica.
- Prevenir y tratar las enfermedades concomitantes.
- Preparar adecuadamente al paciente para el inicio del tratamiento renal sustitutivo.

A continuación, se hace mención de la conducta a seguir ante las entidades más frecuentes:

- Dieta:
  - Enfermedad renal crónica 1-3: solo se recomiendan dietas hiposódicas en caso de hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca.

  - Enfermedad renal crónica 4-5: proteínas 0,8 g/kg/día (al menos la mitad deben ser proteínas animales de alto valor biológico); el consumo de sal ha de ser <6 g/día; restricción de potasio y fósforo, y aporte de vitamina D.
- Ejercicio físico: se debe adaptar a la capacidad física de cada paciente.
- Tabaquismo: sugerir el abandono del hábito de fumar:
  - Terapia de sustitución de nicotina: bupropión, vareniclina.
- Obesidad: el tratamiento debe ser no farmacológico.
- Hipertensión arterial:
  - Se aconsejan como fármacos de primera elección los que bloqueen las acciones del sistema renina-angiotensina, bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina II.
  - Las combinaciones deben incluir un diurético, tiazídico o de asa, según la severidad de la enfermedad renal crónica. Si aún no se logra el control, se pueden añadir otros antihipertensivos como los antagonistas del calcio y los β-bloqueantes.
- Diabetes **mellitus**:
  - La hemoglobina glucosilada A1C (HbA1C) es el parámetro de referencia para valorar el control metabólico, si no hay historia de transfusiones o tratamiento con eritropoyetina.
  - Las recomendaciones para el empleo de fármacos antidiabéticos se resumen en la tabla 26.2.
- Dislipidemia:
  - Las estatinas constituyen el tratamiento de primera línea y no es necesario ajuste de dosis, salvo en enfermedad renal crónica en estadios muy avanzados. Los fármacos de eliminación hepática serían de elección (fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y ezetimiba).
  - Se recomienda la terapia con estatinas en todos los adultos >50 años, independientemente de los niveles de colesterol.
- Hiperuricemia:
  - No se recomienda el tratamiento de la hiperuricemia asintomática.
  - Febuxostat: si hay hiperuricemia sintomática y enfermedad renal crónica leve o moderada.
  - Colchicina: en el ataque agudo de gota. Si hay filtrado glomerular estimado 30-50 mL/min, debe reducirse la dosis. Está contraindicado si hay filtrado glomerular estimado <30 mL/min.
  - Tetracosáctido, corticoides.
- Anemia:
  - Suplementos de hierro.
  - Estimuladores de la eritropoyesis.
  - Transfusiones de glóbulos: si hay síndrome funcional anémico o resistencia a eritropoyetina con pérdidas sanguíneas crónicas.
- Prurito grave:
  - Control adecuado del metabolismo del calcio y del fosfato.
  - Corrección de la anemia con eritropoyetina.
  - Terapia con luz ultravioleta.
  - Tratamiento sintomático con antihistamínicos H1, gabapentina o pregabalina, cremas emolientes y pomadas analgésicas locales.
- Mantener adecuado equilibrio ácido-base.
- Control de las infecciones.
- Control del metabolismo óseo y mineral.

Tabla 26.2. Indicación de fármacos antidiabéticos, según el grado de insuficiencia renal

Estadios 1 y 2 FGe >60 mL/min/1,73 m²	**Estadios 3a FGe 45-59 mL/min/1,73 m²**	**Estadios 3b FGe 30-49 mL/min/1,73 m²**	**Estadios 4 y 5 FGe <30 mL/min/1,73 m²**
Insulina			
Repaglinida			
Inhibidores de la DDP4			

Tabla 26.2. (cont.)

Estadios 1 y 2 FGe >60 mL/min/1,73 m²	Estadios 3a FGe 45-59 mL/min/1,73 m²	Estadios 3b FGe 30-49 mL/min/1,73 m²	Estadios 4 y 5 FGe <30 mL/min/1,73 m²
Metformina sulfonilureas			
Pioglitazona			
INH glucosidasa			
Agonistas GLP1-RA			
SGLT2-INH			

Interpretación:

Uso seguro
Usar con precaución
Uso no recomendado

Leyenda: DDP-4: dipeptidil peptidasa-4, FGe: filtrado glomerular estimado, GLP1-RA: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, SGLT2-INH: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Tratamiento sustitutivo de la función renal

El tratamiento renal sustitutivo es necesario para depurar aquellos productos de desecho que son incapaces de eliminarse por los riñones. Tiene como objetivos aumentar la supervivencia, reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal; incluye:

- Diálisis, hemodiálisis y técnicas afines, y diálisis peritoneal.
- Trasplante renal.

Existen situaciones clínicas que requieren del inicio del tratamiento con hemodiálisis para su resolución. Las más importantes son:

a. Agudas:
   - Hiperpotasemia que no responde.
   - Sobrecarga de volumen.
   - Clínica de uremia grave:
     - Encefalopatía.
     - Pericarditis.
     - Coagulopatía.
     - Polineuropatía.
   - Acidosis que no responde.
   - Hipertensión arterial de difícil control.
   - Empeoramiento del estado nutricional.

b. Crónicas:
   - Filtrado glomerular estimado <10.
   - Filtrado glomerular estimado <15 en pacientes diabéticos.

Bibliografía

Arroyo, D., Quiroga, B. y de Arriba de la Fuente, G. (2020). Hipertensión arterial en la enfermedad renal crónica. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado (12), 4772-8. Recuperado de: https://dialnet.unirioja.es/ejemplar/521818

Augustine, J., Wee, A., Krishnamurthi, V. y Goldfarb, D., (2020). Renal insufficiency and ischemic nephropathy. En: Partin, A., Dmochowski, R., Kavoussi, L., y Peters, C., eds., Campbell-Walsh-Wein Urology, 12th ed. Philadelphia: Elsevier, pp.1921-35.

González-Robledo, G., Jaramillo Jaramillo, M. y Comín-Colet, J. (2020). Diabetes **mellitus**, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. Rev Colombiana Cardiol (27), 3-6. Recuperado de: https://sci-hub.st/10.1016/j.rccar.2019.12.009

Guerrero Díaz, M. y Heras Benito, M., (2020). El anciano con enfermedad renal. En: P. Abizanda Soler P y Rodríguez Mañas L, eds. Tratado de medicina geriátrica.

Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores, 2nd ed. Barcelona: Elsevier España, pp.1076-82.

Heras Benito, M., y Fernández-Reyes, L. M. (2019). Toma de decisiones compartida en la enfermedad renal crónica avanzada del anciano. Med Clin, (152), 188–94.

Martínez Ginarte, G., Guerra Domínguez, E., y Pérez Marín, D., (2020). Enfermedad renal crónica, algunas consideraciones actuales. Multimed, (24), 464-69. Recuperado de: http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1929

Mitch, W., (2020). Chronic kidney disease. En: L. Goldman and A. Schafer, eds., Goldman-Cecil Medicine, 26th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, pp. 799-804.

Obrador Vera, G. T., (2020). Enfermedad renal crónica. En: C. Rozman, C., Cardellach López, F. Farreras-Rozman. Medicina Interna, 19th ed. Barcelona: Elsevier España, pp. 836-44.

Shafi, T., Coresh, J. (2019). Chronic Kidney Disease: Definition, Epidemiology, Cost, and Outcomes. En: J. Himmelfarb y T.A. Ikizler, eds., Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, pp. 2-22.

Stevens, P. E., Levin, A., Kidney disease. Improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members (2013). Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med, 158(11), 825–830. Recuperado de: https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 27

Desequilibrio hidromineral

Azucena Lorenzo Reyes

Los líquidos y electrolitos se encuentran en constante cambio, los mismos son regulados por el organismo para mantener un volumen circulante efectivo y osmolaridad plasmática adecuada, pero en situaciones patológicas esta regulación se ve alterada, produciendo trastornos hidroelectrolíticos.

Los trastornos hidroelectrolíticos no constituyen una enfermedad por sí mismos, son una consecuencia de múltiples enfermedades. El diagnóstico de los mismos se ve complicado por los inespecíficos síntomas y hallazgos en el examen físico.

Para el desarrollo y mejor comprensión debemos conocer las definiciones de electrolitos, osmolaridad, solución o líquidos endovenoso. Los electrolitos son sustancias que producen iones al disolverse en agua o líquidos corporales, cuya solución conduce electricidad (N^{+}, K^{+}, Cl^{-}, Ca^{+2}, Mg^{+2}); cada uno de estos iones se mide en términos de un equivalente (Eq), este representa 1 mol de una sustancia ionizada dividida entre su valencia. Las concentraciones de electrolitos presentes en los líquidos corporales y en los líquidos intravenosos que se administran a un paciente con frecuencia se expresan en miliequivalentes por litro (mEq/L) de disolución. La osmolaridad describe el número de las partículas osmóticamente activas contenidas en una disolución, expresada en osmol o miliosmol por litro de disolvente, por lo que un osmol representa el número de moles de una sustancia química que contribuyen a la presión osmótica de una disolución 5,6. En términos de los solutos medidos clínicamente, la osmolalidad total y efectiva del plasma se puede calcular como: osmolaridad plasmática (mOsm/L) = 2 (Na+ + K+) + glucosa (mmol/L) + urea (mmol/L).

Las soluciones o líquidos intravenosos sirven para conservar el volumen extracelular y a la vez mantener el equilibrio electrolítico normal. La prescripción de líquidos intravenosos puede simplificarse si los médicos se basan sistemáticamente en las 5 R: reanimación, rutina de mantenimiento, redistribución, reemplazo y reevaluación. La reanimación, si es necesario, se continúa con la rutina de mantenimiento. El mismo deberá ser ajustado (redistribución) para finalmente realizar el reemplazo y evaluación, con el objeto de minimizar los riesgos de efectos adversos como la sobrecarga de líquido, la hipovolemia y los trastornos electrolíticos (tabla 27.1).

Tabla 27.1. Composición aproximada del líquido intracelular y extracelular

		LEC	LIC
Cationes	Sodio	140 mmol/L	10 mmol/L
	Potasio	4 mmol/L	140 mmol/L
	Magnesio	1,5 mmol/L	30 mmol/L
	Calcio (libre)	2,5 mmol/L	0,1 mmol/L

Tabla 27.1. (cont.)

		LEC	LIC
Aniones	Cloro	100 mmol/L	4 mmol/L
	Bicarbonato	27 mmol/L	10 mmol/L
	Proteínas	2 g/dl	16 g/dl
	Fosfatos	2 mmol/L	60 mmol/L
Glucosa		5,5 mmol/L	0,01 mmol/L

Leyenda: LEC: líquido extracelular, LIC: líquido intracelular.

Fuente: Robert, Murray, Darly, Granner (2018).

Requerimiento básico. Consideraciones generales

En un adulto, en condiciones normales, los ingresos y egresos por día son:

- Ingresos:
  - Agua ingerida en un promedio de 1600 mL.
  - Agua proveniente de los alimentos 500-800 mL.
  - Agua producto de la oxidación de carbohidratos 300 mL.
- Egresos:
  - Pérdidas sensibles: orina 800-1500 mL, heces 200-250 mL.
  - Pérdidas insensibles, 600 mL: piel en un 75 % y pulmones en un 25 %.

El balance hídrico es la diferencia de los ingresos menos los egresos totales diarios, el cual puede ser:

- Normal o neutro: los ingresos son iguales a los egresos.
- Positivo: los ingresos son mayores que los egresos, ya sea por una retención de líquidos o exceso de hidratación.
- Negativo: los egresos son mayores que los ingresos, ya sea por deshidratación o desnutrición.

En el adulto joven el cálculo de necesidades basales de agua y electrolitos (en condiciones normales) son agua 35 mL/kg/día, sodio 1 mmol/kg/día, potasio 1 mmol/kg/día, cloro 1,5 mmol/kg/día, bicarbonato 0,5 mmol/kg/día, magnesio 0,25 mmol/kg/día.

La depleción de volumen o deshidratación es un cuadro clínico caracterizado por un balance negativo de agua y de solutos en el organismo. Se produce por un aumento de las pérdidas de agua y sales o por una disminución en la ingestión de agua. También denominado déficit del volumen extracelular o disminución del volumen plasmático efectivo, en sentido estricto, el término deshidratación significa pérdida de agua solamente y la depleción del volumen significa pérdida de agua y electrolitos, particularmente sodio.

Clasificación

Los dos criterios para clasificar la deshidratación son la pérdida de peso y los niveles del sodio en plasma:

- En función de la pérdida de peso:
  - Deshidratación leve: <5% de pérdida de peso.
  - Deshidratación moderada: entre el 5-10 % de pérdida de peso.
  - Deshidratación grave: >10 % de pérdida de peso.
- En función del balance de agua y solutos:
  - Deshidratación hipotónica: Na <130 mEq/L.
  - Deshidratación isotónica: Na 130-150 mEq/L.
  - Deshidratación hipertónica: Na >150 mEq/L.

Diagnóstico

El diagnóstico de la deshidratación es clínico. En la anamnesis es importante tener en cuenta el tiempo de evolución del cuadro, el tipo y el volumen de las pérdidas producidas (vómitos, deposiciones),

el grado de diuresis, el tratamiento recibido y la existencia de otros signos asociados como fiebre, sudoración y sed.

En la exploración física deberán tomarse las siguientes constantes: peso, temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial. La pérdida de peso es el dato más importante y el patrón de referencia para estimar el grado de deshidratación. La escala de Gorelick permite calcular el grado de deshidratación mediante la puntuación de signos y síntomas (elasticidad cutánea disminuida, tiempo de relleno capilar >2 s, alteración del estado general, ausencia de lágrimas, respiración alterada, mucosas secas, ojos hundidos, pulso radial débil, taquicardia >150 latidos/min y diuresis disminuida). Cada apartado se puntúa con 1 punto:

- Deshidratación leve: 1-2 puntos.
- Deshidratación moderada: 3-6 puntos.
- Deshidratación grave: 7-10 puntos.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependerán del espacio corporal afectado: extracelular (signos de hipovolemia), intracelular (signos neurológicos) y del grado de deshidratación (leve, moderada y grave):

- Signos de deshidratación extracelular: frialdad de la piel, relleno capilar lento, taquicardia, pulsos débiles, hipotensión arterial, signo del pliegue, ojos hundidos, mucosas secas y oliguria. En los casos avanzados se produce shock.
- Signos de deshidratación intracelular: irritabilidad, hiperreflexia, temblores, hipertonía, convulsiones y coma.

Exámenes complementarios

Las pruebas están indicadas en las deshidrataciones graves y en las moderadas cuando se instaura un tratamiento con sueroterapia intravenosa. El objetivo es valorar de forma más precisa el tipo de deshidratación (natremia) y el estado metabólico (equilibrio ácido-base, función renal). Las determinaciones de laboratorio más importantes en plasma son hemograma, pH y gasometría (bicarbonato, CO_2), iones (Na, K, Cl), osmolaridad, glucosa, urea y creatinina; en orina son densidad, osmolaridad, pH, iones y cuerpos cetónicos. La fórmula sería: calcio corregido = calcio medido (mg/dl) – 0,8 x [albúmina(mg/dl)+4].

Tratamiento

El tratamiento de elección en la deshidratación leve y moderada es la rehidratación oral; solo cuando esta no sea posible o esté contraindicada, se recurrirá a la fluidoterapia intravenosa.

Rehidratación oral

En nuestro medio, la rehidratación oral debe hacerse con soluciones de rehidratación oral "hiposódicas" (Na <60 mEq/L). Las bebidas "energéticas" y los refrescos están contraindicados para la rehidratación oral.

Este tratamiento consiste en la administración de soluciones de rehidratación oral (SRO) para restablecer el equilibrio hidroelectrolítico. Su composición tiene una concentración de sodio de 90 mmol/L y una osmolaridad de 330 mOsm/L.

La rehidratación oral presenta ventajas. Comparándola con la rehidratación intravenosa, la rehidratación oral tiene menos complicaciones; es más fisiológica, más barata, más segura, reduce el número de ingresos y favorece la introducción precoz de la alimentación.

Entre las contraindicaciones se encuentran pérdidas superiores a 10 mL/kg/h, deshidratación >10 %, alteración del nivel de conciencia, alteración grave del estado general, íleo paralítico, abdomen agudo y vómitos intensos:

- Primera fase de reposición del déficit de agua y electrolitos:
  - Estimación del déficit: déficit de agua (mL) = 0,6 x peso (kg) x ([Na+1]) plasmático - 140)/140.
  - Reposición del déficit: este volumen de líquido deberá reponerse en forma de soluciones de rehidratación oral en 4-6 h en las deshidrataciones hipoisotónicas y en 12 h en las hipertónicas. La solución se administrará inicialmente en forma de pequeñas tomas de 5-10 mL con jeringuilla o cucharilla cada

5 min, incrementando la cantidad según la tolerancia del paciente.

- Valoración del grado de hidratación: una vez completada la primera fase de rehidratación, se realizará una nueva valoración; si la deshidratación persiste, deberá estimarse de nuevo el déficit e iniciar otra vez su reposición, si se ha normalizado se pasará a la segunda fase de mantenimiento. La fase de rehidratación oral no debe durar más de 12 h y la cantidad máxima administrada no debe superar 150 mL/kg.

- Segunda fase de mantenimiento: consiste en la administración de las pérdidas mantenidas que se estén produciendo. En el caso de la gastroenteritis aguda, el volumen de líquido dependerá del número y del volumen de las pérdidas, aproximadamente 5-10 mL/kg por cada deposición o 2-5 mL/kg por cada vómito que sean abundantes.

Rehidratación intravenosa

La rehidratación intravenosa consiste en la infusión del déficit de agua y electrolitos en un corto periodo de tiempo, y debe realizarse cuando la rehidratación oral no sea posible, porque esté contraindicada o porque haya fracasado. Puede utilizarse en cualquier tipo de deshidratación, excepto si existen valores extremos de sodio (<125 mEq/L o >155 mEq/L). El suero salino 0,9 % (NaCl al 0,9%; 154 mEq de Na^+) es hasta ahora el más utilizado, y se recomienda la adición de glucosa al 2,5 % al suero de infusión para disminuir la cetosis. La velocidad de infusión recomendable es 20-40 mL/kg en 2 h. Durante todo el proceso es necesario realizar un control y seguimiento estricto del paciente: toma de constantes (frecuencia cardiaca, tensión arterial frecuencia respiratoria), valoración del estado general, balance hídrico y controles analíticos (gasometría y función renal).

Alteraciones del balance de sodio

Entre las alteraciones del balance de sodio se encuentran la hiponatremia y la hipernatremia.

Hiponatremia

Es la concentración plasmática menor a 135 mEq/L, adquiere valor clínico cuando los valores son <130 mEq/L y estados críticos valores <120 mEq/L.

Las causas se pueden dividir según el valor de la osmolaridad plasmática, estando aumentada en caso de hiperglucemia, manitol o glicerol. Por otro lado, la llamada pseudohiponatremia, en caso de osmolaridad plasmática normal, se puede observar con hiperlipidemia e hiperproteinemia. Cuando la osmolaridad plasmática está baja es la verdadera hiponatremia, que se divide según el volumen extracelular. Si es bajo se debe pensar en pérdidas renales, debido al uso de diuréticos y el síndrome perdedor de sal; o extrarrenales como las digestivas y grandes quemados. Si es normal, considerar el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, la insuficiencia suprarrenal y el hipotiroidismo. En el caso de cuadros congestivos se debe a insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome nefrótico o cirrosis hepática. Si ocurriese la activación de la hormona antidiurética (el riñón elimina el agua libre) puede deberse a la potomanía, el alcoholismo, la insuficiencia renal grave o la hidratación con suero hiposalino.

Diagnóstico y cuadro clínico

Al ser el electrolito extracelular por excelencia, su déficit condiciona edema cerebral que se caracteriza por disminución de nivel de conciencia, déficit de concentración, convulsiones, coma y herniación de amígdalas cerebelosas. Existe un umbral de 48 h para distinguir entre "agudo" y "crónico", debido a que el edema cerebral aparece antes de ese umbral.

Tratamiento

La hiponatremia sintomática leve aguda se resuelve con un bolo de 100 mL de solución salina al 3 %; seguido, si los síntomas aún persisten se recomienda administrar dos dosis adicionales de 100 mL (hasta una dosis total de 300 mL), cada bolo se infunde durante 10 min. Un enfoque alternativo recomendado por organizaciones europeas es

tratar con dos infusiones de bolo de 150 mL de solución salina al 3 %, cada una administrada durante 20 min, midiendo el sodio sérico entre infusiones.

El cálculo del déficit de sodio es (mEqClNa) = [(Na+ plasmático normal– Na+ plasmático medido) x 0,6 (peso kg)].

Este último dato (peso kg) se reemplaza por 0,5 en el caso de una mujer.

La administración de un 10 % (10-12 mEq/L) será suficiente en las primeras 24 h, no deberá ser incrementada más de 0,5 mEq/L, y en las hiponatremias severas no deberá sobrepasar los 125 mEq/L durante las primeras 24 h. Cuando el sodio llega a 125 mEq/L, la terapia pasa solo a restricción de agua. Deberá vigilarse cada 2-4 h para evaluar la eficacia.

La corrección rápida de la hiponatremia podría dar lugar a mielinólisis pontina, con convulsiones, debilidad, paresias, movimientos acinéticos y falta de respuesta; además es posible que resulte en daño cerebral permanente y finalmente la muerte.

Hipernatremia

Se define como la concentración plasmática mayor a 145 mEq/L y crítico mayor a 160 mEq/L. Dependiendo del volumen del líquido extracelular, la hipernatremia se presenta con hipovolemia por pérdidas renales o extrarrenales, con hipervolemia debida a un aporte excesivo de sustancias hipertónicas (como la ingesta de agua de mar) o con normovolemia, como en la diabetes insípida.

Diagnóstico y cuadro clínico

La hipernatremia aguda se presenta, en un intervalo de tiempo <48 h, con anorexia, náuseas, contracturas musculares, irritabilidad, náuseas y letargia. En cambio, la hipernatremia crónica tiene un tiempo de instauración >48 h y se presenta con espasticidad, hiperreflexia, temblor, corea y ataxia.

Tratamiento

Por seguridad la velocidad de corrección debe ser menor a 1 mEq/h, no administrar más de 45 % del déficit calculado de agua, salvo que los controles analíticos lo permitan. No obstante, hay que evitar que la corrección sea mayor a 10 mEq/L.

El régimen inicial es la administración de dextrosa 5 % por vía intravenosa, a una velocidad de 3-6 mL/kg/h. El sodio sérico y la glucosa en sangre deben controlarse cada 2-3 h hasta que el sodio sérico baje menos de 145 mEq/L. Una vez que la concentración sérica de sodio ha alcanzado 145 mEq/L, la velocidad de infusión se reduce a 1 mL/kg/h y continúa hasta que se restablece un sodio sérico normal (140 mEq/L). El objetivo de este régimen es reducir el sodio en 1-2 mEq/L/h y restaurar un sodio sérico normal en menos de 24 h. Los pacientes con diabetes insípida requerirán terapia con desmopresina.

Alteraciones del balance de potasio

Entre las alteraciones del balance de potasio se encuentran la hipopotasemia y la hiperpotasemia.

Hipopotasemia

Se define como la concentración plasmática menor a 3,5 mEq/L. Considerado por algunos autores como el trastorno electrolítico más frecuente de la práctica clínica.

Causas

Estas son:

- Entrada de K+ plasmático a célula: alcalosis, agonistas β_2, insulina, catecolaminas, hipotermia, e intoxicaciones (antipsicóticos, bario y cloroquina).
- Disminución de ingesta de K: indigentes, geofagia y anorexia nerviosa.
- Pérdida de K+ gastrointestinal (vómitos y diarrea) y renal (diuréticos, acidosis tubular, hiperaldosteronismo, hipomagnesemia e hipertensión arterial maligna).

Diagnóstico y cuadro clínico

Los signos y síntomas se manifiestan cuando su concentración es menor a 3 mEq/L con hiperpolarización de membranas excitables. En el músculo liso se observa íleo paralítico, en el músculo esquelético

puede ocurrir calambres y parálisis flácida, sobre todo respiratoria; y en el miocardio, alargamiento de repolarización, depresión de ST, onda T aplanada, aparición de onda U y fibrilación ventricular y torsades de pointes.

Tratamiento

Se basa en la reposición por vía oral con dieta (plátanos y aguacate) o suplementos en los casos sin manifestaciones clínicas o leves con las sales de potasio a dosis de 2-4 mEq/kg/día.

La reposición parenteral se recomienda en las siguientes condiciones:

- No se pueda cumplir con el tratamiento por vía oral.
- Sospecha de íleo paralítico.
- K+ <2,5-3 mEq/L.
- Arritmias, infarto de miocardio.

No existe una fórmula precisa para determinar el déficit de potasio ya que en su mayoría es intracelular, por lo cual se hace la estimación de que por cada 0,27 mEq de disminución de K+ sérico, disminuye 100 mEq de K+ corporal total y con una pérdida de 2 mEq de K+ sérico, las reservas corporales descienden en un aproximado de 400-800 mEq.

Para su reposición se utiliza la fórmula: K^+ ideal – K^+ real x 0.4 x kg + requerimiento basal/24 h

En la reposición por vía periférica, la concentración de K+ en la solución no debe de ser mayor a 60 mEq/L; y la velocidad de infusión debe de ser 3-10 mEq/h con un máximo de 20 mEq/h. Por vía central la concentración máxima será de 100-120 mEq/L; y la velocidad de infusión será a partir de 20 mEq/h y como máximo 40 mEq/h.

Se deben cumplir las reglas para la buena administración de K+ por vía intravenosa:

- Nunca administrar en bolo.
- La reposición no debe de superar los 200 mEq/día.
- La reposición no debe de ser rápida y siempre con monitorización electrocardiográfica a partir de una velocidad mayor de 10 mEq/h de infusión.
- Siempre diluir en soluciones salinas y no así en glucosadas.
- Utilizar bomba de infusión cuando la concentración de potasio sea mayor de 60 mEq/L.
- Controlar diuresis.
- Realizar ionograma después del tratamiento de 2-4 h para cambiar esquema hasta que la tasa de potasio suba de 3-3,5 mEq/L y los signos y síntomas estén resueltos.

Hiperpotasemia

Se define como la concentración plasmática de K+ >5,5 mEq/L. Se considera uno de los más peligrosos trastornos electrolíticos, conllevando a arritmias fatales y la muerte.

Causas

Entre estas se encuentran:

- Aumento de entrada de K+: aumento de ingesta en pacientes con función renal normal, administración parenteral y transfusiones masivas.
- Destrucción tisular: rabdomiolisis, traumatismos graves, grandes quemados, hemolisis y lisis tumoral.
- Redistribución del K+ fuera de la célula: acidosis, β-bloqueadores, hiperglucemia grave e intoxicación digitálica.
- Disminución en la excreción renal: hipovolemia, insuficiencia renal, síndrome de Addison, hiperplasia suprarrenal congénita, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonista de los receptores II de la angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos ahorradores de potasio.
- Pseudohiperpotasemia: hemólisis por extracción traumática, retraso de análisis, leucocitosis y trombocitosis.

Diagnóstico y cuadro clínico

Se caracteriza, fundamentalmente, por la depolarización muscular:

- A nivel cardiaco: ondas T simétricas y picudas, ensanchamiento del intervalo PR y del QT, asistolia y fibrilación ventricular.

- Músculo esquelético: parestesias, tetania e hiperreflexia.

Tratamiento

La estrategia del tratamiento se centra en tres pilares:

- Cardioprotección: con el calcio para disminuir la excitabilidad cardiaca, preferentemente con gluconato de calcio al 10 % con dosis de 10 mL por vía intravenosa derecha en administración lenta (5-10 min), el efecto iniciará 1-2 min. Y durará alrededor de 1 h.
- Promover entrada de K+ a espacio intracelular:
  - 0,1-0,2 UI/kg de insulina regular (rápida o cristalina) vía intravenosa + 0,5-1 g/kg de dextrosa al 50 % en 30 min. Posteriormente 0,1-0,2 UI/kg/h de insulina regular (rápida o cristalina) vía intravenosa + 0,5-1 g/kg/h de dextrosa al 20 %.
  - Salbutamol en nebulización 0,15 mg/kg (máximo 5 mg) o 5 mcg/kg en 15 mL de dextrosa al 5 % en 15 min.
  - Bicarbonato de sodio: 1 mEq/kg diluido la mitad en dextrosa al 5 % en 10-20 min.
- Favorecer eliminación del potasio:
  - Furosemida: 1 mg/kg vía intravenosa.
  - Resinas de intercambio: 1 g/kg/dosis vía oral o rectal.
  - Hemodiálisis.

Bibliografía

Albalate Ramón, M., Alcázar Arroyo, R., de Sequera Ortiz, P. (2020). Alteraciones del agua y del sodio. En Trastornos del agua. Disnatremias. Cap. 9. Recuperado de: https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-agua-disnatremias-363

Alfaro, C., Lavilla, J. (2018). Alteraciones del sodio. En: Guías de actuación en urgencia. Clínica Universidad de Navarra. Recuperado de: https://www.cun.es/dam/cun/archivos/pdf/publicaciones-cun/urgencias/guia-actuacion-alteraciones-sodio

David B. (2019). Manifestaciones clínicas y tratamiento de la hipocalemia en adultos. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/clinicalmanifestations-and-treatment-of-hypokalemia-in-adults?search=fluidoterapia&topicRef=2296&source=see_link

González L. (2018). Manual para el diagnóstico y tratamiento de la deshidratación y de los trastornos hidroelectrolíticos en urgencias de Pediatría, Madrid, España: Ergon.

Hurtado Melgar, F. C., y Flores Enríquez, J. F., (2017). Conocimientos sobre la reposición de líquidos y electrólitos en estudiantes de medicina de América Latina, Revista Discover Medicine.

Longo, D. L., **et al.** (2018). Harrison: Principios de Medicina Interna. 20a ed. México DF: McGraw-Hill.

Molina Cabañero, J. C. (2019). Deshidratación. Rehidratación Oral y Nuevas Pautas De Rehidratación Parenteral. Pediatría Integral, XXIII (2),98-105. Recuperado de: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-03/deshidratacion-rehidratacion-oral-y-nuevas-pautas-de-rehidratacion-parenteral/

Mount, D. (2020). Clinical manifestations of hyperkalemia in adults. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hyperkalemia-in-adults?search=clinical-manifestations-of-hyperkalemiain-adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Ruza, F., Lledín, M. (2020). Trastornos hidroelectrolíticos. Alteraciones de osmolaridad y/o natremia. Madrid, España: Ediciones Norma-Capitel.

Shane, E. (2020). Enfoque diagnóstico de la hipercalcemia. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia?search=hipercalcemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Spasovski, G., Raymond, V., Bruno, A., Djillali, Annaned, S., Daniel, B., Guy, D., et al. (2017). Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento. Sociedad Española de Nefrología. Recuperado de: http://dx.doi.org/10.1016/j. Nefro.2017.03.021

Sterns, R. (2017). Resumen del tratamiento de la hiponatremia en adultos. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-thetreatment-of-hyponatremia-in-adults/

Sterns, R. (2020). Maintenance and replacement fluid therapy in adults. Recuperado de: https://www.

uptodate.com/contents/maintenance-and-replacement-fluid-therapy-in-adults

Sterns, R., Hoorn, E. (2017). Tratamiento de hiponatremia en adultos. Recuperado de: https://www-uptodate-com.translate.goog/contents/treatment-of-hypernatremia-in-adults?_https://www.uptodate.com/contents/treatment-ofhypernatremia-in-adults/print?

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 28

Trastornos del equilibrio ácido-base

Andrés Estrada Domínguez

La conservación del pH del medio interno es de vital importancia para los seres humanos. Tanto en nuestra especialidad como en otras, las alteraciones de dicho equilibrio son comunes, por lo que es útil identificar dichas modificaciones.

De manera clásica es la ecuación de Henderson-Hasselbalch para clasificar dichos trastornos; el método tradicional puede complementarse con el exceso de base y la brecha aniónica, ambas descritas en el año 1977. La función renal domina el mantenimiento del equilibrio ácido-base a largo plazo. El análisis y diagnóstico de estos trastornos deben basarse en el análisis del cuadro clínico del paciente y en la gasometría arterial.

Amortiguadores fisiológicos

Existen tres grandes amortiguadores fisiológicos conocidos que ayudan a mantener el equilibrio; el sistema plasmático se encarga de la combinación con un ácido o una base de forma inmediata previniendo cambios bruscos en el pH. Cuando la producción de hidrogeniones aumenta, este ion de forma reversible se une al ion bicarbonato; de esa manera desplaza la reacción a la derecha y disminuyendo los cambios en el pH. El equilibrio entre el bicarbonato y el dióxido de carbono se expresa:

$$H^+ + HCO_3 \quad H_2CO_3 \quad H_2O + CO_2$$

donde:

H_2CO_3: ácido carbónico.

H^+: Hidrógeno.

HCO_3: Bicarbonato plasmático.

Otro de los amortiguadores es la respuesta respiratoria que representa el segundo amortiguador de la respuesta de dicho equilibrio a través de la estimulación de los quimiorreceptores del tallo cerebral, que incrementa la eliminación de dióxido de carbono ante descensos en el pH.

Y por último la respuesta renal, tercer amortiguador de dicho equilibrio, que mediante la excreción de aniones de ácidos no volátiles y la reabsorción del HCO^3 se encarga de estabilizar de manera tardía los trastornos del equilibrio ácido-base.

Las alteraciones de dicho equilibrio han sido estudiadas por varios modelos científicos, los cuales se exponen a continuación.

Enfoque tradicional: Henderson-Hasselbalch

El ion hidrógeno en sangre arterial se encuentra a una concentración entre 35-45 nmol/L, lo que equivale a mantener un pH entre 7,35-7,45, a su vez el pH es definido como el logaritmo negativo de la concentración sanguínea de estos.

La concentración de hidrogeniones es uno de los parámetros más importantes del equilibrio ácido-base y esta depende de la presión arterial de dióxido de carbono, la concentración plasmática del ion bicarbonato, la disociación constante del ácido carbónico y la solubilidad del dióxido de carbono como lo determinó la ecuación de Henderson y Hasselbalch: $pH = 6{,}1 + \log [HCO_3]/[H_2CO_3]$.

Modelo de Stewart

A finales de 1970 y principios de 1980, Peter Stewart, fisiólogo canadiense, propuso otro enfoque para la fisiología y las alteraciones en el equilibrio ácido-base a partir de un modelo matemático que consideraba los fluidos corporales como un sistema fisicoquímico, que seguía tres principios fundamentales:

- Conservación de la carga eléctrica.
- Conservación de la masa.
- Ley de acción de masas.

El enfoque a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch no considera todos los factores que influyen en la concentración de hidrogeniones y, por consiguiente, no explica las complejas anormalidades metabólicas de dicho equilibrio, de manera que el HCO_3 se replantea como una variable dependiente, estableciendo que los cambios en la concentración de hidrogeniones y, por ende, del pH solo podían darse al modificar tres variables:

- Presión parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$).
- Concentración total de ácidos débiles no volátiles.
- Diferencia entre iones fuertes.

La presión parcial de dióxido de carbono arterial es definida como la presión ejercida por el dióxido de carbono en sangre arterial dentro de la mezcla de gases con implicaciones fisiológicas ya mencionadas.

La concentración total de ácidos débiles no volátiles corresponde a la albúmina, los fosfatos inorgánicos y al HCO_3, que están parcialmente disociados en el tampón sanguíneo.

La diferencia entre iones fuertes es la diferencia entre la suma de las concentraciones de las cargas positivas fuertes (cationes) y las concentraciones de las cargas negativas fuertes (aniones) del plasma; los más importantes son el sodio, el potasio, el calcio, el magnesio, el cloro y el lactato, que están totalmente disociados y no participan en reacciones de transferencia de protones.

Normalmente en el plasma hay un exceso de cationes, por lo que la diferencia entre los iones fuertes tiene un valor positivo, generalmente entre 40-48 mEq/L; un aumento de dicha concentración se corresponde con un aumento del pH (alcalemia) y la disminución se corresponde con un descenso del pH (acidemia).

Enfoque de Siggaard-Andersen

En 1960, Siggaard-Andersen implementaron un método que utilizaba la sangre capilar para determinar el equilibrio ácido-base, basados en la ecuación de Van Slyke.

En este se destaca el uso del exceso o déficit de base que representa el número de miliequivalentes adicionales de ácido o de base que se deben agregar a un litro de sangre para normalizar el pH a una temperatura de 37 °C y para su cálculo se tiene en cuenta la presión parcial de dióxido de carbono arterial y el pH.

Esta variable se divide en exceso de base y exceso de base estándar, cuya diferencia radica en que la máquina de gases calcula esta última y estima una concentración de hemoglobina de 5 g/dL en el líquido extracelular.

Guía clínica para el enfoque y atención al paciente con trastornos del equilibrio ácido-base

Las alteraciones del equilibrio ácido-base pueden ser primarias, pero por lo general es más frecuente que sean secundarias a enfermedades como la diabetes **mellitus**, la falla renal, convulsiones, sepsis, gastroenteritis, fístulas pancreáticas, obstrucción intestinal, o el uso de medicamentos como la isoniazida, furosemida, linezolid.

También, durante el curso de una enfermedad con alteraciones del equilibrio ácido-base, se pueden llegar a alterar otros sistemas como son el inmune, con alteraciones en los mediadores de la inflamación; o el óseo, con alteraciones en la resorción y formación ósea, por mecanismos fisiopatológicos no bien dilucidados.

Para hacer una óptima aproximación diagnóstica de los trastornos del equilibrio ácido-base es imprescindible la utilización del método clínico, la relación de un buen interrogatorio y la realización de la historia clínica (vómitos, diarrea, edema, disnea, trauma, si ha recibido transfusiones o toma de fármacos) y el examen físico (signos de deshidratación o edema, polipnea, tetania, coma) del paciente con los parámetros de los gases arteriales. De este modo se puede determinar qué componente predomina (metabólico o respiratorio), analizar la coherencia del mecanismo de compensación y tener siempre presente que existen compensaciones fisiológicas exageradas que llevan a trastornos mixtos de dicho equilibrio.

Para una mejor interpretación exponemos en la tabla 28.1 los parámetros normales de los valores hemogasométricos, tanto arterial como venoso:

Tabla 28.1. Parámetros hemogasométricos

Parámetro mmol/L	Arterial	Venoso
pH	7,35-7,45	7,28-7,35
$PaCO_2$ (mm Hg)	35-45	45-53
SB	21-25	21-25
EB	± 2,5	± 2,5
PaO_2 (mm Hg)	95-100	28-40
HbO_2 (%)	97-100	62-84

Leyenda: $PaCO_2$: presión parcial de dióxido de carbono arterial, PaO_2: presión parcial de oxígeno arterial, HbO_2: saturación de oxígeno de la hemoglobina, SB: bicarbonato estándar, EB: exceso de base.

Primeramente, se debe reconocer el trastorno del equilibrio ácido-base, pH bajo (acidemia) o pH alto (alcalemia), después definir si el proceso primario es respiratorio o metabólico (tabla 28.2).

Tabla 28.2. Evaluación del trastorno primario

pH	pCO_2	Trastorno primario
↑	↑	Alcalemia metabólica
↓	↓	Acidemia metabólica
↑	↓	Alcalemia respiratoria
↓	↑	Acidemia respiratoria

Leyenda: pH: potencial de hidrógeno, pCO_2: presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial.

El segundo paso es calcular la brecha aniónica o anion gap, en inglés: Anion gap = $Na^+ + K^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$

Siempre después se debe comprobar el grado de compensación para detectar trastornos dobles o mixtos del equilibrio ácido-base, a través de las fórmulas compensatorias siguientes (tabla 28.3).

Tabla 28.3. Relación del trastorno primario con la respuesta esperada

Trastorno primario	Respuesta esperada
Acidemia metabólica	$PaCO_2 = (1,5 \cdot HCO_3) + 8 (\pm 2)$
Alcalemia metabólica	$PaCO_2 = (0,9 \cdot HCO_3) + 9 (\pm 2)$
Acidemia respiratoria	$HCO_3 = (\Delta PCO_2) \cdot 4/10$
Alcalemia respiratoria	$HCO_3 = (\Delta PCO_2) \cdot 2,5/10$

Valores de referencia: pH = 7,40; $PaCO_2$ = 40 y HCO_3 = 24.

Leyenda: $PaCO_2$: Presión parcial de dióxido de carbono arterial, HCO_3: bicarbonato plasmático.

A través de estas fórmulas se pueden cuantificar las respuestas compensadoras. Y, por último, y no menos importante, se debe calcular el delta gap a través de la fórmula siguiente: Delta gap = anion gap - 12

Los valores de referencia del delta gap son de 1-1,6; valores bajos del mismo sugieren la presencia de una acidemia no gap, mientras que un delta gap por encima de 1,6 sugiere una alcalosis metabólica análoga.

Acidemia metabólica

Se debe principalmente a un aumento de la producción de ácido endógeno o la pérdida de las reservas de bicarbonato y así su disminución en el

líquido extracelular. Este, a su vez, es el trastorno ácido-base más frecuente y se clasifica a su vez con anion gap elevado y con anion gap normal, su valor normal es 12 ± 4 y a su vez nos permite clasificar etiológicamente dicho trastorno del equilibrio ácido-base:

- Anion gap normal: indica una pérdida de bicarbonato de origen renal o extrarrenal; la cuantificación del K+ ayudará a identificar el origen:
  - Pérdidas gastrointestinales de bicarbonato: diarreas, fístulas pancreáticas e intestinales, ureterosigmoidostomía, colestiramina.
  - Pérdidas renales: uso de acetazolamida, hiperparatiroidismo primario, acidosis tubulares renales.
  - Administración de ácidos: cloruro de amonio y clorhidrato de lisina o arginina.
- Anion gap elevado: indica una acumulación de ácidos orgánicos:
  - Insuficiencia renal.
  - Acidosis láctica (leucemias, tumores sólidos, alcohol etílico, shock).
  - Cetoacidosis diabética.
  - Drogas y fármacos (salicilatos, metanol, paraldehído, etilenglicol).
  - Rabdomiolisis masiva.
  - Ayuno prolongado.

Diagnóstico

El diagnóstico está dado por el correcto uso del método clínico, la realización de un buen interrogatorio y examen físico, identificar la presencia de factores causales, además de la realización de ionograma donde se observará la reserva alcalina disminuida, K^+ normal o elevado, Cl^- normal o elevado y Na^+ normal o bajo.

También se debe realizar una gasometría arterial, donde encontraremos un pH bajo, bicarbonato estándar y exceso de base disminuidos y presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono arterial normal o baja. Ante la normalidad de la presión parcial de dióxido de carbono arterial se debe evaluar un trastorno mixto.

Cuadro clínico

Pueden presentarse las propias manifestaciones de la enfermedad de base, hiperventilación, en casos extremos respiración de Kussmaul, confusión mental, cefalea, hipotensión, depresión miocárdica, arritmias ventriculares malignas y shock; las formas crónicas pueden conllevar un retraso del crecimiento del niño y desmineralización ósea en el adulto.

Tratamiento

El tratamiento de la acidosis metabólica está primeramente destinado a tratar la causa que desencadena u origina dicho trastorno. Los pacientes con insuficiencia renal requieren hemodiálisis, que en ocasiones también se utiliza para los pacientes con intoxicación por etilenglicol, metanol o salicilatos.

En los casos de acidemia grave se suele administrar bicarbonato de sodio, pero se debe hacer con precaución porque en algunas circunstancias suele ser nocivo, cuando este trastorno es secundario a la pérdida de iones de bicarbonato o a la acumulación de ácidos inorgánicos, el tratamiento con bicarbonato suele ser seguro y apropiado. No obstante, cuando la acidosis se debe a la acumulación de ácidos orgánicos, este tipo de terapia es controvertida pues no disminuye significativamente las tasas de mortalidad en estas condiciones y puede asociarse a algunos riesgos. La mayoría de los expertos recomienda la administración de bicarbonato endovenoso cuando el pH presente valor menor o igual que 7,1.

La corrección del total de miliequivalentes que se debe pasar se calcula con la fórmula de Astrop Mellengard: 0,3 (-EB) · kg de peso

El bicarbonato de sodio se calcula mediante la fórmula siguiente: $NaHCO_3$ = 0,6 (-EB) · kg de peso

No se debe corregir la acidosis de forma brusca, después del cálculo que te va a dar el número de mL a pasar puedes dividirlo entre tres y pasar una primera dosis en bolo, posteriormente una segunda que dure aproximadamente 6 h y un control de gasometría posterior te va a indicar la necesidad de

pasarle esa última dosis. En caso de ser necesaria se le puede calcular para durar 12 h.

También el resultado de los mililitros que se calcularon se puede dividir entre dos, pasar una dosis inicial en bolo y una segunda dosis bajo vigilancia gasométrica a durar 6 h.

La corrección de la acidosis puede ocasionar hipopotasemia, por lo que es necesario de forma concomitante iniciar la corrección del potasio.

Siempre debemos tener cuidado al usar el bicarbonato ya que su uso tiene desventajas como son la depresión del pH intracelular, el riesgo de alcalosis, sobrecarga de sodio y líquidos en la insuficiencia cardiaca o renal. También puede aumentar la producción de lactato y ocasionar, además, hipocalcemia, hipopotasemia e hipercapnia.

Alcalemia metabólica

Se refiere al proceso mediante el cual se produce un incremento en la concentración plasmática de bicarbonato que, por lo general, resulta en un aumento del pH sanguíneo; uno de los trastornos más frecuentes vistos en el paciente grave, que puede deberse a una pérdida renal anómala de ácidos no volátiles o de una retención de álcalis.

Se ha reportado una prevalencia de hasta un 50 % debido a la alta frecuencia de vómitos, uso de sondas nasogástricas y de diuréticos. El curso de la alcalosis metabólica se divide en tres fases:

- Fase de generación (en esta etapa existe una pérdida de H+ o ganancia de álcalis):
  - Pérdidas gastrointestinales.
  - Pérdidas renales de H+.
  - Desplazamiento de H+ hacia el espacio intracelular.
  - Administración exógena de bicarbonato.
  - Alcalosis por concentración de volumen.
- Fase de mantenimiento (asociado a la disminución de los ácidos en el fluido extracelular).
- Fase de corrección.

Se clasifican de acuerdo a su respuesta al tratamiento:

- Cloruro sensible: pacientes que responden al cloruro y que tienen concentraciones urinarias de cloruro <10 mEq/L, se ve en pacientes con pérdidas excesivas de ácidos (vómitos, aspiraciones gástricas mantenidas, administración excesiva de bicarbonato, uso de antiácidos por vía enteral, altas dosis de penicilina y pérdidas renales poshipercapnia).
- Cloruro resistente: pacientes resistentes al cloruro con cifras de cloruro urinario >20 mEq/L (hiperaldosteronismo, trastornos renales que aumentan la renina conduciendo a un hiperaldosteronismo secundario, exceso de mineralocorticoides, síndrome androgenital, administración de diuréticos, carga de álcalis y deficiencia severa de potasio).

Diagnóstico

Para hacer un correcto diagnóstico es importante realizar un buen interrogatorio y examen físico para identificar los factores causales, posteriormente corroborar el mismo con un ionograma (reserva alcalina elevada, sodio aumentado y potasio y cloro disminuidos); también se debe realizar una gasometría arterial (pH elevado, exceso de base y bicarbonato estándar elevados, presión parcial de dióxido de carbono arterial normal o elevada).

Además, valorar el cloro urinario para clasificarla y tratarla a su vez y evaluar la presencia o no de trastornos mixtos.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con alcalosis metabólica no presentan manifestaciones clínicas. Sin embargo, los que presentan dependen de la hipopotasemia y de la hipocloremia:

- Manifestaciones clínicas dependiente de la enfermedad renal.
- Hiperirritabilidad, convulsiones.
- Tetania a causa de la hipocalcemia.
- Trastornos mentales.
- Depresión respiratoria.
- Arritmias cardiovasculares y cambios en el electrocardiograma dependientes de la hipocaliemia.
- Astenia marcada.

Tratamiento

Generalmente este trastorno no precisa de un tratamiento específico, por lo que siempre debe tratarse la causa subyacente y la depleción de volumen de K+.

En caso de existir una fuente exógena de álcalis (bicarbonato, citrato, lactato, acetato) lo primero es suspender la fuente que puede estar exacerbando esta alcalemia.

Tratamiento de la alcalosis metabólica cloruro sensible

Seguir las indicaciones siguientes:

- Inicialmente se trata si el pH está por encima de 7,50.
- Restauración de la volemia y remplazo de cloruro en forma de NaCL, KCL, o ambos.
- La corrección del potasio siempre que no exista insuficiencia renal crónica (IRC) aguda.
- Los pacientes con succión nasogástrica, o vómitos, pueden beneficiarse con el uso de anti-H_2 o inhibidores de la bomba de protones para así disminuir la secreción acida gástrica, además de corregir el déficit de cloro existente.
- En casos de alcalemia metabólica severa con sintomatología neurológica, o lo bastante grave para producir hipoventilación ($PaCO_2$ >60 mm Hg), se debe administrar cloruro de amonio o ácido clorhídrico endovenoso para disminuir la concentración plasmática de bicarbonato.
- Si existen edemas, se utiliza la acetazolamida c/12 h; si el potasio está bajo, considerar diuréticos ahorradores de potasio.
- La hemodiálisis o hemofiltración con baño bajo en acetato, bajo en bicarbonato o altos en cloro, puede ser útil en pacientes con alcalemia metabólica, sobrecarga de volumen e insuficiencia renal.
- También se han utilizado sales acidificantes como el clorhidrato de lisina y de arginina (riesgo mayor de hipocaliemia). Pero son contraindicados si hay disfunción hepática.

Para calcular la cantidad de ácido clorhídrico se utiliza la fórmula siguiente: Cl (mmol) = (HCO_3 medido – 30) x kg de peso corporal y el resultado dividido entre 2.

Esta solución, aunque isotónica, tiene un pH muy bajo y es muy irritante, hay que administrarla a goteo lento por vía central en un promedio de 12 h, haciendo conteos de gasometrías a intervalos cortos de 30 min a 1 o 2 h.

Tratamiento de la alcalemia metabólica cloruro resistente

Seguir las indicaciones siguientes:

- En los pacientes con cloro urinario mayor de 15 mEq/L y un volumen de líquido extracelular normal o expandido es bastante improbable que respondan a soluciones que contengan cloro. En estos casos lo principal es corregir específicamente la causa.
- En los pacientes edematosos con alcalemia metabólica por tratamiento diurético y en los hipermineralocorticismos es fundamental la corrección de la hipopotasemia.
- Deben utilizarse los diuréticos ahorradores de potasio, además de corregir la causa subyacente.
- En el síndrome de Bartter el tratamiento más efectivo son los inhibidores de las prostaglandinas (indometacina 150-200 mg al día).
- Se puede utilizar la hemodiálisis, sobre todo en los casos que coexista intoxicación digitálica o hipercapnia grave. También se puede utilizar el tratamiento quirúrgico en casos como el hiperaldosteronismo primario, siempre con vigilancia estricta de la tensión arterial.

Acidemia respiratoria

Es un trastorno clínico, de evolución aguda o crónica, caracterizado por un pH arterial bajo. Está provocado por un aumento de la concentración de hidrogeniones debido a la elevación primaria de la presión parcial de dióxido de carbono arterial y aumento variable de la concentración de HCO_3, como resultados de múltiples factores etiológicos responsables de la falla respiratoria.

Causas

Se citan las causas siguientes:

- El sujeto normal produce 220 mmol/kg/día de CO_2, que deben eliminarse a diario del organismo a través de la ventilación pulmonar. El ritmo de excreción de CO_2 es directamente proporcional a la ventilación alveolar, por lo que cuando esta disminuye, se provoca una retención de CO_2 en el organismo; como mecanismo compensador se produce la reabsorción renal de HCO_3, mecanismo que no funciona a plena capacidad hasta 24 o 36 h después de haber iniciado el trastorno.
- Importante conocer que de existir una falla respiratoria, los factores responsables de la misma serían:
  - Por trastornos mecánicos del aparato respiratorio (fracturas costales seriadas, fracturas del esternón, elevación del diafragma, deformaciones torácicas y estrechamiento del árbol bronquial).
  - Por afecciones del parénquima pulmonar (colapso pulmonar postoperatorio, aspiración bronquial, edema pulmonar, neumonía, estatus asmático y fibrosis pulmonar).
  - Trastornos del centro respiratorio (trauma craneoencefálico, medicamentos depresores del propio centro, enfermedad cerebrovascular y edema cerebral).
  - Por causas periféricas (lesión neuromuscular, parálisis periódica familiar, distrofia muscular progresiva e hipopotasemia marcada).

Diagnóstico

Mediante el método clínico se deben evaluar las manifestaciones clínicas e identificar los factores causales. Además de trastornos hemogasométricos y del ionograma dados por:

- pH arterial y capilar menor de 7,35; venoso menor de 7,28.
- Presión parcial de dióxido de carbono arterial y capilar mayor de 45 mm Hg; venoso mayor de 53 mm Hg.
- Bicarbonato estándar arterial, capilar y venoso normal o elevado, según la compensación metabólica. En casos de que exista acidosis mixta estaría disminuido.
- Presión parcial de oxígeno arterial normal o baja según exista o no permanencia de trastornos de la ventilación, difusión, transportación o utilización del oxígeno.
- Saturación de oxígeno de la hemoglobina normal o baja, según existan o no trastornos de la presión parcial de oxígeno arterial.
- Na^+ elevado.
- Cl^- disminuido.
- K^+ elevado.

También, en dependencia de la posibilidad diagnóstica, se debe realizar radiografía del tórax, del cráneo y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, para un mejor enfoque de dicho trastorno, se clasifica en tipo 1 (hipoxemica) y tipo 2 (hipercapnica) (tabla 28.4).

Tabla 28.4. Clasificación de la acidemia respiratoria

Tipo 1	Tipo 2
Trastornos del sistema nervioso central	**Enfermedad pulmonar**
- Sobredosis de medicamentos	- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Hipoventilación primaria	- Asma
- Traumatismos e infecciones	- Infecciones graves
- Enfermedad cerebrovascular	- Síndrome de distress respiratorio agudo
- Edema cerebral importante	- Tromboembolismo pulmonar
- Mixedema	- Enfermedad pulmonar intersticial
- Enfermedad de la médula espinal	- Edema pulmonar intersticial
- Neurotoxinas	

Tabla 28.4. (cont.)

Tipo 1	Tipo 2
Trastornos del sistema nervioso periférico	**Enfermedad pulmonar y de la pared**
- Síndrome de Guillain-Barré - Esclerosis múltiple - Esclerosis lateral amiotrófica - Poliomielitis - Miastenia graves - Botulismo	- Escoliosis
Trastornos de la pared torácica	**-**
- Toracoplastia - Espondilitis anquilosante	-
Trastornos de los músculos respiratorios	**-**
Polimiositis Distrofia muscular	-
Obstrucción de la vía aérea superior	**-**
Epiglotitis Estenosis traqueal Trastornos laríngeos Esclerosis lateral amiotrófica	-
Mal funcionamiento de los ventiladores mecánicos	**-**

Cuadro clínico

Los pacientes con hipercapnia aguda toleran menos el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial, que los que tienen hipercapnia crónica. Debido a la menor compensación de la primera, se puede afirmar que no existe una estrecha relación entre las manifestaciones clínicas y el nivel de presión parcial de dióxido de carbono arterial.

Si la presión parcial de dióxido de carbono arterial es mayor que 60 mm Hg, suelen aparecer:

- Contracciones musculares.
- Temblor en forma de aleteo.
- Arritmias cardiacas, hipertensión arterial.
- Estupor, coma.
- En presencia de narcosis por CO_2 se presentan cefalea, irritabilidad neuromuscular, desorientación, estupor, coma, aumento de la presión intracraneal y bradicardia.

Tratamiento

Se indica el siguiente tratamiento:

- Su principal objetivo es superar la hipoventilación alveolar existente para conseguir la disminución de la presión parcial de dióxido de carbono arterial y revertir el factor desencadenante o la causa etiológica.
- En los estados patológicos agudos se utilizará sin retraso alguno la ventilación artificial (invasiva o no) si se observa un aumento progresivo de la presión parcial de dióxido de carbono arterial o manifestaciones del sistema nervioso por hipercapnia.
- En los enfermos insuficientes respiratorios crónicos agudizados (EPOC) la conducta es más conservadora, pues estos la toleran mejor.
- La administración de HCO_3 está indicada solamente cuando el pH sea menor de 7,00 y no se disponga de ventilación mecánica. Su empleo en

enfermos con edema agudo del pulmón es muy riesgoso, ya que aumentan sustancialmente el grado de congestión pulmonar y de insuficiencia respiratoria; en casos de insuficiencia respiratoria crónica e insuficiencia renal es recomendado el uso de acetazolamida.

- En la acidosis respiratoria crónica la compensación renal es tan eficiente que nunca es necesario tratar el pH; la terapia debe estar dirigida a mejorar la ventilación alveolar, disminuir y elevar la presión parcial de dióxido de carbono arterial; siempre recordando que, si esta es corregida muy bruscamente, el paciente puede desarrollar alcalosis extracelular y del sistema nervioso central.

Alcalemia respiratoria

Es un trastorno clínico provocado por una disminución de la concentración de hidrogeniones y caracterizado por un pH arterial elevado, presión parcial de dióxido de carbono arterial baja y reducción variable en el bicarbonato plasmático como consecuencia de múltiples factores etiológicos.

Causas

La alcalemia respiratoria es causada comúnmente cuando hay una respiración más profunda y acelerada de lo normal, pudiendo ser causada en las siguientes situaciones:

- Hiperventilación.
- Fiebre alta.
- Enfermedades neurológicas que producen desregulación del centro respiratorio.
- Altitudes elevadas.
- Envenenamiento por salicilatos.
- Estados hiperdinámicos (anemia, beriberi, sepsis, hipertiroidismo).
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Cirrosis hepática.
- Respiración por monitores desajustada, generalmente observada en la unidad de cuidados intensivos.

Diagnóstico

Se basa en la utilización correcta de un buen interrogatorio y examen físico, poniendo en evidencias los factores casuales. Se evalúan las alteraciones hemogasométricas siguientes:

- pH arterial mayor de 7,45 y venoso mayor de 7,35.
- Presión parcial de dióxido de carbono arterial menor de 35 mm Hg y venoso menor de 45 mm Hg.
- Bicarbonato estándar normal o disminuido según la compensación metabólica existente. En caso de alcalosis mixta estaría elevado.
- Exceso de base normal o disminuido, según la compensación metabólica existente. En caso de alcalosis mixta estaría elevado.
- Presión parcial de oxígeno arterial normal o bajo, si el aire ambiente es pobre en oxígeno o si la causa inicial de hiperventilación es hipoxemia inicial.
- Saturación de oxígeno de la hemoglobina normal o en relación con alteraciones de la presión parcial de oxígeno arterial.

También se observan las alteraciones del ionograma (sodio bajo, cloro elevado y potasio disminuido). Además, se debe realizar radiografía de tórax y punción lumbar en caso de ser necesario.

Cuadro clínico

Se encuentran manifestaciones dependientes de la causa que lo provoca, generalmente se observan manifestaciones de disfunción cerebral (dificultad para hablar, parestesias motoras que pueden ser permanentes por la disminución de la circulación cerebral).

También puede aparecer tetania, convulsiones (en especial si hay antecedentes epilépticos), hormigueo de los dedos y espasmo carpopodálico; además, arritmias cardiacas e hipotensión.

Tratamiento

Por lo general el grado de alcalemia producido por esta afección no es peligroso, pero cuando el pH está por encima de 7,60, la presión parcial

arterial de dióxido de carbono por debajo de 20 mm Hg, o existen arritmias o manifestaciones graves de hipocapnia del sistema nervioso se debe comenzar con tratamiento específico, siempre evaluando la posibilidad de inicialmente tratar la causa subyacente.

Procurar que el paciente retenga dióxido de carbono, respirar en una bolsa de papel o nylon provocando un aumento del espacio muerto y así disminuye la ventilación alveolar y aumenta la presión parcial arterial de dióxido de carbono. Existen dispositivos como la cámara cefálica y las máscaras de respiración que sustituyen el cartucho antes mencionado.

La administración de dióxido de carbono no está indicada pues perpetua la hiperventilación al igual que puede ocurrir con los dispositivos anteriormente mencionados.

También se utilizan el uso de ansiolíticos y apoyo emocional. Cuando la alcalemia respiratoria es marcada, se puede valorar el uso de pequeñas cantidades de morfina.

Se debe administrar oxígeno si la hiperventilación es por hipoxia. Cuando existe compromiso de la irrigación cerebral se aconseja relajación, sedación, para aplicar soporte ventilatorio, controlado a bajas frecuencias.

Con manifestaciones clínicas graves e hipoxemia severa se debe ventilar el paciente con modalidad controlada, se utilizará la fracción de oxígeno inspirada (FiO_2) necesaria para corregir la hipoxemia y se controlarán los resultados por medio de gasometrías.

Trastornos ácido-base mixtos

Se deben a la coexistencia simultánea de dos o más alteraciones ácido-básicas simples y se les considera erróneamente, en muchas ocasiones, como respuestas compensatorias.

Causas

Las principales causas de los trastornos ácido-base mixtos son:

a. Acidosis respiratoria + acidosis metabólica:
   - Paro cardiorrespiratorio.
   - Edema pulmonar grave.
   - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxemia.
   - Intoxicaciones exógenas graves.
   - Acidosis metabólica con hipocaliemia grave (<2 mEq/L).

b. Acidosis respiratoria + alcalosis metabólica:
   - Neumopatías obstructivas crónicas en pacientes con aspiración gástrica, vómitos o tratamiento con diuréticos.

c. Alcalosis respiratoria + alcalosis metabólica:
   - Insuficiencia hepática con aspiración gástrica/vómitos o terapéutica con diuréticos.
   - Pacientes ventilados con aspiración gástrica, tratamiento con diuréticos o ambos.
   - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica hiperventilado.

d. Alcalosis respiratoria + acidosis metabólica:
   - Shock séptico.
   - Tromboembolismo pulmonar en bajo gasto.
   - Insuficiencia renal con sepsis grave.
   - Intoxicación por salicilatos.
   - Cirrosis hepática.

e. Acidosis metabólica + alcalosis metabólica:
   - Insuficiencia renal crónica y vómitos.
   - Vómitos y diarreas incoercibles.
   - Hipovolemia con vómitos o utilización de diuréticos.

f. Acidosis metabólica mixta:
   - Acidosis metabólica hipercloremica + acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada:
     - Diarrea con acidosis tubular renal + acidosis láctica.
     - Cetoacidosis diabética en resolución.
     - Diarrea + acidosis con brecha aniónica aumentada.
   - Acidosis metabólica hipercloremica mixta:
     - Hiperalimentacion y diarrea.
     - Bloqueador de anhidrasa carbónica + enfermedad renal o digestiva.

- Acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada mixta:
  - Cetoacidosis + acidosis láctica.
  - Intoxicación por metanol o salicilatos + acidosis láctica.
  - Uremia + acidosis con brecha aniónica aumentada.

Diagnóstico

Para el diagnóstico es necesario un interrogatorio certero y un análisis clínico detallado del paciente, además de la aplicación de las fórmulas de límites de compensación señaladas en cada uno de los trastornos simples; la realización de una gasometría e ionograma arterial, además del cálculo del anion gap, del delta gap, del delta cloro y el delta bicarbonato.

También existen elementos que permiten sospechar y diagnosticar un trastorno mixto:

- La existencia de causas primarias para más de un trastorno simple.
- Que los límites de compensación sobrepasen o no alcancen los establecidos como normales.
- Que el valor del aumento de la brecha aniónica sea mayor que la disminución del bicarbonato.

Tratamiento

Las indicaciones para los trastornos ácido-base mixtos son:

- Normalizar el pH.
- Evitar que el tratamiento de un trastorno agrave el otro.
- Tratar ambos trastornos simultáneamente siendo más enérgico con el que provoque manifestaciones clínicas más graves o predomine según el pH.
- Se utilizan los mismos principios terapéuticos de los trastornos simples, con un seguimiento gasométrico más frecuente para valorar las modificaciones que la corrección de un trastorno le pueda ocasionar al otro.
- Se han descrito asociaciones triples, raras y de difícil diagnóstico. Usualmente se realiza el diagnóstico de un trastorno metabólico y al calcular la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial se aprecia uno respiratorio sobreañadido. Si a esto se le adiciona que el delta cloro o de la brecha aniónica resulta distinto al del bicarbonato, entonces se diagnostica un trastorno triple.

Bibliografía

Alcázar Arroyo, R., Albalate Ramón, M., de Sequera Ortiz, P. (2019). Trastornos del metabolismo Ácido- Base. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid: Sociedad Española de Nefrología, [Aprox.44p.]. Recuperado de: https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-trastornos-del-metabolismo-acido-base-403

Aristizábal Salazar, R. E., Calvo Torres, L. F., Valencia Arango, L. A., Montoya Cañon, M., Barbosa Gantiva, O., Hincapié Baena, V. (2015). Equilibrio ácido-base: el mejor enfoque clínico. Rev Colombiana Anestesiol, 43(3), Recuperado de: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0120334715000441?token=EE83445810BCCA9F17D66FC6D088F9BDDDE9B50A4D057BC8DFF9A13A59852BE32563A61285B9B383A5D59D67C30EF46D

Saínz Menéndez, B. (2006). Alteraciones del equilibrio Acido Básico. Rev Cubana Cir, 45(1). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932006000100011

Sánchez Díaz, J. S., Martínez Rodríguez, E. A., Méndez Rubio, L. P., Peniche Moguel, K. G., Huanca Pacaje, J. M., López Guzmán, C., et al. (2016). Equilibrio ácido- base. Puesta al día. Teoría de Henderson-Hasselbalch. Med Interna México, 32(6), 646-660. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim166g.pdf

Sánchez Díaz, J. S., Martínez Rodríguez, E. A., Peniche Moguel, K. G., Díaz Gutiérrez, S. P., Pin Gutiérrez, E., Cortés Román, J. S., et al. (2018). Interpretación de gasometrías: solo tres pasos, solo tres fórmulas. Medicina Critica, 32(3), 156-159. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2018/ti183h.pdf

Vera Carrasco, O. (2018). Trastornos del equilibrio Ácido-Base. Rev Méd La Paz, [Aprox.12p.]. Recuperado de: http://www.scielo.org.bo

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE IV

Enfermedades del sistema digestivo

CONTENIDO

383 **Capítulo 29.** Enterocolitis infecciosa aguda

387 **Capítulo 30.** Úlcera péptica

393 **Capítulo 31.** Gastritis aguda

397 **Capítulo 32.** Enfermedad inflamatoria intestinal

404 **Capítulo 33.** Síndrome de malabsorción intestinal

412 **Capítulo 34.** Cirrosis hepática

420 **Capítulo 35.** Encefalopatía hepática

425 **Capítulo 36.** Pancreatitis aguda

439 **Capítulo 37.** Pancreatitis crónica

eCIMED
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 29

Enterocolitis infecciosa aguda

Luis Fernández Fajardo

La enterocolitis o diarrea infecciosa aguda se define como un aumento de volumen, fluidez o consistencia de las heces fecales en relación con el hábito intestinal normal del individuo; por lo general, con una frecuencia de más de 3 veces por día y un volumen mayor que 200 g. La duración suele ser menor de 4 semanas, con frecuencia menor de 14 días y un curso autolimitado, por lo que no necesariamente se requieren de estudios diagnósticos complejos.

Patogenia

Según el tipo de diarrea esta puede ser:

- Diarrea secretora: suelen ser voluminosas, inducidas por enterotoxinas al actuar sobre receptores moduladores del transporte iónico intestinal bloqueando el transporte sodio/hidrógeno, activación de la adenilciclasa y aumento de la producción de mediadores celulares como IL-1 y prostaglandinas, entre otras.
- Diarrea invasiva: por mecanismo de endocitosis que provoca daño directo a la mucosa e invasión hística intestinal.
- Diarrea multifactorial: en la cual se involucran factores locales de las células endocrinas intestinales, citoquinas y neuropéptidos producidos **in situ** y a distancia, por ejemplo, el cólera.

Causas

Entre las causas se encuentran:

- Virales (50-70 %): Norovirus, Astrovirus, Rotavirus, Calicivirus, Parvovirus, Pestivirus, Adenovirus, Citomegalovirus, etc.
- Bacterianas (15-20 %): Salmonellas, **Shigella, Yersinia, Campylobacter, Escherichia coli** enteropatógena, **Escherichia coli** enteroinvasiva, **Staphylococcus aureos, Bacillus cereus, Vibrio cholerae, Clostridium difficile**, etc.
- Protozoarios (10-15 %): **Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Cryptosporidium parvum**.
- Enterocolitis inducida por proteínas de alimentos, alteraciones inmunológicas mediadas por anticuerpo o de tipo celular, donde también desempeñan funciones importantes los neutrófilos, plaquetas y disfunción eosinofílica.

Estadísticamente, los gérmenes más frecuentes son:

- Norovirus.
- Campylobacter-enteritis.
- Rotavirus.
- Salmonelosis.
- **Escherichia coli** enteropatógena.
- **Escherichia coli** enteroinvasiva.
- Giardia.
- Yersiniosis.
- Criptosporidiasis.
- Shigelosis.

Los vehículos de entrada se encuentran en estas situaciones:

- Bañarse o beber agua de ríos, lagos y manantiales contaminados.
- Lácteos no pasteurizados.
- Aves y huevos.
- Carne poco cocinada.
- Mariscos y pescados crudos.
- Quesos blandos.

Diagnóstico

Se realiza mediante los elementos del cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Con frecuencia la duración es autolimitada a 3 días o menos. Es importante la evaluación médica cuando:

- Existe deshidratación, fiebre de más de 38 °C, estado de respuesta inflamatoria sistémica, más de 6 deposiciones diarias o duración por más de 3 días.
- La diarrea es disenteriforme. Cuando se asocian a estados de inmunodepresión (sida, quimioterapia, uso de inmunosupresores, neutropenia, anemia aplástica y deficiencia de IgA en superficies mucosas).

El cuadro clínico varía en dependencia del germen y el estado de salud previa del hospedero. Se ha clasificado, basándose en criterios clínicos y de laboratorio, en dos tipos:

- No inflamatorias: la diarrea es profusa y acuosa, originada en el intestino delgado y cuya patogenia es resultado del efecto de enterotoxinas citotóxicas liberadas por algunos gérmenes como el **Staphylococcus, Bacillus cereus, Vibrio cholerae, Escherichia coli,** etc. Suelen encontrarse menos de 3 leucocitos polimorfonucleares por 4 campos en examen microscópico y el coprocultivo suele ser negativo. La deshidratación es frecuente.
- Inflamatorias: se caracterizan por ser diarreas disentéricas; por tanto, de origen en el colon. La patogenia es por invasión directa del germen o por la acción de sus toxinas, con frecuencia es una combinación de ambos mecanismos, aquí se pueden identificar a la Salmonella, **Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile, Entamoeba histolytica** y **Yersinia**. El examen microscópico demuestra más de 3 polimorfonucleares por 4 campos, los coprocultivos son frecuentemente positivos. Otra característica es la asociación a septicemias, metástasis sépticas y complicaciones tipo síndrome urémico hemolítico en niños.

Exámenes complementarios

Se deben indicar los siguientes:

- Hemograma, leucograma, ionograma y hemogasometría.
- Hemocultivos: cuando exista fiebre de 38 °C o más y afección clínica severa.
- Coprocultivos previos al uso de antibióticos, si es posible. Se debe tomar de muestras de heces fecales emitidas antes de las 2 h o utilizar el medio de transporte de Cary-Blair o el de Schaudinn.
- Test de toxina de Shiga: cuando haya fiebre alta, dolor abdominal y disentería.
- Test de toxina A (+B) del **Clostridium difficile**: cuando se sospeche de una colitis seudomembranosa.
- Examen microscópico de heces fecales para búsqueda de protozoos.
- Test de Elisa para protozoarios como **Giardia, Entamoeba histolytica** y **Cryptosporidium spp**.
- Anticuerpo fluorescente directo para la Giardia, amebiasis y otros.
- Tinción con MAF (modified acid-fast) para criptosporidiasis.
- Métodos moleculares de diagnóstico a múltiples patógenos (reaginas analítico-específicas), todavía muy costosos para su generalización.
- PCR-multiplex para **Cryptosporidium ssp** y Giardia. Es el examen más específico y sensible.

Tratamiento

Las bases para el tratamiento son:

- Rehidratación.
- Tratar los síntomas.
- Identificar las complicaciones.
- Evitar la propagación de infecciones.
- Identificar posible extensión de peligro a la salud pública.

Rehidratación

Preferiblemente por vía oral a razón de 2 L en las primeras 24 h usando soluciones aprobadas por la Organización Mundial de la Salud con características como las siguientes:

- Cloruro de sodio: 75 mmol/L.
- Glucosa: 65 mmol/L.
- Cloruro de potasio: 75 mmol/L.
- Citrato de sodio: 10 mmol/L.

También es importante:

- La vía parenteral se indica cuando existen vómitos o hay evidencias de deshidratación severa con pérdida de peso mayor que el 10 %. Se sugiere el uso de Ringer lactato y expansores del plasma cuando hay evidencias clínicas de shock hipovolémico.
- Restauración de la dieta lo más pronto posible con tomas pequeñas y un aporte calórico adecuado, los carbohidratos favorecen la absorción de agua y sodio. No siempre es necesaria la restricción de lácteos porque no es habitual el desarrollo de intolerancia a la lactosa.
- Uso de inhibidores de la motilidad como la loperamida a 0,8 mg/kg/día. No utilizar en menores de edad ni tampoco por periodos superiores a las 48 h.
- Uso de antimicrobianos de forma empírica, luego de la toma de muestras para estudios de cultivo e inmunológicos, si así se requirieran. Se indican:
  - Ciprofloxacino: 500 mg c/12 h por 5 días.
  - Trimetropim-sulfametoxazol (80-400 mg) 2 tabletas c/12 h por 5 días.
  - Este tratamiento empírico se aplica cuando las diarreas son de tipo inflamatorio y en pacientes con enfermedades de base o ancianos en donde la posibilidad de peligro para la vida es real.

Tratamiento específico

La actualización del tratamiento específico, con relación a los gérmenes mencionados como los más frecuentes causantes de enterocolitis infecciosa aguda, es la siguiente:

- Norovirus: sintomático.
- Astrovirus: sintomático.
- Rotavirus: sintomático.
- Adenovirus: sintomático.
- Salmonella:
  - Ciprofloxacino: 500 mg c/12 h por 5-7 días.
  - Azitromicina: 1 g/día por 5 días.
  - Otros antibióticos a utilizar son el trimetropim-sulfametoxazol, amoxicilina, ceftriaxona y ofloxacino.
- Shigella:
  - Ciprofloxacino: 500 mg c/12 h por 7-10 días.
  - Azitromicina: 1-1,5 g/día por 5 días.
  - Pivmecillicinam: 20 mg/kg 4 veces al día.
  - Ceftriaxona: 50-100 mg/día por vía intramuscular por 2-5 días.
- Yersinia:
  - Ciprofloxacino: 500 mg c/12 h por 7 días.
  - Doxiciclina: 200 mg/24 h por 7 días.
  - Tetraciclina: 500 mg c/6 h por 7 días.
  - Cloranfenicol y gentamicina: alternativamente.
- Campylobacter:
  - Azitromicina: 1 g/día por 1-3 días.
  - Eritromicina: 250 mg c/6 h por 5-7 días.
  - Ciprofloxacino: 500 mg c/12 h por 5-días.
  - Escherichia coli enteropatógena:
  - Ciprofloxacino: 500 mg c/12 h por 7 días.
  - Norfloxacino, trimetropim-sulfametoxazol, azitromicina y rifaximina pueden ser alternativas.
- Escherichia coli enteroinvasiva-enterohemorrágica: similar al anterior.
- Staphylococcus aureus (toxina): autolimitado, sintomático.
- Bacillus cereus (toxina): autolimitado, sintomático.
- Vibrio cholerae: rehidratación, doxiciclina 300 mg/L dosis. Otras alternativas son ciprofloxacino, azitromicina, trimetropim-sulfametoxazol.

- **Clostridium difficile**: metronidazol 500 mg c/8 h por 7 días. Alternativas son la vancomicina, fidaxocimicina y rifaximina.
- **Giardia lamblia**: metronidazol 500-750 mg c/8 h por 5 días, tinidazol 2 g/dosis única, repetir a la semana, nitazoxamida 500 mg c/12 h por 3 días. Alternativas son la paromomicina, mepacrina y albendazol.
- **Cryptosporidium**: no tratar en pacientes inmunocompetentes; tratar la enfermedad base en inmunosuprimidos, por ejemplo, enfermos de sida.

Bibliografía

Brown-Whitehorn, T. F. & Cianferoni, A. 2019. Food protein induced enterocolitis (FPIES) : diagnosis and management, Cham, Switzerland, Springer. Friede, T., Rover, C., Wandel, S. & Neuenschwander, B. (2017). Meta-analysis of few small studies in orphan diseases. Res. Synth. Methods 8, 79–91.

Cantey, J. B. 2018. Neonatal infections : pathophysiology, diagnosis, and management, Cham, Switzerland, Springer.

Cloutier RL. (2009). Neutropenic enterocolitis. Emerg Med Clin North Am; 27:415–422.

Formal, S. B. & Gemski, P. 1977. Bacterial enterocolitis, Baltimore, Williams & Wilkins.

Froussard, P. & Blake, E. T. 1905. Mucomembranous enterocolitis, London,, Glaisher.Groh-Wargo, S., Thompson, M., Cox, J. H. & Academy Of Nutrition And Dietetics. Pediatricnutrition Practice Group 2016. Academy of Nutrition and Dietetics pocket guide to neonatal nutrition, Chicago, Illinois, Academy of Nutrition and Dietetics.

Greenberg R. G., et al. (2019). Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child H, Human Development Neonatal Research N Prolonged duration of early antibiotic therapy in extremely premature infants. Pediatr. Res. 85, 994–1000.

Ghosh, T. **et al.** (2019). A Combination of Linalool, Vitamin C, and Copper Synergistically Triggers Reactive Oxygen Species and DNA Damage and Inhibits Salmonella enterica subsp. enterica Serovar Typhi and Vibrio fluvialis. Appl Environ Microbiol 85. Recuperado de: https://doi.org/10.1128/AEM.02487-18

K. W., Ghishan, F. K. & Kiela, P. R. (2015). Tlymphocyte dynamics in inflammatory bowel diseases: role of the microbiome. Biomed. Res. Int., 504638 (2015).

Neu, J., Poindexter, B. & Polin,.Gastroenterology and nutrition : neonatology questions and controversies, Philadelphia, PA, Elsevier.

Ogra, P. L., Walker, W. A., Lèonnerdal, B. & Nestlâe Nutrition Institute 2020. Milk, mucosal immunity and the microbiome : impact on the neonate, Basel ; Hartford Switzerland, Karger ; Nestlâe Nutrition Institute.

Hackam, D. 2020. Necrotizing enterocolitis : pathogenesis, diagnosis and treatment, Boca Raton, CRC Press.

Shafey A, Ethier MC, Traubici J, Naqvi A, Sung L. (2013). Incidence, risk factors, and outcomes of enteritis, typhlitis, and colitis in children with acute leukemia. J Pediatr Hematol Oncol.35:514–517.

Capítulo 30

Úlcera péptica

Alejandro Laborie Urbay

La úlcera péptica se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o el duodeno, de 5 mm o más, que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa y que se extiende hasta la mucosa muscular.

Desde el punto de vista histológico las úlceras se han definido como defectos necróticos de la mucosa que atraviesan la capa muscular y llegan a la submucosa, mientras que los defectos necróticos más superficiales se consideran erosiones.

Normalmente se usa el término de úlcera péptica para referirse a las ulceraciones del duodeno, estómago o ambas, pero estas ulceraciones pueden aparecer en cualquier parte del tubo digestivo que quede expuesta al ácido y la pepsina en concentraciones y tiempo suficientes.

La distinción de términos entre úlcera y erosiones es en algunos casos arbitrarias, ya que el término de enfermedad por úlcera péptica incluye los términos de ulceraciones y erosiones. Las lesiones se denominan pépticas por la enzima pepsina que juega un papel proteolítico con el pH ácido del tubo digestivo.

En la práctica clínica raras veces solemos confirmar que las lesiones, que llamamos úlceras pépticas, atraviesan realmente la capa muscular de la mucosa o que las lesiones consideradas como erosiones no la atraviesen.

Epidemiología

Hasta el siglo XIX era una entidad poco frecuente, descrita por primera vez en 1835. El riesgo de padecer de úlcera péptica y morir a causa de complicaciones asociadas a ella fue aumentando en estudios de cohorte realizados entre los años 1840 y 1890. Hubo un pico de incidencia en la primera mitad del siglo XIX.

Hacia la primera mitad del siglo XX la incidencia de la enfermedad continuó en aumento, donde se consideró que el estrés y la dieta constituían factores importantes en la patogenia de la enfermedad. Hacia los años 50 del pasado siglo, los investigadores y clínicos centraron sus estudios en la influencia que ejercía el ácido gástrico dentro de la patogenia de la enfermedad, convirtiéndose los antiácidos en el tratamiento de elección. En los años 80 aparecen los inhibidores de la bomba de protones (IBP), produciendo una mayor supresión ácida y porcentajes mayores de curación de la úlcera péptica. Aunque muchos estudios llevados a cabo en aquella época demostraban la curación de las úlceras, la mayoría de los pacientes experimentaban una recidiva de la enfermedad un año después de suspender el tratamiento, por lo que se consideró como una enfermedad crónica e incurable en la mayor parte del pasado siglo. Hacia la misma década de los 80, los investigadores descubrieron que la gran mayoría de las úlceras se asociaban a infección por **Helicobacter pylori** o a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), lo cual revolucionó el concepto anterior de enfermedad crónica y el tratamiento de las úlceras pépticas, haciendo de estas una enfermedad curable, aunque queda todavía una minoría importante de pacientes que no presentan aparentemente ninguno de estos factores predisponentes.

Se dice que la úlcera gástrica tiende a aparecer más tarde en la vida que las duodenales, esta enfermedad es más frecuente en varones y estudios necrológicos sugieren que la incidencia de ambos tipos de úlceras es similar.

Basados en estudios diagnósticos se dice que la enfermedad tuvo una incidencia hasta el año 2019 de un rango de 0,14-0,19 % en países desarrollados. En países en vía de desarrollo, la incidencia anual, hasta 2019, descendió a 0,03-0,17 %, lo cual está sostenido por el acceso a los servicios de salud de la población y la disponibilidad de medios diagnósticos en estos países. La prevalencia de la enfermedad varía según el nivel de industrialización de cada región, siendo de 0,12-4.7 % en países desarrollados y de 0,1-2,6 % en países en vías de desarrollo.

En nuestra región destaca EE.UU. con una incidencia anual de hasta 4 millones de individuos y una prevalencia aproximada de 12 % en varones y del 10 % en mujeres respectivamente, registrándose unas 15 000 defunciones anuales por complicaciones asociadas a esta enfermedad. En Cuba, hasta el año 2014, la úlcera digestiva constituyó la vigésima causa de muerte y ocurrieron 372 defunciones, para una tasa de 3,3/100 000 hab.

Etiología y etiopatogenia

Las causas más frecuentes de úlceras pépticas son la infección por **H. pylori** y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES); también, parece existir cierta agregación familiar y se ha relacionado con la presencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barret, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cirrosis hepática y la insuficiencia renal. En la tabla 30.1 se describen otras causas menos frecuentes. En última instancia una úlcera péptica se produce cuando los efectos cáusticos del ácido y la pepsina superan la capacidad de los mecanismos de la mucosa que se oponen a estos (tabla 30.2).

Tabla 30.1. Causas menos frecuentes de úlcera péptica

Causas	Ejemplos
Infecciones	Herpesvirus, citomegalovirus
Farmacológicas	Bifosfonatos, clopidogrel, esteroides, espironolactona, quimioterapéuticos
Hormonales	Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison), mastocitosis
Enfermedades infiltrativas	Sarcoidosis, enfermedad de Crohn
Otras	Úlceras por estrés, trasplante de órganos, idiopáticas

Tabla 30.2. Mecanismos de la mucosa que se oponen

Prepiteliales	Epiteliales	Posepiteliales
- Capa prominente de moco - Película de agua rica en bicarbonato - Capa hidrófoba formada por fosfolípidos	- Membrana de células epiteliales y complejo de uniones estrechos entre las células superficiales - Bombas de iones presentes en las membranas celulares que cambian Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_{3-} - Contransportador de Na^+/HCO_{3-} de células epiteliales duodenales - Mecanismo de restitución rápida compuesto por EFG (emigración celular) - Mecanismo de regeneración compuesto por EFG	- Irrigación sanguínea - Marea alcalina

Leyenda: EFG: factor de crecimiento epidérmico.

Por otro lado, los pacientes consumidores de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y que además presenten infección por H. pylori, no solo tienen mayor riesgo de úlcera, sino también de sufrir complicaciones hemorrágicas asociado a esta enfermedad.

Diagnóstico

Este se realiza mediante los datos que aportan las manifestaciones clínicas, la exploración física y los exámenes complementarios.

Manifestaciones clínicas

Hasta un 70 % de las úlceras pépticas son asintomáticas. En aquellas personas con síntomas el dolor abdominal de localización epigástrica es el síntoma predominante, de características urentes o lacerantes, que puede describirse además como "hambre dolorosa".

El patrón típico del dolor de la úlcera duodenal es que aparece de 90 min a 3 h, antes de una de las comidas y a menudo se alivia con antiácidos o alimentos. El dolor que se produce en la noche (entre la medianoche y las 3 a.m.) es el síntoma diferenciador, ya que la mayoría de los individuos con úlcera duodenal tienen esta molestia, coincidiendo con el máximo estímulo de la secreción ácida del ciclo circadiano.

Los pacientes de edad avanzada tienen menos posibilidades de sufrir dolor abdominal como manifestación de la enfermedad y pueden presentarse con complicaciones.

El patrón de dolor de la úlcera gástrica suele ser distinto a la duodenal, ya que las molestias tal vez se desencadenen con la ingestión de alimentos. Las náuseas y la pérdida de peso son más frecuentes en la úlcera gástrica.

Exploración física

La hiperestesia epigástrica es el dato más frecuente en los pacientes con úlcera gástrica. En la duodenal, el dolor se sitúa a la derecha de la línea media en un 20 % de los pacientes.

Por lo general la exploración física es anodina en úlceras no complicadas, pero es útil para detectar, sobre todo, signos de complicación de la úlcera.

Exámenes complementarios

Para el diagnóstico de la enfermedad se requiere de dos elementos esenciales: diagnóstico de la lesión ulcerosa y diagnóstico de la etiología.

Para ello disponemos de los siguientes exámenes complementarios:

- Diagnóstico de la lesión.
- Radiología: actualmente no se considera una técnica de elección, tiene baja rentabilidad diagnóstica, además no permite la toma de muestras para biopsias ni realizar ningún tipo de proceder terapéutico. No obstante, el diagnóstico en un tránsito baritado puede realizarse al observar un nicho ulceroso redondeado u oval que puede estar rodeado de una zona edematosa.
- Endoscopia: se trata de una técnica más sensible y específica que la radiología. Permite la toma de muestras para biopsias y el tratamiento en caso de ser necesario. Además, permite establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad mediante la visualización directa de la úlcera, teniendo una sensibilidad de hasta el 90 %. No se recomienda endoscopia de seguimiento en las úlceras duodenales, pero en las gástricas sí, con toma de muestra para biopsia de los bordes en caso de no haberse resuelto.

Diagnóstico etiológico

Para establecer las causas es imprescindible investigar el consumo de fármacos gastrolesivos, incluyendo ante todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y ácido acetilsalicílico (ASA).

Se puede realizar el test de tromboxano que permite identificar el consumo de salicilatos en los 5-6 días previos al diagnóstico, además siempre hay que buscar la presencia de infección por H. pylori.

Los métodos de detección de H. pylori son:

- Métodos directos (requieren endoscopia y toma de muestra):

  - Ureasa rápida (falso negativo si se usó recientemente antibióticos, inhibidores de la bomba de protones o bismuto).
  - Estudios histológicos.
  - Cultivos (técnica lenta y costosa).
- Métodos indirectos:
  - Serología (económica y cómoda).
  - Detección de ureasa en el aliento (sencilla y rápida).
  - Antígeno en heces (barato y cómodo).

Diagnóstico diferencial

La lista de trastornos del tubo digestivo y de otro origen que pueden simular una úlcera péptica es bastante extensa. En la tabla 30.3 se resumen las entidades más frecuentes con las que se hace diagnóstico diferencial.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes se resumen en la tabla 30.4.

Tabla 30.3. Diagnóstico diferencial de úlcera péctica

Entidad	Observaciones
Dispepsia no ulcerosa	Conjunto de trastornos heterogéneos caracterizados por dolor abdominal superior sin úlcera. Hasta un 60 % de pacientes que soliciten atención médica por dispepsia presentan un estudio diagnóstico negativo
Tumores digestivos proximales	-
Reflujo gastroesofágico	-
Vasculopatías	-
Enfermedades pancreatobiliares	
Enfermedad de Crohn	-

Tabla 30.4. Complicaciones relacionadas con la úlcera péctica

Entidad	Observaciones
Hemorragia del tubo digestivo	- Es la más frecuente en individuos mayores de 60 años de edad, generalmente relacionada a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos
Perforación	- Es la segunda en orden de aparición. Al igual que la anterior su incidencia en pacientes mayores es más elevada y se asocia a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos también. Las úlceras duodenales tienden a penetrar hacia el páncreas y las gástricas hacia el hígado
Obstrucción del orificio de salida gástrico	- Es la complicación menos frecuente. La obstrucción puede ser relativa. Los signos y síntomas pueden aparecer de forma gradual

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tratamiento

Entre las medidas terapéuticas, con respecto al régimen de vida y alimentación, se recomienda evitar todos aquellos alimentos individualmente no tolerados por el enfermo, sin que existan pautas generales al respecto. También debe recomendarse abstenerse de consumir tabaco y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Tratamiento farmacológico

Este tipo de tratamiento consta de dos pautas: erradicador (para **H. pylori**) (tablas 30.5 y 30.6) y antisecretor.

Tabla 30.5. Tratamiento erradicador de la úlcera péctica (pacientes no alérgicos a las penicilinas)

Línea	Medicamentos	Duración
1ra	IBP c/12 h +Amoxicilina 1 g c/12 h +Claritromicina 500 mg c/12 h O IBP c/12 h +Amoxicilina 1 g c/12 h +Claritromicina 500 mg c/12 h +Metronidazol 500 mg c/12 h	10-14 días
2da	IBP c/12 h +Levofloxacino 500 mg c/12-24 h +Amoxicilina 1g c/12 h	10 días
3ra	IBP c/12 h +Metronidazol 500 mg c/8 h +Tetraciclina 500 mg c/6 h +Bismuto 120 mg c/6 h	10-14 días

Leyenda: IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Tabla 30.6. Tratamiento erradicador de la úlcera péctica (pacientes alérgicos a las penicilinas)

Línea	Medicamentos	Duración
1ra	IBP dosis doble c/12 h +Metronidazol 500 mg c/12 h +Claritromicina 500 mg c/12 h O IBP c/12 h +Metronidazol 500 mg c/8 h +Tetraciclina 500 mg c/6 h +Bismuto 120 mg c/6 h	10-14 días
2da	IBP c/12 h +Levofloxacino 500 mg c/12-24 h +Claritromicina 500 mg c/12 h	10 días

Leyenda: IBP: inhibidores de la bomba de protones.

ECIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tratamiento antisecretor

En la úlcera duodenal no complicada no es necesario extender el tratamiento más allá de la duración de la pauta erradicadora. Los pacientes con úlcera duodenal complicada o con úlcera gástrica deben completar tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante 4-8 semanas, especialmente en el caso de úlceras gástricas mayores de 1 cm.

Las úlceras secundarias a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos deben cumplir tratamiento antisecretor por 8 semanas e iniciar tratamiento con misoprostol (tabla 30.7). Se debe mantener esta pauta de tratamiento en los pacientes donde no se erradique el **H. pylori** y en las úlceras refractarias y las que no son relacionadas a infección por esta bacteria.

Tabla 30.7. Fármacos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica

Tipo de fármaco	Ejemplos	Dosis
Antiácidos	Cualquier forma comercial	Administrar de 1-3 h después de las comidas y al acostarse
Antagonistas de los receptores H_2	- Cimetidina - Ranitidina - Famotidina - Nizatidina	- 400 mg c/12 h - 300 mg/día - 40 mg al acostarse - 300 mg al acostarse
IBP	- Omeprazol - Lansoprezol - Rabeprazol - Pantoprazol - Esomeprazol	- 20-40 mg/día - 30 mg/día - 20 mg/día - 40 mg/día - 20 mg/día
Protectores de la mucosa gástrica	Sucralfato	1 g c/6 h
Análogos de las prostaglandinas	Misoprostol	200 mg c/6 h
Compuestos de bismuto	Subsilato de bismuto	120 mg c/6 h

Leyenda: IBP: inhibidores de la bomba de protones.

Tratamiento quirúrgico

Está indicado en aquellos pacientes con hemorragia por úlcera, perforación u obstrucción, así como en los que exista sospecha de malignidad.

Bibliografía

Aguila Gómez Mauricio Vicente, Nava Cordero Karim. Ùlcera gàstrica perforada ¿Què camino a seguir?: presentaciòn de un caso y revisiòn de la literatura. Rev. Méd. La Paz [Internet]. 2015; 21(2): 54-59. Recuperado de: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000200009&lng=es

Barkun, A., Leontiadis, G. (2010). Systemic review of the symptoms, quality of life impairment and cost associated with peptic ulcer disease. Am J Med, 123(4), 358-66. e2. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.031

Fashner, J., Gitu, A. C. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la úlcera péptica y la infección por **H. Pylori**. (Ed.). Am Family Phys, 91(4), 236-242. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25955624/

Gisbert, J. P., Calvet, X, Bermejo, F, Boijeda, D, Bony, F, Bujanda, J., **et al.** (2013). III Conferencia española de consenso sobre la infección por **H. Pylori**. Gastroenterol Hepatol, 36,340-74. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-iii-conferencia-espanola-consenso-sobre-S0210570513000745

Mayo Clinic. (2020). Úlcera péptica, síntomas y causas. Slinger and Fortrans. 10 ed. (aprox. 10p.). Recuperado de: https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/peptic-ulcer/symptoms-causes/syc-20354223

Capítulo 31

Gastritis aguda

Luis Fernández Fajardo

La gastritis aguda es la inflamación aguda o crónica de la mucosa gástrica, por tanto, su conceptualización tiene sus bases en las características histológicas de dicha mucosa ya que no hay síntomas ni cuadro clínico que sea específico de la entidad. Tampoco se puede definir por el enrojecimiento mucoso que se observa durante la endoscopía.

Actualmente la clasificación de la gastritis está basada en su curso temporal (aguda vs crónica), características histológicas, distribución anatómica y los mecanismos patológicos subyacentes.

Etiología

La gastritis puede ser aguda o crónica o pasar del primer estado al segundo si no ha habido tratamiento. Las causas son:

- Gastritis asociada al **Helicobacter pylori** es la etiología más común a nivel mundial.
- Gastritis por **H. pylori** negativa debe cumplir con cuatro criterios que son: negatividad a tinciones con hematoxilina y eosina, azul alciano o plata modificada, cultivo negativo, serología IgG negativa y no reportes de tratamiento previo contra la bacteria. En estos pacientes se valorará la relación con tabaquismo, alcoholismo, consumos de esteroides o antiinflamatorios no esteroideos.
- Gastritis autoinmune, asociada a niveles séricos elevados de anticuerpos contra células parietales y factor intrínseco. Frecuente en mujeres jóvenes.
- Gastritis infecciosa por otros microorganismos: **Mycobacterium avium**, enterococos, virus del herpes simple y citomegalovirus. Parásitos como el **Cryptosporidium, S. stercoralis** o anisakiasis también son causas de gastritis. Actualmente se identifica el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 como causa de gastritis aguda.
- Gastritis por reflujo biliar en gastropatías.
- Gastritis por radiación.
- Gastritis asociada a la enfermedad de Crohn.
- Gastritis colagenosa, entidad rara de etiología incierta.
- Gastritis eosinofílica, entidad rara.
- Gastritis asociada a sarcoidosis.
- Gastritis linfocítica, entidad rara que se ha asociado al **H. pylori.**
- Gastritis por isquemia.
- Gastritis granulomatosa asociada a vasculitis.
- Enfermedad de Ménétrier: pliegues mucosos gruesos en cuerpo y fundus gástrico, hiperplasia foveolar superficial y de células glandulares de la mucosa.

Epidemiología

Hay un descenso de los casos de gastritis asociada al **H. pylori** (10 %) en países occidentales desarrollados donde aumenta la prevalencia de la gastritis autoinmune, sobre todo en mujeres y ancianos. La gastritis crónica es relativamente común en países en vía de desarrollo donde el **H. pylori** incide entre un 50-78 % de la población en dependencia de la región. En estas regiones la higiene ambiental y los factores socioeconómicos desempeñan un papel determinante.

Diagnóstico

El diagnóstico, como se indica al principio de este capítulo, tiene su base en el estudio histológico de muestras de biopsias gástricas tomadas durante una endoscopia para identificar severidad, distribución y causas.

La identificación del H. pylori incluye a métodos invasivos donde los especímenes de biopsia se tiñen con azul aciano, tinción de plata modificada o hematoxilina-eosina, cultivos, test de ureasa y PCR-ADN. Los métodos no invasivos abarcan el test de aliento, antígeno fecal y serología.

Para la gastritis autoinmune es necesario el estudio, histológico de la mucosa del cuerpo y fundus gástrico, determinación de anticuerpos para células parietales y para factor intrínseco, elevación de niveles de gastrina y pepsinógeno I. Otros tests útiles son la determinación de gastrina-17, IgG, anticuerpos anti-H. pylori, IL-8 y ghrelina.

Síntomas y examen físico

No existen manifestaciones clínicas específicas de la gastritis. Se ha descrito la instauración de epigastralgia súbita, náuseas y vómitos acompañando a la forma aguda; sin embargo, muchos pacientes son asintomáticos o desarrollan dispepsia ligera. Se pueden recoger al interrogatorio los antecedentes de alcoholismo, tabaquismo, uso de antiinflamatorios no esteroideos o esteroides, eosinofilia, vasculitis, etc.

Los hallazgos más comunes en las gastritis crónicas y autoinmunes son trastornos hematológicos como la anemia ferropénica, biopsias gástricas positivas, síntomas relacionados a la deficiencia de vitamina B12 y antecedentes familiares.

La gastritis autoinmune suele asociarse a otras enfermedades de igual etiología (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, miastenia gravis, vitiligo, liquen plano erosivo oral, etc). La asociación de enfermedad gástrica y afecciones tiroideas se ha denominado “síndrome tirogástrico”.

Diagnóstico diferencial

Los elementos diferenciales son los siguientes:

- Gastritis infecciosa y no infecciosa.
- Úlcera péptica.
- Cáncer gástrico.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Dispepsias.
- Litiasis vesicular.
- Pancreatitis.
- Isquemia miocárdica.
- Linfomas.
- Enfermedad celiaca.
- Neoplasias endocrinas múltiples.

Complicaciones

A continuación se relacionan las complicaciones devenidas de las alteraciones de la gastritis aguda:

- Úlcera péptica.
- Atrofia gástrica.
- Metaplasia-displasia.
- Cáncer gástrico.
- Anemia ferropénica y megaloblástica.
- Aclorhidria.
- Sangramientos.
- Perforación del linfoma tipo MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa).
- Tumores neuroendocrinos.
- Deficiencias de vitamina C, D, ácido fólico, zinc, magnesio y calcio.

Tratamiento

El tratamiento varía de acuerdo a la causa y oscila desde el uso de antibióticos para la erradicación del H. pylori hasta el uso de suplementos vitamínicos, terapia inmunomodulatoria, modificaciones dietéticas y uso de antileucotrienos en gastritis autoinmune y eosinofílica.

Entre las recomendaciones están la restricción del alcohol, la eliminación del hábito de fumar, alimentos picantes y el cese de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y esteroides.

Para erradicar el **H. pylori** se sugiere no usar la triple terapia, en estos momentos su efectividad es mucho menor del 80 %.

Tratamientos recomendados

Estos consisten en:

- Terapia cuádruple concomitante sin bismuto por 14 días:
  - Inhibidores de la bomba de protones (IBP) dosis doble c/12 h.
  - Amoxicilina 1 g c/12 h.
  - Claritromicina 500 mg c/12 h.
  - Nitroimidazol 500 mg c/12 h.
- Terapia cuádruple clásica con bismuto por 14 días:
  - Inhibidores de la bomba de protones dosis doble c/12 h.
  - Subcitrato de bismuto, 120 mg c/6 h o 240 mg c/12 h.
  - Nitroimidazol 500 mg c/8 h.
- Terapia cuádruple con Pylera (combinación en una cápsula de subcitrato de bismuto, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina) por 14 días:
  - Inhibidores de la bomba de protones dosis estándar c/12 h.
  - Pylera 3 cápsulas c/6 h.

Tratamientos en investigación

Estos consisten en:

- Triple terapia con bismuto por 14 días:
  - Subcitrato de bismuto 240 mg c/12 h.
  - Amoxicilina 1 g c/12 h.
  - Claritromicina 500 mg c/12 h o nitroimidazol 500 mg c/12 u 8 h.
- Triple terapia con vonoprazán (bloqueador ácido competitivo del potasio):
  - Vonoprazán 20 mg c/12 h.
  - Amoxicilina 1 g c/12 h.
  - Claritromicina 500 mg c/12 h.

Las gastritis debido a infecciones por **H. pylori** negativas se tratan de acuerdo a su etiología, incluye modificaciones de hábitos y estilos de alimentación, uso de inhibidoras de bomba de protones y protectores de mucosa gástrica como son los análogos de las prostaglandinas.

Bibliografía

Azuma, T., Yamakawa, A., Yamazaki, S., Fukuta, K., Ohtani, M., Ito, Y., **et al.** (2002). Correlation between variation of the 3' region of the cagA gene in **Helicobacter pylori** and disease outcome in Japan. J Infect Dis, 186(11), 1621-30. Recuperado de: https://academic.oup.com/jid/article/186/11/1621/852501?login=false

Chen, Q., Zhang, W., Fu, Q., Liang, X., Liu, W., Xiao, S., **et al.** (2016). Rescue Therapy for **Helicobacter pylori** Eradication: A Randomized NonInferiority Trial of Amoxicillin or Tetracycline in Bismuth Quadruple Therapy. Am Jl Gastroenterol, 111, 1736-1742. Recuperado de: https://europepmc.org/article/MED/27670603

Del Moral-Hernández, O., Castañón-Sánchez, C. A., Reyes-Navarrete, S., Martínez-Carrillo, D. N., Betancourt Linares, R., Jiménez Wences, H., et al. (2019). Multiple infections by EBV, HCMV and **Helicobacter pylori** are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: An observational study. Medicine (Baltimore), 98(3), e14124. DOI: 10.1097/MD.0000000000014124. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370051/ .

Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H., Correa, P. (1996). Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol, 20(10), 1161-81. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8827022/

Goh, K. L., Chan, W. K., Shiota, S., Yamaoka, Y. (2011). Epidemiology of **Helicobacter pylori** infection and public health implications. Helicobacter, (Supl 1(01), 1-9. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00874.x. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719046/.

Graham, D. Y., Laine, L. (2016). The Toronto **Helicobacter pylori** Consensus in Context. Gastroenterology, 151(1), 9-12. Recuperado de: https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.009

Haruma, K., Kamada, T., Manabe, N., Suehiro, M., Kawamoto, H., Shiotani, A. (2018). Old and new gut

hormone, gastrin and acid suppressive therapy. Digestion, 97(4), 340-344. DOI: 10.1159/000485734. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587283/.

McNicholl, A. G., Megraud, F., Tepes, B., Venerito, M., Przytulski, K., Delchier, J. C; **et al.** (2016). Hp-EuReg investigators. Pan-European Registry on **Helicobacter pylori** Management (HpEuReg): Interim analysis of the single-capsule bismuth quadruple treatment (Pylera ®). Gastroenterol J, (Supl A-111). Recuperado de: https://www.lsmuni.lt/cris/browse?type=author&value=Capelle%2C+Lisette+G

Nayak, V. H., Engin, N. Y., Burns, J. J., Ameta, P. (2017). Hypereosinophilic Syndrome with eosinophilic gastritis. Glob Pediatr Health, 4, 2333794X17705239. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406201/

Rodríguez Castro, K. I., Franceschi, M., Miraglia, C., Russo, M., Nouvenne, A., Leandro G., **et al.** (2018). Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. Acta Biomed, 89(8-S), 100-103. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561426/

Souza, C. R. T., Almeida, M. C. A., Khayat, A. S., da Silva, E. L., Soares, P. C., Chaves, L. C., Burbano, R. M. R., **et al.** (2018). Association between **Helicobacter pylori**, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. World J Gastroenterol, 24(43), 4928-4938. DOI: 10.3748/wjg. v24.i43.4928. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6250917/.

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 32

Enfermedad inflamatoria intestinal

Jorge Alexis Rodríguez Reyes

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios idiopáticos, crónicos, de carácter sistémico, localizados fundamentalmente en el aparato digestivo. Se caracteriza por periodos de exacerbaciones y mejorías, que pueden desencadenarse por agentes infecciosos, antinflamatorios no esteroideos y estrés. Afecta a unos 2,5 millones de personas en el mundo, a predominio de las edades entre 15-40 años.

Etiopatogenia

La enfermedad inflamatoria intestinal se origina en pacientes con predisposición genética multifactorial, a partir de la activación de células inmunitarias por un agente etiológico desencadenante desconocido. Esta anomalía de las defensas inmunológicas de la mucosa y de las barreras epiteliales está mediada, fundamentalmente, por linfocitos T CD4, lo que implica liberación de mediadores inflamatorios como citosinas, interleucinas, factor de necrosis tumoral, responsables del trastorno.

Se sugieren mutaciones del gen NOD2/CARD15 asociados a una activación defectuosa del sistema inmune frente a productos bacterianos, lo cual podría contribuir en la enfermedad de Crohn.

Clasificación

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende:

- La colitis ulcerosa (CU).
- La enfermedad de Crohn (EC).
- La colitis indeterminada, que representa alrededor del 10 %.

Las enfermedades inflamatorias intestinales afectan por igual a personas de ambos sexos. La enfermedad de Crohn tiene ligero predominio del sexo femenino, la colitis ulcerosa es algo más frecuente en varones. En cuanto a la edad, incremento de las frecuencias de diagnóstico entre los 15-40 años de edad y en menor cuantía entre los 55-65 años.

Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal

Son más frecuentes en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn. Los pacientes con enfermedad de Crohn perianal son los que corren mayor riesgo de presentar estas manifestaciones, las mismas se dividen en tres grupos:

- Trastornos paralelos asociados a las exacerbaciones: artritis periférica migratoria de grandes articulaciones, estomatitis aftosa, episcleritis, iritis, uveítis, eritema nudoso, pioderma gangrenoso y enfermedad de Crohn cutánea.
- Trastornos que aparecen sin relación con las exacerbaciones: espondilitis anquilosante, más frecuentes en pacientes con el sistema antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) positivo, sacroileitis, hepatitis autoinmunes, esteatosis hepática, hepatitis crónica, colangitis esclerosante primaria y colangiosarcoma.
- Trastornos por alteración de la fisiología intestinal: litiasis vesicular, renal y de las vías urinarias por exceso en la absorción de oxalatos

a predominio en la enfermedad de Crohn y la amiloidosis secundaria.

Otras complicaciones que se pueden presentar son los estados de hipercoagubilidad (enfermedad tromboembólica), anemia hemolítica autoinmunitaria y la feblitis.

Colitis ulcerosa

Es la enfermedad inflamatoria intestinal que afecta la mucosa del colon y el recto, con lesiones difusas y frecuentemente superficiales y continuas. Evoluciona a la cronicidad con periodos de agudización y remisión, el riesgo de desarrollar cáncer de colon a largo plazo es elevado.

Diagnóstico

Se realiza mediante los datos obtenidos por el cuadro clínico y los resultados de los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Es característica de esta enfermedad la presencia de diarreas sanguinolentas con expulsión de moco y pus. La frecuencia de la diarrea es muy variable; si las lesiones tipo úlcera se extienden en posición proximal, estas se hacen más reiteradas, acompañándose de tenesmo rectal, rectorragia, dolor abdominal tipo cólico de predominio izquierdo, que disminuye por la fibrosis del colon, unida a la progresión de la enfermedad.

Los pacientes pueden presentar otros síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, epigastralgia, anorexia, astenia y pérdida de peso.

Examen físico

El examen físico suele ser negativo en periodos de remisión y en los brotes leves de la colitis ulcerosa. En los pacientes con manifestaciones clínicas de mayor afectación se pueden detectar signos de deshidratación anemia y pérdida de peso. En la palpación abdominal hepatomegalia, en la auscultación ruidos hidroaéreos aumentados con borborigmos audibles. Al realizar el tacto rectal es doloroso y el esfínter está espástico; un explorados hábil puede detectar grietas, cambios granulares en la mucosa rectal, así como pseudopolipos. Es importante buscar elementos que orienten hacia la existencia de complicaciones locales o sistémicas, las más frecuentes son megacolon tóxico, perforación del colon, hemorragias y cáncer de colon.

Exámenes complementarios

Se deben indicar:

- Hemograma completo: se puede observar la presencia de anemia microcitica hipocrómica, así como leucocitosis con desviación a la izquierda.
- Velocidad de sedimentación globular: acelerada en la fase de actividad de la enfermedad.
- Fosfatasa alcalina: se puede elevar como manifestación de colangitis esclerosante.
- Proteínas totales y fraccionadas: hipoalbuminemia e inversión del índice serina-globulina.
- Examen de heces fecales: presencia de hematíes, leucocitos, moco y piocitos, debe excluirse la presencia de **Entamoeba histolytica**.
- Coprocultivo: para determinar la ausencia de microorganismos entéricos, toxinas de **Clostridium difficile**, huevos y parásitos.
- Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), presentes en la colitis ulcerosa activa entre un 60-70%.
- Estudios radiográficos:
  - Rayos X simple de abdomen: muestra pérdida de las austras y edema de la mucosa. En caso de megacolon tóxico, que es la complicación más temida, se observa el diámetro del colon mayor de 6 cm o distención progresiva con pérdida del patrón austral; si hay perforación, presencia de neumoperitoneo.
  - Rayos X de colon de doble contraste: se contraindican en fases agudas, estas muestran con frecuencia ausencia de pliegues australes, contornos irregulares de la mucosa con aspecto "dentellado", aumento del espacio retrorrectal, disminución del calibre y acortamiento del colon, ulceraciones, pseudopólipos y estenosis.

- Tomografía axial computarizada: no es útil como la endoscopia y los estudios contrastados en la colitis ulcerosa, sus hallazgos son engrosamiento ligero de la pared menos de 1,5 cm, la que presenta densidad heterogénea, ausencia de engrosamiento del intestino delgado, engrosamiento de la grasa perirrectal y presacra; aspecto del recto en "diana" y adenopatías en la región.
- Estudios endoscópicos: la rectosigmoidoscopia o la colonoscopia, según región que se estudia, permite la exploración de la mucosa del colon. Mediante este método se precisa el grado de actividad de la enfermedad, entre 40-50 % de los pacientes las lesiones se limitan a rectosigmoide, entre 30-40 % va más allá del rectosigmoide sin afectar completamente el colon y solo en el 20 % de los pacientes se origina colitis total. La imagen que se ha de observar varía según el grado de actividad, el cual puede ser:
  - Grado I: mucosa eritematosa, edematosa, con pérdida del patrón vascular.
  - Grado II: igual al grado I, con aspecto granujiento, presencia de moco y friabilidad.
  - Grado III: se adiciona la presencia de ulceraciones.
  - Grado IV: la luz del colon es semejante a un tubo rígido con abundante sangrado, exudado, así como ulceraciones irregulares y profundas. Después de 8 años de diagnóstico se debe seguir c/2 años con este estudio, debido al elevado riesgo de desarrollar cáncer de colon.
- Biopsia: brinda el diagnóstico definitivo de la enfermedad, las lesiones inflamatorias se localizan en mucosa y submucosa (forma granular) y respetan el resto de las capas más profundas, distorsión y absceso de las criptas y presencia de criptitis. Dado el incremento del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal se recomienda el uso de biopsias múltiples 1 o 2 veces por año en enfermedades extensas y de larga evolución.

Enfermedad de Crohn

Trastorno inflamatorio crónico transmural que se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, con lesiones lineales discontinuas y profundas. Puede afectar cualquier zona del aparato digestivo, aunque es más frecuente en el intestino delgado y el íleon distal (80 %).

Diagnóstico

Los datos que aportan las manifestaciones clínicas y los exámenes complementarios son muy importantes para realizar el diagnóstico.

Cuadro clínico

Varía según la localización del proceso: si la afectación solo se limita al colon izquierdo el cuadro clínico es similar al de la colitis ulcerosa; si afecta el intestino delgado, se caracteriza por la presencia de diarreas crónicas, las cuales son pastosas y semilíquidas, sin sangre macroscópica y con una frecuencia de 2-6 diarias. El dolor abdominal es frecuente y de tipo cólico que puede simular en ocasiones una apendicitis aguda o una obstrucción abdominal y se puede palpar una masa tumoral abdominal o zona de ocupación en la región afectada, fundamentalmente en fosa iliaca derecha, en correspondencia con el íleon terminal afectado.

En su evolución la enfermedad adopta predominio por uno de los patrones siguientes (según declaración de Viena):

- Inflamatorio primario.
- Estenosante u obstructiva primaria.
- Penetrante o fistulizante: una tercera parte en la región perianal asociada a fisuras, las fístulas también pueden ser asociadas a vaginas, piel, tejidos blandos, vejiga e intestino con formación de abscesos.

Desde el punto de vista sistémico, el paciente presenta fiebre que dura días o semanas, malnutrición y malabsorción con su consecuente pérdida de peso. Es habitual en todas las formas de la

enfermedad de Crohn, así como las manifestaciones extraintestinales descritas.

Exámenes complementarios

Se indican los siguientes:

- Hemograma completo: presencia de anemia microcítica hipocrómica o macrocítica por deficiencia de vitamina B_{12} y de folatos; puede observarse leucocitosis con desviación a la izquierda en fase activa.
- Velocidad de sedimentación globular: acelerada en la fase de actividad de la enfermedad.
- Fosfatasa alcalina: se puede elevar como manifestación de colangitis esclerosante o pacientes malnutridos con esteatosis hepática.
- Proteínas totales y fraccionadas: hipoalbuminemia e inversión del índice serina-globulina.
- Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos: presentes solo entre un 5-20 % de los pacientes con enfermedad de Crohn.
- Anticuerpos anti-**Saccharomyces cerevisiae**: son relativamente específicos de la enfermedad de Crohn, presentes entre el 60-70 % de los pacientes. En caso de colitis ulcerosa solo se presentan entre el 10-15 %.
- Estudios radiográficos:
  - Rayos X de abdomen simple: se indica solo en caso de sospecharse abdomen agudo, según causa sospechada.
  - Rayos X de colon de doble contraste: se contraindican en fases agudas. Muestran patrones radiográficos según la progresión de la enfermedad, se observa reflujo de bario en íleon terminal con irregularidades, patrón en "empedrado", nódulos, rigidez, separación entre las asas intestinales, estrechamiento de la luz, presencia de úlceras longitudinales, fístulas con predominio en zona ileocecal, fisuras y puede haber estenosis ("signo del hilo"); el recto, la mayoría de las veces, no está afectado.
  - Tránsito intestinal: similar a las imágenes de lesiones descritas en el estudio anterior, donde se origina reflujo de bario al íleon terminal.
  - Rayos X contratado de esófago-estómago-duodeno: puede mostrar imágenes que sugieren la presencia de úlceras y estenosis esofágicas, infiltración y rigidez similar a tumor infiltrante.
  - Tomografía axial computarizada: útil para detectar elementos imagenológicos de complicaciones intrabdominales, ya sean fístulas o abscesos
- Endoscopia: presencia de lesiones perianales, fístulas, estenosis, ulceraciones aftoides longitudinales y segmentarias, mucosas en "empedrado" que alternan con mucosa normal. El recto es mayoritariamente normal y el íleon terminal es con frecuencia afectado, por lo que la colonoscopia es de mayor utilidad que la rectosigmoidoscopia.
- Biopsia: inflamación transmural inespecífica con ulceraciones profundas que invaden la lámina propia, granulomas no caseificantes muy típicos de la enfermedad de Crohn, presencia de fisuras, fístulas y estenosis con depósito de colágeno.

Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Los tratamientos recomendados se dividen en tratamiento médico (farmacológico y no farmacológico) y tratamiento quirúrgico.

Tratamiento médico no farmacológico

Se caracteriza por:

- Dieta: se recomienda que sea balanceada y abundante en fibra por su efecto beneficioso, ya que previene las recidivas, logra mantener un estado nutricional adecuado y brinda los suplementos vitamínicos necesarios. En fase aguda la dieta debe ser pobre en residuos y evitar los lácteos por la intolerancia a la lactosa frecuente en ambas formas de la enfermedad.
- Atención al estado síquico: es imprescindible mantener una fructífera relación médico-paciente, brindando sicoterapia de apoyo y auxiliándose de otros especialistas.
- Actividad física: solo se limitará en fase de agudización.

Tratamiento médico farmacológico

Se recomiendan los siguientes medicamentos:

- Sulfasalazina y aminoisalicilatos (mesalamina, olsalazina y balsalacida): son útiles para el tratamiento de las descompensaciones de las enfermedades inflamatorias intestinales. Para lesiones distales de colon se pueden utilizar supositorios o enemas. Los aminosalicilatos, al no contener sulfapiridina, tienen menos efectos adversos. Se indican:
  - Azulfidina (500 mg): en crisis dosis 4-6 g/día, mantenimiento 1-2 g/día por vía oral.
  - Mesalacina (500 mg): 4 g/día, 4 dosis por vía oral, enemas 4 g/día hasta la remisión y disminuir progresivamente.
- Antibióticos:
  - Ciprofloxacino: se utiliza en afectación colónica refractaria, en colitis ulcerosa en dosis de 20-30 mg/kg/día c/12 h.
  - Metronidazol: 500 mg c/12 h, antibacteriano e inmunosupresor, son utilizados en la enfermedad de Crohn con afectación perianal, precaución al utilizarlos en la colitis ulcerosa por el desarrollo de colitis pseudomenbranosa.
- Glucocorticoides: tratamiento de las crisis moderadas y severas, ya sea por vía oral intravenosa o tópica. Se indican:
  - Predispone: 40-60 mg/día por vía oral.
  - Hidrocortisona: 100 mg c/6-8 h por vía endovenosa.
  - Budesonida: 9-15 mg/día por vía oral durante 6-8 semanas, puede utilizarse en enemas, sus efectos adversos conocidos no permiten su utilización prolongada.
- Inmunosupresores: útiles para reducir el uso de esteroides, en tratamiento de mantenimiento, si fracasan los aminosalicilatos y en la enfermedad de Crohn refractaria o fistulosa. Se indican:
  - Azatriopina, metotrexate, mercaptopurina: 50 mg/día por vía oral, 1,5 mg/kg/día.
  - Ciclosporina: 4 mg/kg/día durante 7 o 14 días en colitis ulcerosa grave.
- Terapias biológicas:
  - Infiximab, 5-10 mg/kg por vía intravenosa, se une al receptor de necrosis tumoralalfa y neutraliza su actividad proinflamatoria, muy eficaz en la enfermedad de Crohn.
  - Adalimumab (humira): 400 mg por vía subcutánea c/4 semanas.
  - Certolizumab pegol (cimzia): 40 mg por vía subcutánea c/4 semanas.
- Otros:
  - Ácido fusídico (inmunomodulador), ácido lipodapentanoico (inhibe la formación de leucotrienos), en ensayos terapéuticos (heparina, talidomina, nicotina, interleucina 10 y 11 recombinante humana) y anticuerpos monoclonales anti-CD4.
- Tratamiento de la diarrea como síntoma con antidiarreicos como:
  - Difenoxilato y atropina (Lomotil®), de 2-6 tableta/día por vía oral.
  - Loperamida (imodium): 0,1 mg/kg/día por vía oral, no más de 2 mg.

Tratamiento quirúrgico

Está indicado cuando se presentan las siguientes complicaciones:

- Peroración del colon.
- Hemorragias.
- Estenosis con obstrucción parcial.
- Carcinoma.
- Fístulas perianales.
- Absceso intraabdominal.
- Enfermedad refractaria al tratamiento médico.

Bibliografía

Ananthakrishnan, A. N., Cagan, A., Cai, T., Gainer, V. S., Shaw, S. Y., Churchill, S., **et al.** (2015). Colonoscopy is associated with a reduced risk for colon cancer and mortality in patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol, 13(2), 322-329e1. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297589/

Annunziata, M. L., Caviglia, R., Papparella, L. G., Cicala, M. (2012). Upper gastrointestinal involvement of

Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. Dig Dis Sci, 57, 1618-1623. Recuperado de:https://sci-hub.se/10.1007/s10620-012-2072-0

Bewtra, M., Kaiser, L. M., TenHave, T., Lewis, J. D. (2013). Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. Inflamm Bowel Dis, 19(3), 599-613. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31827f27ae. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755276/

Boye, B., Lundin, K. E. A., Jantschek, G., Leganger, S., Mokleby, K., Tangen, T., **et al.** (2018). Estudio INSPIRE: ¿Es capaz el manejo del estrés de influir el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal y la calidad de vida específica en pacientes estresados con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn? Un ensayo clínico aleatorizado. Varios Centros coordinados desde el Departamento de Neuropsiquiatría y Medicina Psicosomática. Hospital Universitario de Oslo, Noruega. Inflamm Bowel Dis, 17, 1863-1873. Recuperado de: https://www.neuroscience.ox.ac.uk/publications/176105

Cho, J. H. (2008). The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature Reviews Immunology, 8, 458-466. Recuperado de: https://doi.org/10.1038/nri2340

Coukos, J. A., Howard, L. A., Weinberg, J. M., Stucchi, A. F., Farraye, F. A. (2012). ASCA IgG and CBir antibodies are associated with the development of Crohn's disease and fistulae following ileal pouch-anal anastomosis. Dig Dis Sci, 57(6), 1544-53. DOI: 10.1007/s10620-012-2050-6. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22311367/

De Franco, A., Di Veronica, A., Armuzzi, A., **et al.** (2012). Ileal Crohn disease: mural microvascularity quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity. Radiology, 26(2), 680-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157203/

Dignass, A., Van Assche, G., Lindsay, J. O., **et al.** (2010). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis . 2, 4(1), 28-62. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122489/ doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.002

Diveu, C., McGeachy, M. J., Cua, D. J. (2008). Cytokines that regulate autoimmunity. Current Opinion Immunol, 20(6), 663-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18834938/

Farraye, F. A., Odze, R. D., Eaden, J., **et al.** (2010). AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 138(2), 738-45. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20141808/

Ford, A. C., Bernstein, C. N., Khan, K. J., Khurram, J. K., Abreu, M. T., Marshall, J. K., **et al.** (2011). Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol, 106(4), 590-9. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21407179/

Friedrich, C., Fajfar, A., Pawlik, M., Patrick Hoffstetter, P., Rennert, J., Ayman, A., **et al.** (2012). Magnetic resonance enterography with and without biphasic contrast agent enema compared to conventional ileocolonoscopy in patients with Crohn's disease, Inflamm Bowel Dis, 8(10), 1842-8. Recupoerado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22231897/

Jess, T., Frisch, M., Simonsen, J. (2013). Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. Clin Gastroenterol Hepatol, 11(1), 43-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022699/

Kaul, A., Hutfless, S., Liu, L., Susan Hutfless, PhD., Ling Liu, M. D., Theodore, M., **et al.** (2012). Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a systematic review and meta-analysis. Inflamm Bowel Dis, 18(10), 1872-84. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22294465/

Li, S. L., Li, C. (2013). Vulvar swelling, plaques, and nodules in a young adult woman. JAMA, 309(24), 2596-7. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800936/

Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., Sandborn, W. J. (2009). Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol, 104(2), 465-83. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174807/

Lutgens, M. W., Martijn, G. H., van Oijen, PhD., van der Heijden, G. J., Frank, P., Vleggaar, M. D., **et al.** (2013). Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. Inflamm Bowel Dis, 19(4), 789-799. Recuperado de: https://europepmc.org/article/med/23448792 doi: 10.1097/mib.0b013e31828029c0

Mowat, C., Cole, A., Windsor, A., Tariq, A.,I an , A., Richard, D., **et al.** (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut, 60(5), 571-607. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21464096/

Ordás, I., Rimola, J., Rodríguez, S., Paredes, J. M., María J Martínez Pérez, M. J., Esther Blanc, E., **et al.** (2014). Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. Gastroenterology, 146(2), 374-82. e1. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24177375/

Saleh, M., Elson, C. O. (2011). Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog. Immunity, 34(3), 293-302. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435584/

Sinclair, J. A., Wasan, S. K., Farraye, F. A. (2012). Health maintenance in the inflammatory bowel disease patient. Gastroenterol Clin North Am, 41(2), 325—37. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22500521/

Travis, S. P., Schnell, D., Krzeski, P., Abreu, M. T., Altman, D. G., Colombel, J. F., **et al.** (2012). Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut, 61(4), 535-42. Recuperado de: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/21997563/

Tromm, A., Bunganič, I., Tomsová, E., Tomsová, E., Mohrbacher, R., Roland Greinwald, R., **et al.** (2011). Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. Gastroenterology, 140(2), 425-434. Recuperado de: https://www.klinik-gastroenterologie.de/download/gastroenterology-2011.pdf

Vermeire, S., Schreiber, S., Sandborn, W. J., Cécile Dubois, C., Paul Rutgeerts, P. (2010). Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Clin Gastroenterol Hepatol, 8(4), 357-63. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/

Wasan, S. K., Baker, S. E., Skolnik, P. R., Farraye, F. A. (2010). A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. Am J Gastroenterol, 105(6), 1231-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20104218/

Weaver, C. T., Hatton, R. D., Mangan, P. R., Harrington, L. E. (2007). IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annual Rev Immunol, 25, 821-52. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17201677/ doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557

Xavier, R. J., Podolsky, D. K. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature, 448, 427-434. Recuperado de: https://www.nature.com/articles/nature06005

Capítulo 33

Síndrome de malabsorción intestinal

Anmel Sánchez González

Para introducir en el tema es necesario conocer los conceptos siguientes:

- Digestión: proceso por el cual los alimentos ingeridos se fraccionan en sustancias de menor tamaño, por la acción de enzimas presentes en la luz del aparato digestivo o en la superficie epitelial, para ser luego absorbidos a través de la mucosa intestinal. Es en el intestino delgado donde tiene lugar la mayor parte de este proceso.
- Absorción: proceso que garantiza el transporte de los nutrientes de la luz intestinal hasta alcanzar el torrente sanguíneo o la linfa, a través de las células epiteliales.
- Síndrome de malabsorción: conjunto de síntomas y signos ocasionados por el déficit de nutrientes que se origina por una inadecuada asimilación de los mismos a nivel intestinal.

Aunque la malabsorción y la maldigestión son fisiopatológicamente diferentes, en la práctica clínica el término malabsorción se emplea para referirse a ambos conceptos. La malabsorción representa un estado fisiopatológico, pero no proporciona una explicación etiológica del problema subyacente y, por tanto, no se debe considerar un diagnóstico final adecuado.

La mayoría de los nutrientes pueden absorberse a lo largo de todo el tubo digestivo, pero cada uno tiene un área de mayor absorción:

- Triglicéridos (grasas): intestino proximal.
- Hidratos de carbono: intestino proximal y medio.
- Proteínas: intestino medio.
- Calcio: duodeno (transporte activo dependiente de vitamina D).
- Hierro (forma ferrosa): duodeno.
- Vitaminas liposolubles (A, D, E, K): intestino medio (requieren sales biliares).

Clasificación

Existen diferentes modos de clasificar la malabsorción:

- Congénita o adquirida.
- En función de la etiopatogenia:
  - Malabsorción global: enfermedades con afectación global de la mucosa o que condicionan una reducción de la superficie de absorción (enfermedad celiaca –enfermedad de Crohn–, esprúe).
  - Malabsorción selectiva: enfermedades que interfieren con la absorción de nutrientes específicos (anemia perniciosa).
- Atendiendo a las fases en que se dividen los procesos de digestión y absorción:
  - Fase luminal: intervienen las secreciones gástricas, biliares y pancreáticas.
  - Fase mucosa: paso de nutrientes a través de una mucosa intestinal íntegra.
  - Fase de transporte: empleando el sistema vascular y linfático.

Desde el punto de vista etiológico:

a. Fase luminal:
   - Disminución de la disponibilidad de los nutrientes:
     - Deficiencia de cofactores (anemia perniciosa; cirugía gástrica).
     - Consumo de nutrientes (sobrecrecimiento bacteriano).

- Alteración en la solubilización de las grasas:
  - Reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepatocelular).
  - Alteración en la secreción de sales biliares (colestasis crónica).
  - Inactivación de sales biliares (sobrecrecimiento bacteriano).
  - Alteración en la liberación de colecistoquinina (enfermedad de la mucosa).
  - Aumento en la pérdida de sales biliares (enfermedad del íleon terminal o resección).
- Alteración en la hidrólisis de los nutrientes:
  - Inactivación de lipasas (síndrome de Zollinger-Ellison).
  - Deficiencia enzimática (insuficiencia pancreática o cáncer pancreático).
  - Mezcla inapropiada o tránsito rápido (resección o bypass intestinal, hipertiroidismo).

b. Fase mucosa:
- Pérdida extensa de mucosa:
  - Resección o infarto intestinal.
- Enfermedad difusa de la mucosa:
  - Celiaquía, esprúe tropical, enfermedad de Crohn, enteritis por radiación.
- Infección:
  - Enfermedad de Whipple, enteropatía del sida, otras infecciones intestinales.
- Fármacos:
  - Laxantes, colestiramina, citostáticos, antibióticos (neomicina), biguanidas, colchicina, metotrexato, alcohol, antiinflamatorios no esteroideos, sales de hierro.
- Infiltración por células o sustancias:
  - Mastocitosis, gastroenteritis eosinofílica, amiloidosis.
- Alteración del enterocito:
  - Déficit de hidrolasas (lactasa, sacarasa-isomaltasa, trehalasa).
  - Defectos de transporte (cistinuria de Hartnup, captación de folato y vitamina B_{12}).
  - Alteraciones en el procesamiento epitelial (abetalipoproteinemia).

c. Fase de transporte:
- Insuficiencia vascular:
  - Ateromatosis, vasculitis.
- Obstrucción linfática:
  - Linfangiectasia intestinal, radiación, pericarditis obstructiva, endometriosis intestinal, linfoma, mesenteritis retráctil, tuberculosis y sarcoidosis mesentérica, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple.

Algunas enfermedades provocan malabsorción por más de un mecanismo.

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico debe fundamentarse en una anamnesis y una exploración física minuciosas, que conduzcan a la realización de las pruebas complementarias adecuadas y disponibles (fig. 33.1).

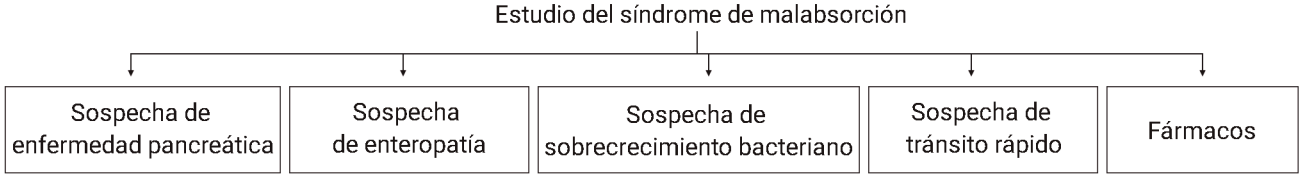

Fig. 33.1. Algoritmo diagnóstico de la malabsorción intestinal.

El análisis de los datos de la historia clínica debe ser cuidadoso y debe incluir los antecedentes familiares y personales de interés:
- Antecedentes familiares de enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca o entidades asociadas a esta (diabetes **mellitus** tipo 1, tiroiditis autoinmune), fibrosis quística o déficit de disacaridasas.
- Cirugía previa abdominal (gastrectomía, pancreatectomía, **bypass**, resección intestinal).
- Historia de tratamiento con radioterapia.

- Úlcera péptica recurrente (sospechar gastrinoma o mastocitosis sistémica).
- Antecedentes de pancreatopatía o hepatopatía.
- Enfermedad tiroidea.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Diabetes **mellitus** (sospechar disfunción autonómica secundaria, fármacos antidiabéticos).
- Diabetes **mellitus** tipo 1 (la enfermedad celíaca es más prevalente).
- Ingestión de fármacos.
- Antecedentes de infecciones a repetición y, particularmente, de infecciones oportunistas que sugieran la existencia de inmunodeficiencias o de enfermedades inflamatorias crónicas (amiloidosis secundaria, esclerodermia).

Hábitos tóxicos

El consumo excesivo de alcohol favorece el desarrollo de hepatopatía crónica o pancreatitis crónica. El tabaquismo es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad pancreática.

Cuadro clínico

En la actualidad, pocas veces se observa el cuadro clínico clásico de la malabsorción. Como consecuencia de ello, las enfermedades deben sospecharse en individuos con signos y síntomas menos graves, y con indicios sutiles de malabsorción de un solo nutrimento, más que en casos con signos evidentes de malabsorción de múltiples nutrimentos.

Los signos y síntomas de malabsorción se deben a los efectos de sustancias osmóticamente activas presentes en el tracto gastrointestinal o a las deficiencias nutricionales específicas que se originan. La tabla 33.1 resume las principales manifestaciones clínicas.

Tabla 33.1. Manifestaciones clínicas del síndrome de malabsorción intestinal (nutrimento deficitario)

Nutrimento deficitario	Manifestación clínica
Generales	- Astenia - Anorexia - Pérdida de peso - Fiebre
Grasas	Diarrea-esteatorrea (heces claras, voluminosas, con gotas de grasa, malolientes, sin flatulencia, espumosas y flotan)
Glúcidos	- Diarrea ácida (heces acuosas, con flatulencia) - Distensión abdominal - Intolerancia a la leche - Meteorismo
Proteínas	- Edemas-ascitis - Osteoporosis - Atrofia muscular - Hipopituitarismo secundario - Amenorrea
Hierro	- Piel y mucosas hipocoloreadas - Queilitis - Glositis - Uñas delgadas con deformación en “cuchara” - Síndrome de Plummer-Vinson

Tabla 33.1. (cont.)

Nutrimento deficitario	Manifestación clínica
Vitamina B_{12}/Ácido fólico	- Piel y mucosas hipocoloreadas - Glositis - Parestesias - Ataxia - Alteración de la sensibilidad vibratoria y posicional - Neuropatía periférica - Abolición de los reflejos tendinosos
Calcio/Vitamina D	- Tetania - Osteomalacia - Raquitismo - Fracturas patológicas - Parestesias - Debilidad muscular - Signos de Chvostek y Trousseau positivos
Vitamina A	- Hemeralopía-ceguera nocturna - Xeroftalmía - Manchas de Bitot - Hiperqueratosis folicular
Vitamina K	Diátesis hemorrágicas
Vitaminas B_1-B_6	Neuropatía periférica
Potasio	- Calambres - Debilidad muscular - Alteraciones en la conducción cardiaca
Niacina	Dermatitis hiperpigmentada

Exámenes complementarios

Se deben indicar:

a. Hemograma completo: anemia.
b. Constantes corpusculares: ayudan a clasificar la anemia.
c. Proteínas totales y albúmina: disminuidas.
d. Colesterol y triglicéridos: disminuidos.
e. Coagulograma: tiempo de protrombina, dosificación de factores II, VII, IX, X, y proteínas C y S (vitamina K dependiente).
f. Ionograma.
g. Dosificación de hierro, folato, vitamina B_{12} calcio/vitamina D.
h. Ferritina, capacidad de saturación de la transferrina.
i. Ácido metilmalónico.
j. Homocisteína.
k. Ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 h: síndrome carcinoide.
l. α-1-antitripsina fecal: gastroenteropatía proteinorreica.
m. Antígenos de histocompatibilidad (HLA-DQ2 o HLA-DQ8): susceptibilidad genética para enfermedad celíaca.
n. Estudio de heces seriado.
o. Sangre oculta en heces.
p. Test de malabsorción grasa:
   - Directo:
     - Cuantitativo: prueba de Van de Kamer. Es el patrón oro estándar.
     - Semicuantitativo: esteatocrito ácido.

  - Cualitativo: tinción de Sudán III.
- Indirecto: ver pruebas de aliento.

q. Test de la D-xilosa: distingue la malabsorción por afectación del enterocito de la maldigestión producida por enfermedades del páncreas.

r. Pruebas o test respiratorios: las bacterias fermentan el substrato, se libera el hidrógeno y se exhala en el aliento. En la tabla 33.2 se muestra la variedad y utilidad de estas pruebas.

s. Test de Schilling (o de absorción de cobalamina): se administra vitamina B_{12} intramuscular (para saturar los receptores hepáticos), luego una dosis radiactiva vía oral, que es la que se determina en orina a las 48 h (tabla 33.3).

t. Pruebas de insuficiencia pancreática exocrina:
- Directas: test de estimulación con secretina (patrón oro estándar).
- Indirectas: pancreolauril en suero, quimiotripsina y elastasa fecal (prueba indirecta más utilizada).

u. Sobrecrecimiento bacteriano:
- Cultivo del aspirado intestinal: patrón oro estándar:
  - Sospechoso: >103 organismos/mL.
  - Confirmado: >105 organismos/mL y anaerobios.
- Otras pruebas específicas:
  - Hidratos de carbono: test de tolerancia a la lactosa.
  - Actividad de lactasa en biopsias intestinales.
  - Test del aliento de lactosa-H_2.
  - Test de gaxilosa.
- Sales biliares:
  - Determinación de 7HCO (7-alphahydroxy-4-cholesten-3-one) en sangre.
  - Medición cuantitativa de sales biliares en heces.

v. Test de malabsorción de sales biliares:
- Test del taurocolato de selenio (test de SeHCAT).
- CobaSorb: Se administra una dosis oral de cobalamina no radiactiva (negativa si se demuestra un aumento en el nivel sérico de holotranscobalamina).

w. Pruebas inmunológicas (tabla 33.4).

x. Pruebas de imagen:
- Estudio radiográfico baritado del intestino delgado: localizar la lesión es su valor actual más importante. El estudio mediante enteroclisis permite aumentar la eficacia. Algunos hallazgos son:
  - Dilución y floculación del contraste.
  - Fragmentación de la columna de bario.
  - Dilatación de asas.
- Ecografía abdominal.
- Enterotomografía computadorizada.
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- Enterorresonancia magnética - colangiopancreatorresonancia magnética.
- Endoscópicas:
  - Esofagogastroduodenoscopia con biopsia.
  - Colonoileoscopia con biopsia.
  - Cápsula endoscópica.
  - Ecoendoscopia: prueba de imagen más sensible para el diagnóstico de pancreatitis crónica.

y. Biopsia: conveniente ante síntomas inespecíficos como dolor abdominal, meteorismo, anemia y pérdida de peso, aunque la mucosa presente un aspecto macroscópico normal. Existen entidades donde es siempre diagnóstica (patognomónica):
- A-β-lipoproteinemia (ABL): enterocitos llenos de gotas de grasa.
- Agammaglobulinemia: ausencia de células plasmáticas.
- **Mycobacterium avium intracelulare**: macrófagos con inclusiones de ácido periódico Schiff positivo (PAS +).
- Enfermedad de Whipple: macrófagos con inclusiones de ácido periódico Schiff positivo (PAS +). Tinción de Ziehl-Neelsen (–).

Tabla 33.2. Test respiratorio

Test respiratorio	Con enfermedad
Lactosa-H_2	Déficit de lactasa
- Lactulosa-H_2 - Glucosa-H_2 - 14C/13C -D-xilosa - 14C-glucocolato	Sobrecrecimiento bacteriano
14C-coliglicina (ácido biliar)	- Malabsorción de ácidos biliares - Sobrecrecimiento bacteriano
14C-ácido glicocólico	- Sobrecrecimiento bacteriano - Enfermedad ileal
13C-trioleína	Se correlaciona con el grado de esteatorrea
13C-MTG (triglicéridos marcados)	Insuficiencia pancreática exocrina

Tabla. 33.3. Test de Schilling

Resultado	Enfermedad
≥7 %	Ninguna. Falta de aporte en la dieta
<7 %	Malabsorción de vitamina B_{12}
Si se corrige con:	
Factor intrínseco	Anemia perniciosa
Extractos pancreáticos	Insuficiencia pancreática
Antibióticos	Sobrecrecimiento bacteriano
No se corrige con ninguno de estos	Resección o lesión de íleon terminal

Tabla 33.4. Pruebas inmunológicas

Anticuerpo	Enfermedad
- Anticélula parietal - Antifactor intrínseco (tipo I o II)	Anemia perniciosa
- Antigliadina deamidada de tipo IgA e IgG - Antiendomisio (IgA) - Antitransglutaminasa tisular (IgA)	Enfermedad celíaca
Anticitoplasma de neutrófilos (patrón perinuclear)	Colitis ulcerosa
Anti-**Saccharomyce cerevisiae**	Enfermedad de Crohn

Tratamiento

El manejo del síndrome de malabsorción descansa en los siguientes pilares fundamentales (tablas 33.5 y 33.6):

- Identificar y tratar la causa que lo produce (el más importante).
- Controlar la diarrea:
  - Agua y electrólitos (sales de rehidratación oral).
- Fármacos antidiarreicos:
  - Loperamida.
  - Racecadotrilo.
  - Difenoxilato con atropina.
- Reposición de los déficits específicos de nutrientes.

Tabla 33.5. Enfermedades más relevantes y su tratamiento específico

Enfermedad	Tratamiento
Enfermedad celíaca	- Eliminación completa del gluten de la dieta: (trigo, cebada, centeno y avena) - Esprue refractario: prednisona 40-60 mg/día por vía oral, 2-4 semanas; azatioprina 2-2,5 mg/kg/día
Síndrome de intestino corto	- Nutrición parenteral - Triglicéridos de cadena media - Dieta hiperproteica - Omeprazol 20-40 mg/día - Loperamida 4-8 mg/día - Opiáceos (incluida codeína) - Octreótido 50-500 µg c/8 h por vía subcutánea o intravenosa
Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano	- Amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg c/12 h por vía oral - Metronidazol 250 mg c/8 h por vía oral - Norfloxacino 400 mg c/12 h por vía oral - Tratar por 1-3 semanas o hasta la remisión de los síntomas. Si hay resistencia: rifaximina 400 mg c/8 h por vía oral, 7-10 días al mes - Corrección quirúrgica del asa ciega anatómica
Enfermedad de Whipple	- Terapia inicial parenteral: ceftriaxona 2 g/día por vía intravenosa por 2-4 semanas. Alternativa: meropenem o penicilina - Terapia de mantenimiento oral: trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg c/12 h por 1 año
Gastroenteropatía proteinorreica	- Dieta escasa en grasas - Triglicéridos de cadena media
Deficiencia de disacaridasas	- Evitar la leche y sus derivados - Administrar lactasa (derivada de **Aspergillus oryzae**)
A-β-lipoproteinemia	- Triglicéridos de cadena media - Vitaminas liposolubles, sobre todo vitamina E
Insuficiencia exocrina pancreática	Enzimas pancreáticas

Tabla 33.6. Tratamiento del déficit de algunas vitaminas y minerales

Vitamina	Dosis oral	Dosis parenteral
Vitamina A	Retinol tableta: 25 000 U/día por 4 semanas	---
Vitamina E	Alfatocoferol tableta: 400-800 U/día	---
Vitamina D	50-125 mg/día por 12 semanas	---
Vitamina K	---	2,5-10 mg. Repetir si es necesario
Ácido fólico	5-15 mg/día por 4 meses	---
Calcio	- 1500-2000 mg de calcio elemental/día - Dobesilato cálcico: 500-1000 mg/día - Carbonato cálcico tableta: 800-1200 mg/día	---
Cinc	Sulfato de cinc 100 mg 1-3 dosis/día	---
Hierro	100-200 mg de hierro elemental/día	Hierro dextrano (como el calculado para la anemia)
Vitaminas del complejo B	1 comprimido de megadosis/día	---
Vitamina B_{12}	---	1 mg por vía intramuscular o subcutánea al mes

Bibliografía

Esteve Comas, M. (2020). Malabsorción intestinal. En: Domarus, A. von, P., Farreras, C., Rozman, F., Cardellach, J. Nicolás and R. Cervera, ed., Farreras-Rozman. (Eds.). Medicina Interna. 19 ed. Barcelona: Elsevier pp.153-170.

Higuera Fernández, M., Castellano López, A., Navajas Serena, S., García García, L. (2020). Síndrome de malabsorción intestinal. Medicine, 13(1), 1-8. Recuperado de: https://www.medicineonline.es/es-sindrome-malabsorcion-intestinal-articulo-S0304541220300019

Höegenauer, C., and Hammer, H. (2021). 104 Maldigestion and malabsorption. In: M. Feldman, L. Friedman and L. Brandt, (eds.). Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 11ª ed. Philadelphia: Elsevier, pp.1677-1710.

Johnson, L. (2019). 11 Digestion and absorption of nutrients. In Johnson, L. (ed.). Gastrointestinal Physiology, 9ª ed. Philadelphia: Elsevier, p.176.

Oxentenko, A., Rubio Tapia, A. (2019). Celiac Disease. Mayo Clinic's Proceedings. Thematic review series on gastroenterological diseases, 94(12), 2556-2571. Recuperado de: https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(19)30266-6/pdf.

Pena Burgos, E. (2019). Síndromes malabsortivos. In E. Pena Burgos, (Ed). Manual CTO de Medicina y Cirugía, 11ª ed. Madrid: CTO Editorial, pp.49-66. Recuperado de: https://booksmedicos.org/manual-cto-de-medicina-y-cirugia-11a-edicion/

Schiller, L. (2020). Malabsorption. In Kellerman, R., Rakel, D. (Eds.). Conn's Current Therapy 2021. Philadelphia: Elsevier, pp.253-259.

Semrad, C. (2020). Approach to the patient with diarrhea and malabsorption. In L. Goldman and A. Schafer, Goldman-Cecil. (Eds.). Medicine, 26ª ed. Philadelphia: Elsevier, 131, pp.881-898.

Siddiqi, H., Salween, M., Shaikh, M., Bowne, W. (2017). 22 Laboratory diagnosis of gastrointestinal and pancreatic disorders. In McPherson, R. and Pincus, M. (Eds.). Henry's clinical diagnosis and management, 23ª ed. St. Louis: Elsevier, pp.306-323.

Zozaya, F., Macías, E., Zozaya, J. (2019). 25 El laboratorio en las enfermedades digestivas. In: Prieto Valtueña, J., Yuste, J., Balcells, A. (Eds.). La clínica y el laboratorio, 23ª ed. Barcelona: Elsevier, pp.567-596.

Capítulo 34

Cirrosis hepática

Katia Fonseca González

La cirrosis hepática es el proceso caracterizado por la aparición progresiva de zonas de extinción del parénquima hepático, sustituidas por fibrosis, con desarrollo de nódulos de regeneración y alteración de la arquitectura normal del hígado.

Epidemiología

En Cuba la cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado representaron la novena causa de muerte en 2017, con 1738 defunciones para una tasa de mortalidad de 15,5 por c/100 000 hab. La tasa de mortalidad masculina es 4,6 veces superior a la femenina.

Causas

En nuestro medio, sus causas más frecuentes son el abuso de alcohol y la hepatitis crónica por virus C, con una importancia creciente de la esteatohepatitis no alcohólica (tabla 34.1).

Tabla 34.1. Causas de la cirrosis hepática

Causa	Enfermedad
Infecciosas	Infección crónica por virus de la hepatitis B, C y D
Autoimunitaria	- Hepatitis autoimnune - Cirrosis biliar primaria - Colangitis esclerosante primaria - Enfermedad injerto contra huésped
Hepatotóxica	- Alcohol - Fármacos: metotrexato, α-metildopa, amioradona, intoxicación por vitamina A
Vasculares	- Insuficiencia cardiaca congestiva - Enfermedad venooclusiva
Metabólicas adquiridas	Esteatohepatitis no alcohólica
Genéticas	- Enfermedad de Wilson - Hemocromatosis - Déficit de α-1-antitripsina - Enfermedad por depósito de glucógeno tipo IV - Tirosinemia
Otras	- Cirrosis biliar secundaria - Criptogenéticas

Clasificación

Esta enfermedad se puede clasificar de las siguientes formas:

a. Por estadios clínicos (consenso de Baveno IV):
   - Cirrosis compensada:
     - Estadio 1: sin várices, sin ascitis.
     - Estadio 2: várices, sin ascitis.
   - Cirrosis descompensada:
     - Estadio 3: ascitis con o sin várices.
     - Estadio 4: hemorragia con o sin ascitis.

b. Por estadio histológico:
   - Cirrosis leve: la mayor parte de los septos de fibrosis son finos, de pequeño calibre.
   - Cirrosis moderada: existen septos gruesos, pero no septos muy gruesos; menos del 50 % de los nódulos de regeneración incluidos en las biopsias son micronódulos.
   - Cirrosis avanzada: existe al menos un septo muy grueso, no existen septos finos y más del 50 % de los nódulos existentes son micronódulos.

Patogenia

Independientemente de la causa en la cirrosis se produce una inflamación de la íntima endotelial que, al persistir, provoca un aumento de las células estrelladas hepáticas. Estas, al activarse, secretan grandes cantidades de colágeno que, al depositarse progresivamente, incrementa la resistencia intrahepática al flujo portal con desarrollo de hipertensión portal (existencia de un gradiente hemodinámico patológico entre la vena porta y la vena cava mayor de 5 mm de Hg) y posterior disfunción circulatoria sistémica. Todos estos fenómenos dan lugar a la apoptosis, atrofia, hiperplasia nodular regenerativa y fibrosis. Esta última, en estadios avanzados, altera la microcirculación hepática ocasionando áreas isquémicas y el desarrollo posterior de nódulos de regeneración.

Diagnóstico

Para el diagnóstico hay que tener en cuenta el cuadro clínico con sus fases o periodos y el resultado de los exámenes complementarios que se deben indicar.

Los antecedentes de la cirrosis hepática son infección con virus de la hepatitis B, C o D y la existencia de alcoholismo.

Cuadro clínico y examen físico

Cuenta con dos fases o periodos:

- Cirrosis compensada: periodo asintomático u oligosintomático de duración variable. El 40 % de los pacientes muestran síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso o molestias en el hipocondrio derecho). En la exploración física se puede encontrar una hepatomegalia de consistencia aumentada y bordes duros, en especial hacia epigastrio (80 % de los casos), esplenomegalia (30 %) o estigmas cutáneos de hepatopatía crónica (30-40 %) como "arañas vasculares" en el territorio de la cava superior, telangiectasias o eritema palmar. En algunos pacientes se puede observar fragilidad ungueal y dedos en "palillo de tambor". En los pacientes con cirrosis de etiología alcohólica es frecuente la hipertrofia parotídea y la contractura palmar de Dupuytren.
- Cirrosis descompensada: clínicamente evidente. Una vez alcanzada esta fase el pronóstico empeora. Las formas clínicas más frecuentes son:
  - Ascitis.
  - Hemorragia digestiva por várices esofágicas.
  - Encefalopatía hepática.
  - Infecciones bacterianas graves (incluye la peritonitis bacteriana espontánea).
  - Carcinoma hepatocelular (incidencia particularmente elevada en pacientes con infección por virus de hepatitis B y C y en el diagnóstico de hemocromatosis).
  - Síndrome de insuficiencia hepática (ictericia, telangiectasias, eritema palmar, arañas vasculares, atrofia testicular, atrofia muscular, ginecomastia. Trastornos de la distribución del vello con disminución o pérdida en el área de axilas y pubis. Además, disminución de la libido, asterixis, fetor hepático, ascitis,

edemas, fiebre y lesiones hemorrágicas en piel y mucosas.
- Síndrome de hipertensión portal (esplenomegalia, ascitis, circulación colateral en forma de várices esofágicas, hemorroides, circulación portocava, anastomosis portopulmonares y portorrenales).
- Síndrome hepatopulmonar (debido a la existencia de vasodilatación pulmonar y comunicaciones arteriovenosas pulmonares. Se caracteriza por hipoxemia en condiciones basales que empeora con el ortostatismo denominado ortodeoxia).
- Hipertensión pulmonar (menos frecuente).
- Manifestaciones extrahepáticas derivadas de afección cardiaca o neurológica: miocardiopatía cirrótica.
- Desnutrición y atrofia muscular.
- Diabetes (caracterizada por hiperinsulinemia, hiperglucagonemia y resistencia periférica a la acción de la insulina).

Al examen físico, en fases avanzadas, muestra una hepatomegalia que suele desaparecer excepto en la cirrosis cardiaca; se corrobora la existencia de los signos de hipertensión portal, insuficiencia hepática o ambas. En la hemocromatosis y en la cirrosis biliar primaria puede encontrarse hiperpigmentación cutánea. En la encefalopatía hepática se describe asterixis, bradipsiquia, alteraciones de conducta y parkinsonismos.

Exámenes complementarios

Las pruebas a realizar en el laboratorio son las siguientes:

- Hemograma completo: puede aparecer anemia, la misma puede deberse a pérdida crónica de sangre por el tubo digestivo (normocítica normocrómica), déficit de ácido fólico o acción tóxica directa del alcohol sobre la médula ósea (macrocítica), hemólisis (reticulocitosis, aumento de lactato-deshidrogenasa y a veces hiperbilirrubinemia no conjugada) o hiperesplenismo, acompañado de trombocitopenia y leucopenia.
- Medidores de síntesis hepática:
  - Proteínas: disminución de la albúmina con inversión del índice serina-globulina así como de otras proteínas (transferrina, ceruloplasmina, α-1 antitripsina).
  - Coagulograma: prolongación del tiempo de protrombina, disminución de los factores de la coagulación II, V, VII, IX y X.
  - Fibrinógeno: disminuido por aumento de la fibrinólisis o disminución de su síntesis.
  - Colesterol: disminuido sobre todo en su fracción esterificada.
  - Amoniaco: aumenta en la insuficiencia hepática severa.
- Indicadores de citolisis:
  - Aspartato aminotransferasa (ASAT): suele estar elevada, pero los niveles superiores a 300 U/L son infrecuentes.
  - Alanina aminotransferasa (ALAT): aumentada.
  - Es común que el cociente ASAT/ALAT sea >1.
- Indicadores de colestasis:
  - Bilirubina: suele ser normal o mínimamente elevada (inferior a 3 mg/dL; 51 mmol/L) en la fase compensada, elevándose en la descompensación a base de sus dos fracciones, lo que traduce un trastorno tanto de su captación y conjugación como de su eliminación. Cuando existe un predominio claro de la fracción no conjugada sobre la conjugada debe sospecharse la existencia de una anemia hemolítica asociada.
  - Fosfatasa alcalina (FAL): suele ser normal o poco elevada (en general, inferior a dos veces el valor normal) en las cirrosis no biliares. Un aumento importante debe hacer sospechar la existencia de un carcinoma hepatocelular avanzado o una cirrosis de origen biliar.
  - Gamma glutamil transferasa (GGT): se elevan cuando hay colestasis o en los pacientes alcohólicos con ingesta activa de alcohol.
  - Colesterol y lípidos: aumentados.
- Alteración mesenquimal:

- Electroforesis de proteínas: hipergammaglobulinemia policlonal debida probablemente a la estimulación de los linfocitos por antígenos de origen intestinal (la mayoría de ellos bacterianos) que llegan a la circulación sistémica al no ser depurados por las células de Kupffer hepáticas debido a la existencia de anastomosis portosistémicas intra o extrahepáticas.
- Inmunoglobulinas: aumento de la inmunoglobulina G y, en la cirrosis biliar, de la inmunoglobulina A.

Los exámenes dirigidos a identificar el factor etiológico se muestran en la tabla 34.2.

Tabla 34.2. Pruebas diagnósticas para diagnóstico etiológico en la cirrosis hepática

Causa	Prueba diagnóstica
Virus hepatitis C	Anticuerpos anti-VHC y RNA-VHC
Virus hepatitis B	HBsAg y DNA del VHB
Virus hepatitis D	Anti-d IgM o IgG
Hepatitis autoinmune	Anticuerpos antitisulares (ANA, LKM, AMA), hipergammaglobulinemia
Cirrosis biliar primaria	AMA
Colangitis esclerosante primaria	CPRE o colangio-RM, ANCA
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina sérica, anillo de Kayser-Fleischer, concentración de cobre en tejido hepático, estudios genéticos
Hemocromatosis	Ferritina sérica, índice de saturación transferrina, capacidad de ligado del hierro, concentración de hierro en tejido hepático, estudios genéticos (gen HFE)
Esteatohepatitis no alcohólica	Ácido úrico, glicemia, triglicéridos, insulinemia.

Leyenda: AMA: anticuerpos antimitocondriales, ANA: anticuerpos antinucleares, ANCA: anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, Anti-VHC: hepatitis C anticuerpos, CPRE: colangiografía endoscópica retrógrada, DNA: ácido desoxirribonucleico, HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antígeno Australia), LKM: anticuerpos antimicrosomas de hígado-riñón, RM: resonancia magnética, RNA: ácido ribonucleico, VHB: virus hepatitis B, VHC: virus hepatitis C.

Exámenes imagenológicos

Los estudios de imagen son:

- Ecografía abdominal: junto con la técnica del Doppler: excelente alternativa de primera línea para el estudio del hígado. Sensibilidad de 91,1 % y especificidad del 93,5 %. Permite determinar alteraciones de la ecoestructura hepática, ascitis, signos de hipertensión portal, esteatosis hepática, así como la permeabilidad y dilatación de la vía biliar y los vasos hepáticos, además de evaluar las características del flujo portal y la detección precoz del carcinoma hepatocelular.
- Tomografía computadorizada y resonancia magnética hepática: permiten, en no pocas ocasiones, realizar un estudio morfológico del hígado mucho más preciso, además de aportar datos como circulación colateral intraabdominal, várices esofágicas y patología del eje vascular esplenoporto-mesentérico.
- Gastroscopia: para detectar várices esofagogástricas o de gastropatía de la hipertensión portal
- Fibroelastografía: mediante un impulso mecánico sobre la pared costal, se genera una onda que se transmite a través del parénquima a una

velocidad proporcional al grado de lesión y dureza hepáticas. Un dispositivo Doppler permite medir dicha velocidad y, en función de ella, estimar el grado de lesión hepática. Es una técnica fundamentalmente aplicada a la valoración del daño hepático en pacientes con hepatopatías de origen vírico, aunque ha sido evaluada en prácticamente todas las etiologías de la enfermedad hepática. Su limitación fundamental desde el punto de vista operativo es la dificultad o imposibilidad para obtener mediciones fiables en los pacientes obesos, pudiendo llegar a una proporción de estudios no valorables del 10-15 %.

Estudio hemodinámico hepático

La existencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS) permite afirmar, casi con certeza, la existencia de cirrosis.

Entre los estudios anatomopatológicos está la biopsia hepática. Es una prueba diagnóstica que permite confirmar la existencia de una cirrosis hepática al detectar fibrosis extensa más nódulos de regeneración; puede, además, orientar sobre la causa de la cirrosis. Suele realizarse de forma percutánea cuando no existe ascitis y el recuento de plaquetas es mayor de 50 por 109/L y la relación normalizada internacional (INR, siglas en inglés) mayor de 1,5. Cuando exista una de estas alteraciones, y se considere necesario realizar una biopsia hepática, debe hacerse por vía transyugular. Son inconvenientes sus posibles complicaciones (en especial hemoperitoneo) y, en segundo lugar, se relaciona con los posibles falsos negativos por una muestra insuficiente o porque se obtenga el tejido de un área muy fibrosa o con menor afección de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

Este se debe realizar con las enfermedades siguientes:

- Insuficiencia cardiaca.
- Pericarditis constrictiva.
- Síndrome de Budd-Chiari.
- Infiltración neoplásica difusa del hígado.
- Enfermedades peritoneales, como la carcinomatosis peritoneal o la peritonitis tuberculosa.

Complicaciones

Entre las principales complicaciones están:

- Hipertensión portal: várices gastroesofágicas, gastropatía hipertensiva portal, esplenomegalia, hiperesplenismo y ascitis.
- Síndrome hepatorrenal (tipo 1 y 2).
- Encefalopatía hepática.
- Infecciones bacterianas graves (peritonitis bacteriana espontánea).
- Síndrome hepatopulmonar.
- Hipertensión portopulmonar.
- Desnutrición.
- Coagulopatía: deficiencia de factor, fibrinólisis y trombocitopenia.
- Osteopatía (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia).
- Anormalidades hematológicas: anemia, hemólisis, trombocitopenia y neutropenia.

Pronóstico

La supervivencia en los pacientes con cirrosis hepática compensada es del 50-70 % a los 10 años. Una vez que la cirrosis se ha descompensado disminuye, siendo a los 3 años inferior al 50 %. Las causas más frecuentes de muerte son insuficiencia hepática, hemorragia digestiva, infecciones bacterianas (peritonitis bacteriana espontánea), síndrome hepatorrenal, fracaso multiorgánico y carcinoma hepatocelular.

El pronóstico de la cirrosis descompensada puede estimarse mediante la clasificación de Child-Pugh (tabla 34.3) o la puntuación de Model for End Stage Liver Disease (MELD, por sus siglas en inglés).

Tabla 34.3. Clasificación de Child-Pugh

	1punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/L)	>32	28-32	<28
Tasa de protrombina (%)	>50	30-50	<30
Ascitis	Ausente	Moderada	Abundante
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV

Interpretación: la puntuación de Child-Pugh se calcula sumando las puntuaciones de los cinco factores y varía de 5-15 puntos. La clase de Child-Pugh es A (puntuación de 5-6); B (7-9) o C (10 o más). La descompensación denota la presencia de cirrosis con una puntuación de 7 o más de Child-Pugh (clase B). Este nivel ha sido el criterio aceptado para incluir al paciente en la lista de espera de trasplante de hígado. La fórmula sería así: MELD: 9,57 Ln (creatinina) + 3,78 Ln (bilirrubina) + 11,2 Ln (INR) + 6,43

Como consideraciones se usa en mayores de 12 años, los valores van de 6-40, el valor mínimo es 1 para cada una de las variables, si el paciente ha sido sometido a diálisis durante la semana anterior, el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL. Constituye un procedimiento más objetivo para evaluar la intensidad de la enfermedad, tiene menor variación interinstitucional que la puntuación de Child-Pugh y presenta un intervalo más amplio de valores.

Tratamiento

El tratamiento de la cirrosis compensada se fundamenta en:

- Medidas generales dirigidas al mantenimiento de una dieta equilibrada, evitando el consumo de sustancias hepatotóxicas.
- Prevención de la hemorragia digestiva por várices esofágicas.
- Detección precoz del carcinoma hepatocelular.
- Vigilancia de aparición de complicaciones.

Las medidas generales que se deben realizar son:

- Dietéticas: 25-35 kcal/kg de peso/día; 1-1,2 g de proteína/kg de peso/día.
- Medidas de régimen de vida: evitar sustancia hepatotóxicas (antiinflamatorios no esteroideos hipnóticos), abstinencia alcohólica y ejercicio físico moderado.
- Medidas farmacológicas para la profilaxis primaria de hemorragia por várices esofágicas: betabloqueantes no selectivos (propranolol o nadolol), si hay intolerancia o contraindicación ligadura de várices por vía endoscópica.
- Medidas farmacológicas para la profilaxis de la ascitis: espironolactona 50-100 mg/d.
- En pacientes alcohólicos puede ser útil la administración de vitaminas del complejo B y de ácido fólico en caso de anemia megaloblástica. La diátesis hemorrágica por hipoprotrombinemia no suele responder a la administración de vitamina K, ya que no se debe a una malabsorción de esta, sino a un déficit de síntesis de factores de la coagulación. En casos de pacientes con cirrosis de origen biliar que se asocian a colestasis crónica se recomienda la administración de vitaminas liposolubles A, D, E y K.
- El trasplante hepático no está indicado para la cirrosis hepática compensada, excepto si existe un carcinoma hepatocelular.

Tratamiento específico de las causas

Está dirigido a tratar:

- Virus hepatitis C: tratamiento antiviral con triple terapia (interferón-pegilado, ribavirina e

inhibidores de la proteasa del virus hepatitis C, como telaprevir o boceprevir).
- Virus hepatitis B: Análogos de los nucleósidos que inhiben la replicación del VHB (tenofovir o el entecavir).
- Hemocromatosis: sangrías periódicas o aféresis eritrocitaria.
- Enfermedad de Wilson: d-penicilamina o sales de cinc.
- Cirrosis biliar: ácido ursodesoxicólico.
- Hepatitis autoinmune: glucocorticoides solos o en combinación con azatioprina.

Tratamiento de la cirrosis descompensada

El tratamiento está dirigido a tratar las siguientes complicaciones:
- Ascitis: restricción del sodio de la dieta (<2 g de sodio/día). Diuréticos: espironolactona a dosis de 100-200 mg/día en una sola toma y se puede añadir furosemida 40-80 mg/día, sobre todo en caso de edema periférico. Si se confirma el cumplimiento de la prescripción y no se está movilizando el líquido ascítico se aumenta la espironolactona a 400-600 mg/día y se incrementa la furosemida a 120-160 mg/día. En caso de ascitis refractaria: paracentesis repetidas de gran volumen o un procedimiento de derivación portosistémica intrahepática transyugular.
- Peritonitis bacteriana espontánea: cefalosporina de segunda generación (cefotaxima es el antibiótico que se utiliza con más frecuencia) 2 g c/8 h.
- Encefalopatía hepática: tratar los factores desencadenantes, hidratación y corrección del desequilibrio electrolítico, lactulosa (15-45 mL c/4-6 h), administración de neomicina (2-4 g/d) y metronidazol (250 mg c/6-8 h), enemas evacuantes.
- Osteopatía: administrar bisfosfonatos.
- Hemorragia por várices: restitución de líquido y de productos hemáticos, así como la prevención de la hemorragia subsiguiente con ligadura endoscópica de las várices. Empleo de vasoconstrictores (somatostatina u octreótido 50-100 g/h en infusión continua). El taponamiento con globo (sonda de Sengstaken-Blakemore o sonda de Minnesota). La cirugía endoscópica se utiliza como tratamiento de primera opción. La derivación portosistémica intrahepática transyugular se reservará para los individuos en quienes el tratamiento endoscópico o médico no da resultados, o en aquellos que representan un riesgo quirúrgico elevado.
- Síndrome hepatorrenal: midodrina (agonista α) junto con octreótido y albúmina intravenosa. El mejor tratamiento es el trasplante hepático.

Trasplante hepático

Sus indicaciones son el desarrollo de insuficiencia hepatocelular, presencia de complicaciones clínicas (en especial, ascitis, encefalopatía, hiponatremia dilucional, síndrome hepatorrenal e infecciones bacterianas graves) y desarrollo de carcinoma hepatocelular.

Seguimiento

En el paciente con cirrosis compensada se hace el siguiente chequeo:
- Anamnesis y exploración física c/6 meses.
- Hemograma, bioquímica con determinación de α-fetoproteína y estudio de coagulación c/6 meses.
- Ecografía c/6 meses.
- Endoscopia bianual si no presenta várices y anual si presenta várices pequeñas.

Bibliografía

Arab, J. P., Dirchwolf, M., Álvares-da-Silva, M. R., Barrera, F, Benítez, C., Castellanos-Fernández, M., **et al.** (2020). Latin American Association for the study of liver (ALEH) practice Guidance for the diagnosis and treatment of non- alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol, 19(6), 674-690. Recuperado de: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/s16652681120301770. Doi: 10.1016/j.aohep.2020.09.006

Arredondo Bruce, A. E., Trujillo Pérez., Y, Chiong Quezada, M. (2019). Acercamiento al tratamiento del paciente cirrótico. Rev Méd Electrón, 41(5), [Aprox. 10p.].

Recuperado de: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2777

Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. (2018). Cirrosis hepática. Tratamiento. Bibliomed. Noviembre, 25(12). Recuperado de: http://www.bmns.sld.cu/?iwp_post=2018%2F11%2F16%2FBibliomed%20Noviembre%202018%3A%20Cirrosis%20Hep%C3%A1tica.%20Tratamiento%2F71702&iwp_ids=7_1702&blog=1_bmn

Fortea, J. I., García, I., Puente, A., Crespo, J. (2020). Cirrosis hepática. Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 13(6), 297–307.

Pérez Barreda, A., Hernández Alvarado, E., Pérez González, T., Samada Suárez, M., Hernández Perera. C., Puig Fernández, M. J., **et al.** (2020). Manifestaciones cardiovasculares de la cirrosis hepática según gravedad evaluada por la clasificación Child-pugh. CorSalud, 12(1), 20-30. Recuperado de: http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/430/1092

Rincón, D., Bañares, R. (2016). Cirrosis hepática. Medicine, 12(11), 597-605. Recuperado de: https://medicineonline.es/es-cirrosis-hepatica-articulo-S0304541216300580

Smith, A., Baumgartner, K., Bositis, C. (2019). Cirrhosis: diagnosis and management. American Family Physician, 100(12), 759-770. Recuperado de: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/1215/p759.html

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 35

Encefalopatía hepática

Katia Fonseca González

La encefalopatía hepática (EH) es una disfunción cerebral secundaria a la insuficiencia hepática y a la hipertensión portal. Se manifiesta con alteraciones neuropsiquiátricas que varían desde anormalidades subclínicas hasta el coma.

Epidemiología

Se describe una prevalencia del 10-14 % de los pacientes al momento del diagnóstico de cirrosis y a los 5 años el 25 % pueden tenerla. Más del 40 % de los cirróticos presentarán por lo menos un episodio y el 20-80 % pueden tener encefalopatía mínima.

Clasificación

La encefalopatía hepática se puede clasificar de acuerdo:

- A la causa que la produce:
  - Tipo A es la secundaria a la insuficiencia hepática aguda.
  - Tipo B es la secundaria a derivaciones o comunicaciones portosistémicas.
  - Tipo C se asocia con enfermedad hepática crónica (cirrosis hepática).[1]
- Con la severidad de las manifestaciones: la gravedad de la encefalopatía hepática se clasifica según los criterios de West Haven (grados I-IV):
  - Mínima: alteraciones psicométricas o neuropsicológicas, demostrado en las pruebas, sin evidencia clínica de cambios mentales.
  - Grado I: mínima falta de alertamiento. Euforia o ansiedad. Acortamiento del tiempo de atención, dificultad para sumar o restar, insomnio, somnolencia diurna (inversión del ritmo del sueño).
  - Grado II: letargia o apatía. Desorientación en tiempo. Cambio de personalidad obvia, comportamiento inapropiado, dispraxia. Asterixis.
  - Grado III: somnolencia a estupor. Responde a estímulo. Confusión. Desorientación total. Comportamiento bizarro.
  - Grado IV: coma.
- Con el cuadro clínico: la encefalopatía hepática puede ser "encubierta" (covert) que incluye la encefalopatía hepática subclínica o mínima, que es identificable solo con pruebas especializadas; o "manifiesta" (overt), que van desde el grado II-IV.
- Al tiempo:
  - Episódica: aparece durante periodos breves y puede fluctuar en su gravedad.
  - Recurrente: aquella que se presenta en un periodo de 6 meses o menos del episodio anterior.
  - Persistente: altera la función ejecutiva cotidiana.
- A la presencia o no de factores precipitantes:
  - Sin factores precipitantes.
  - Con factores precipitantes: desórdenes electrolíticos, infecciones, constipación, sobredosis de diuréticos, uso de benzodiacepinas u opioides, estreñimiento, sangrado gastrointestinal.

Patogenia

En condiciones normales el amonio derivado de la degradación proteica en la mucosa intestinal y por bacterias colónicas, así como el procedente

[1] Las manifestaciones clínicas de los tipos B y C son similares.

de la masa muscular, entra a la circulación portal para ser metabolizado a urea y glutamina en los hepatocitos.

En ese contexto la encefalopatía hepática podría ocurrir por diferentes mecanismos tales como:

- Síntesis reducida de sustancias necesarias para el funcionamiento cerebral.
- Producción de sustancias encéfalo-patogénicas o sus precursores.
- Incapacidad para extraer o metabolizar sustancias tóxicas o sus precursores tal como el amonio, el cual al acumularse y llegar a la circulación sistémica es fundamental para la génesis de la encefalopatía hepática.

La hipertensión portal es la otra alteración primaria de esa patología, de la cual derivan entre otras cosas:

- Aumento de la resistencia vascular intrahepática, que conlleva a diversas alteraciones a nivel de los sinusoides, tales como fibrosis, trombosis microvascular, disfunción del endotelio sinusoidal y activación de células estrelladas.
- Vasodilatación esplácnica y sistémica con circulación hiperdinámica y formación de colaterales venosas, que, además de la encefalopatía hepática, origina várices gastroesofágicas con posibilidad de hemorragia varicosa, ascitis y síndrome hepatorrenal asociado.

También se ha propuesto la existencia de "falsos neurotransmisores" relacionados con un desequilibrio de aminoácidos, implicando al sistema dopaminérgico, siendo más aceptado el papel de la neurotransmisión inhibitoria mediada por ácido γ-aminobutírico (GABA).

El amonio provoca, además, un aumento de la síntesis de glutamina dentro de los astrocitos, con producción de edema de estas células y alteración de sus diferentes procesos metabólicos que originan "mensajes distorsionados" a las neuronas. En un rango específico de hiperamonemia se aumenta la afinidad del ácido γ-aminobutírico y sus ligandos agonistas a su receptor de tipo A, así como disminución de su captación por los astrocitos, aumentando su disponibilidad a nivel sináptico.

Hay disfunción de los receptores NMDA, KA, AMPA y metabotrópicos ligados a proteína G, con la consecuente reducción de la neurotransmisión excitatoria.

Otro aspecto relacionado es el aumento en la síntesis de neuroesteroides mediada por el amonio vía receptor astrocítico de benzodiacepina (BZD) tipo periférico que potencia la activación del receptor ácido γ-aminobutírico (GABA) tipo A, causando inhibición a través de la apertura de canal de cloro.

Finalmente, las alteraciones mencionadas producen neuroinflamación y encefalopatía.

Diagnóstico

Se realiza mediante los datos obtenidos en el cuadro clínico y los exámenes complementarios que se deben indicar.

Cuadro clínico y examen físico

Los episodios pueden ser de:

- Encefalopatía aguda: forma más habitual de presentación y suele observarse en pacientes con cirrosis hepática. Las manifestaciones corresponden a las de un síndrome confusional agudo que puede progresar hasta el coma. Se describen cambios de la personalidad, a los que siguen trastornos en el humor, con iras repentinas, euforias injustificadas; trastornos del sueño, (somnolencia diurna e insomnio nocturno). Hay disminución de la capacidad intelectual y desorientación temporoespacial que pueden seguirse de trastornos del comportamiento. En otras ocasiones predomina la ideación delirante con síntomas paranoicos, hipomaniacos, alucinatorios o megalomaniacos. Entre los cambios neuromusculares el flapping tremor (asterixis) es el más frecuente, aunque puede verse temblor intencional, disartria o ataxia. La exploración física se caracteriza por asterixis (manos, pies, lengua y en cualquier otro músculo sometido a tensión) e hiperreflexia. En el caso del coma

grave los reflejos están abolidos, hay presencia del signo de Babinski; el flapping desaparece y se instauran midriasis, movimientos oculares erráticos. El aliento o fetor hepático solo aparece en algunos pacientes.

- Encefalopatía crónica: suele presentarse en pacientes con cirrosis hepática y función hepatocelular relativamente preservada, pero con grandes comunicaciones portosistémicas espontáneas o quirúrgicas. La instauración es lenta y progresiva con posibles exacerbaciones. Se caracteriza por disminución de la atención, apraxia, desorientación y pérdida de capacidad intelectual. También es frecuente la bradicinesia y puede haber rigidez. En el examen físico se puede ver paraplejía espástica sin afección sensitiva por desmielinización de los cordones laterales de la médula (mielopatía hepática) o un síndrome indistinguible de la enfermedad de Parkinson.

Exámenes complementarios

Las pruebas complementarias a realizar son:

- De laboratorio: los pacientes con cirrosis en comparación con controles sanos presentan niveles elevados de amonio sanguíneo y aumento de citoquinas inflamatorias como la IL-6, IL-18, factor de necrosis tumoral-α (TNF, por sus siglas en inglés), así como también de endotoxina sérica. Los niveles de amonio sanguíneo han sido correlacionados positivamente con el grado de encefalopatía hepática, así los pacientes con grado 0 en su mayoría superan el límite superior normal y los pertenecientes a grados 3 y 4 superarían 3 veces dicho límite.
- Imagenológicos:
  - Resonancia magnética (RM): en secuencias de T1, T2 se ha encontrado recuperación de la inversión de líquido atenuado (FLAIR, por sus siglas en inglés) e imagen ponderada de difusión (DWI, por sus siglas en inglés); en la EH aguda se presentan hallazgos como hipointensidad leve en T1 e hiperintensidad difusa cortical en T2 y FLAIR, también hiperintensidad en DWI e hipointensidad en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC), cuando la encefalopatía hepática es crónica se evidencia edema cerebral de bajo grado e hiperintensidad en T1 de los núcleos basales asociadas a deposición excesiva de manganeso.
  - Con la novedosa técnica de la morfometría basada en voxeles (MBV) se ha encontrado una reducción del volumen en la materia gris y blanca del encéfalo de los pacientes con encefalopatía hepática tanto manifiesta como encubierta, en áreas específicas como la frontal, cerebelosa posterior, occipital, cíngulo, etc. También se ha encontrado aumento del volumen del tálamo, al parecer como efecto compensatorio.
  - Mediante la secuencia de imágenes de tensor de difusión (DTI) y sus dos índices, la difusividad media (DM) y la anisotropía fraccional (AF), se han evidenciado alteraciones en la organización topológica de las redes cerebrales, específicamente en áreas de la sustancia blanca de los lóbulos frontal, occipital, límbico y en regiones subcorticales, en otros estudios de imágenes de tensor de difusión. También en los de coeficiente de transferencia de magnetización (MT) y espectroscopia de resonancia magnética (ERM) se han observado hallazgos de edema cerebral del tipo intersticial y vasogénico, sin representar daño estructural significativo.
  - El uso de imágenes funcionales en resonancia, como la del estado de reposo (imagen por resonancia magnética funcional, fMRI) han evidenciado un aumento en la fluctuación de la amplitud de baja frecuencia y disminución de clorina además de afectarse la conectividad entre regiones cerebrales elocuentes como el lenguaje, audición y el habla, indicando una base metabólica para las alteraciones clínicas.
  - El marcaje de protones sanguíneos –etiquetado de espín arterial (arterial spin

labeling, ASL)– el dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (blood oxygenation level dependet, BOLD, método usado en fMRI) ha demostrado cambios en la perfusión y oxigenación cerebral, con diferencias en los distintos grados de encefalopatía hepática.

- Neurofisiológicas:
  - Electroencefalograma (EEG): se han encontrado anormalidades en los ritmos de fondo como aparición de ondas en ritmo theta en ambos hemisferios, haciéndose constante en el trazado; subsecuentemente puede aparecer ritmo delta en regiones frontales y finalmente en las regiones posteriores de ambos hemisferios.
  - Frecuencia crítica de parpadeo: novedosa herramienta diagnóstica visual con utilidad pronóstica de mortalidad.
- Neuropsicométricas: se han recomendado este tipo de pruebas para la detección de la encefalopatía hepática mínima.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con:

- Estados confusionales agudos.
- Infecciones neurológicas.
- Metabólicos: hipoglucemia, cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar no cetósico, acidosis láctica, hiponatremia e hipercalcemia).
- Tóxicas y drogas: intoxicación alcohólica, intoxicación por benzodiacepinas, neurolépticos y opioides).
- Trastornos psiquiátricos.
- Vasculares: enfermedad cerebrovascular.
- Otras: demencias, lesiones cerebrales (traumáticas, neoplasias e hidrocefalias normotensivas) y la apnea obstructiva del sueño.

Tratamiento

Las medidas generales son las siguientes:

- Se considera una urgencia médica por lo que las primeras medidas irán encaminadas a garantizar el soporte vital del paciente. Vía permeable, oxígeno, sondaje vesical, sondaje nasogástrico si la encefalopatía es de grado III o IV.
- Dieta: en la encefalopatía aguda se suspende la ingesta oral y se administran soluciones glucosadas por vía parenteral. En pacientes con cirrosis hepática se considera que es necesario un aporte proteico elevado (0,8-1,2 g/kg de peso y día) para conseguir un balance nitrogenado estable.

Tratamiento de la causa desencadenante

Este consiste en:

- Infecciones: antibióticos (evitar nefrotóxicos).
- Sobrecarga proteica: enemas, laxantes y paramomicina.
- Intoxicación por benzodiacepinas: antídotos (flumazenil y naltrexona).
- Desequilibrio hidroelectrolítico: suspender diuréticos y corrección.
- Enfermedad renal: rehidratación, suspender diuréticos y fármacos neurotóxicos, y solucionar uropatía obstructiva.
- Disminución de la absorción de compuestos nitrogenados:
  - Disacáridos no absorbibles: lactulosa o lactitol, 20 gramos =30 mL (2 sobres o 2 cucharadas) c/8 h vía oral o por sonda nasogástrica. Modificar dosis hasta conseguir 2-3 deposiciones diarias. Los efectos secundarios son flatulencia, dolor abdominal, hipernatremia, hipokalemia. Son inactivados parcialmente por los antiácidos.
  - Enemas de limpieza con lactulosa (200 g en 700 mL de agua) c/8-12 h, especialmente indicados en encefalopatía grado endovenosa o si existe íleo.
- Antibióticos:
  - La rifaximina y otros antibióticos (metronidazol, vancomicina y neomicina) han mostrado efectos beneficiosos en la prevención de la recurrencia, administrados en combinación con disacáridos no absorbibles.
  - Neomicina: 1 g c/4-6 horas vía oral.
  - Metronidazol: 250 mg c/8 h vía oral.

  - Vancomicina: se utiliza por vía oral, especialmente en el paciente que no responde a lactulosa. Actúa contra las bacterias Gram positivas. Hay pocos estudios y por el riesgo de incrementar la incidencia del enterococo resistente a vancomicina, así como su alto costo, no se recomienda su utilización rutinaria.
- Aminoácidos ramificados: corrigen el desbalance aminoacídico. Recomendados en encefalopatía grado IV (L-ornitina, levodopa, flumazenil y bromocriptina).
- Glutamato de arginina: 25 g diluidos en 500 mL de dextrosa 5 %, repetir de ser necesario a las 12 h.
- Otras terapias: hasta el momento no hay estudios que demuestren la eficacia de prebióticos, probióticos, como tampoco suficiente evidencia el trasplante fecal, aunque pequeños estudios han demostrado que el trasplante fecal puede ser seguro y eficaz, probablemente por la restauración del microbioma. El trasplante fecal podría ser una terapia conforme se incrementa la resistencia a los antibióticos por el uso indebido de los mismos; sin embargo, habría que considerar los potenciales efectos adversos de ese tratamiento y que todavía no se ha determinado claramente su seguridad en los pacientes con cirrosis.

Tratamiento a largo plazo

Se caracteriza por:

- Control de factores precipitantes.
- Derivación portosistémica percutánea intrahepática: indicado en pacientes con hipertensión pulmonar grave y función hepática pobre (Child B/C).
- Trasplante hepático.

Bibliografía

Bajaj, J. S., Kassam, Z., Fagan, A., Gavis, E.A., Liu, E.,I Jane Cox, J., **et al.** (2017). Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. Hepatology, 66, 1727-38. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102730/

González-Regueiro, J. A., Higuera-de la Tijera, M. F., Moreno-Alcántarc, R., Torre, A. (2019). Fisiopatología y opciones de tratamiento a futuro en la encefalopatía hepática. Rev Gastroenterol Méx, 84(2), 195-203. Recuperado de: http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-fisiopatologia-opciones-tratamiento-futuro-encefalopatia-articulo-S0375090619300461

Hudson, M., Schuchmann, M. (2019), Long-term manage-ment of hepatic encephalopathy with lactulose and or rifaximin: a review of the evidence. European Jf Gastroenterol Hepatol, 31(4), 434-450. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416096/

Morcillo Muñoz, A. F., Morcillo Muñoz, J. A., Rodríguez Pantoja, D. A., Otero Regino, W. (2020). Encefalopatía Hepática: Diagnóstico y Tratamiento en 2019. Rev Ecuatoriana Neurol, 29(1), [Aprox. 11p.]. Recuperado de: http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/encefalopatia-hepatica-diagnostico-tratamiento-2019-hepatic-encephalopathy-diagnosis-treatment/

Mullish, B. H., McDonald, J. A. K., Thursz, M. R., Julian R Marchesi, J. R. (2018). Correspondence: antibiotic-associated disruption of microbiota composition and function in cirrhosis is restored by fecal transplant. Hepatology, 68(3), 1205. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342253/

Ruszkowski, J., Witkowski, J. M. (2019). Lactulose: patient and dose-dependent prebiotic properties in humans. Anaerobe, 59, 100-106. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176002/

Zhang Li, Tan Jinyun, Jiang Xiaoping, Qian Weiwei, Yang Ting, Sun Xijun., **et al.** (2017). Neuron-derived CCL2 contributes to microglia activation and neurological decline in hepatic encephalopathy. Biol Res, 50,26. Recuperado de: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-97602017000100218 http://dx.doi.org/10.1186/s40659-017-0130-y

Capítulo 36

Pancreatitis aguda

Armando Elías González Rivera

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas con complicaciones variables locales, de sistemas orgánicos regionales, y distantes. Las causas pudieran clasificarse en tres grandes grupos: tóxico-metabólicas (incluidos numerosos medicamentos de uso común), mecánicas y genéticas. La litiasis vesicular es la causa más frecuente de pancreatitis aguda, seguida del alcoholismo. Ambas etiologías explican el 80 % de las pancreatitis agudas. La pancreatitis aguda poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es un factor etiológico bien identificado. Un 10 % de las pancreatitis agudas es idiopática y el resto tiene variadas causas. Clásicamente la pancreatitis aguda ha sido clasificada como pancreatitis aguda intersticial edematosa y pancreatitis aguda necrotizante.

Patogenia

La teoría patogénica más aceptada es la autodigestión. La exposición de las células acinares a agentes injuriantes (alcohol, sales biliares y otros) perturba varias funciones acinares (exocitosis, activación de enzimas, función lisosomal, producción de citoquinas, función mitocondrial y autofagia); sin embargo, es posible que el mecanismo final común en la muerte de las células acinares sea la mediación aberrante del calcio intracelular elevado. Las proteasas pancreáticas (tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y fosfolipasa A) son activados en el páncreas por hidrolasas en lugar de en la luz intestinal, lo que provoca digestión de tejidos pancreáticos y peripancreáticos. Es probable que la perpetuación de este proceso sea debida a la isquemia y la infección del órgano.

La toxicidad sistémica y el deterioro funcional de otros aparatos y sistemas se relacionan con la acción de mediadores inflamatorios liberados por el páncreas afectado, y por los leucocitos activados atraídos por la lesión pancreática, entre ellos fosfolipasa A2, elastasa de polimorfonucleares, factores del complemento, interleuquinas, leucotrienos y factor de necrosis tumoral. Los fenómenos característicos son vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema.

Diagnóstico

Se realiza mediante los datos obtenidos en el cuadro clínico y los exámenes complementarios que se deben indicar.

Diagnóstico de la pancreatitis aguda en urgencias

Deben estar presentes al menos dos de los siguientes criterios:

- Dolor abdominal sugestivo de pancreatitis, síntoma considerado como el inicio de pancreatitis aguda.
- Niveles de lipasa y amilasa en suero, 3 o más veces el valor normal.
- Hallazgos característicos en ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética abdominales.

El dolor abdominal sugestivo de pancreatitis es típicamente epigástrico o en cuadrante superior

izquierdo, constante con irradiación a la espalda, al pecho o los flancos. Por lo general es severo. Es frecuente la presencia de náuseas y vómitos; también el deterioro hemodinámico y respiratorio en los casos más graves.

La amilasa sérica sola no es confiable para el diagnóstico de pancreatitis aguda y se prefiere la lipasa sérica. La amilasa sérica se eleva pocas horas después del inicio de los síntomas y se normaliza en 3-5 días, pero puede ser normal en aproximadamente 20 % de los pacientes, principalmente en pancreatitis aguda inducida por alcohol e hipertrigliceridemia. La amilasa sérica puede elevarse en ausencia de pancreatitis aguda en la macroamilasemia (complejos amilasa/inmunoglobulinas anormales), en presencia de tasas de filtración glomerular reducidas, en enfermedades de las glándulas salivares y en enfermedades inflamatorias abdominales. La lipasa se eleva entre 8-14 h después del inicio de los síntomas y retorna a la normalidad entre 1 y 2 semanas; puede estar elevada en enfermedades no pancreáticas.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), si está disponible y practicable, es muy útil en la visualización de la anatomía pancreática y del tracto biliar, así como en la identificación de cálculos en el conducto biliar común. La tomografía computarizada facilitada con contraste del páncreas es útil para distinguir entre pancreatitis intersticial y necrotizante, y en el diagnóstico de las complicaciones locales, pero estos elementos son más evidentes después de los primeros 3-4 días del comienzo de los síntomas; antes debe realizarse solo en pacientes con dudas diagnósticas.

La radiografía de abdomen simple (si la tomografía axial no está disponible) puede mostrar íleo paralítico localizado en yeyuno ("asa centinela") o distensión gaseosa del colon ascendente y ángulo hepático con ausencia de aire en ángulo esplénico y colon descendente ("colon cut off").

Diagnóstico etiológico

La etiología de la pancreatitis aguda debe ser investigada en todos los pacientes mediante:

- Ultrasonido abdominal (litiasis biliar).
- En ausencia de litiasis vesicular o historia de alcoholismo se debe evaluar el nivel de triglicéridos séricos. Niveles ≥11,3 mmol/L (1000 mg/dL) deben hacer pensar en esta etiología.
- En pacientes mayores de 40 años se debe pensar en etología tumoral.
- Las investigaciones endoscópicas deben ser limitadas en pacientes con pancreatitis aguda idiopática.

Evaluación de la gravedad

La clasificación internacional de la pancreatitis aguda de 2012 (edición española de 2013) se basa principalmente en la identificación de los factores causales que determinan la gravedad de la pancreatitis aguda. Estos factores pueden ser locales y sistémicos:

a. Factores determinantes locales: el factor clave determinante local de la gravedad es la necrosis del páncreas y tejido peripancreático, que llamaremos en conjunto necrosis (peri) pancreática. La necrosis (peri) pancreática es el tejido no viable situado en el páncreas aislado, en los tejidos del mismo y del área peripancreática, o solo en los tejidos adyacentes peripancreáticos. La necrosis puede ser sólida o semisólida (parcialmente licuada, nunca líquida homogénea) y sin pared definida. Puede ser estéril o infectada:
   - Necrosis (peri) pancreática estéril: por exclusión, ausencia de infección demostrada en la necrosis.
   - Necrosis (peri) pancreática infectada se define cuando se constata al menos uno de los siguientes signos directos o indirectos:
     - Un cultivo positivo de la necrosis (peri) pancreática obtenida mediante aspiración con aguja fina y guiada por imágenes, o de la muestra recogida durante el drenaje y necrosectomía.
     - Burbujas de gas en el interior de la necrosis (peri) pancreática en la tomografía computarizada.

b. Factor determinante sistémico: el factor determinante sistémico de gravedad es el grado de disfunción (fallo) de órganos distantes causado por la pancreatitis aguda. En los pacientes sin disfunción orgánica preexistente, el fallo orgánico se define mediante la escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) de ≥2 puntos, para la evaluación de la hemodinamia, la función pulmonar y renal. La caracterización correspondiente a esta puntuación se muestra a continuación:
   - Hipotensión arterial: necesidad de agente inotrópico para mantener tensión arterial media (TAM) ≥70 mm Hg o tensión arterial sistólica >90 mm Hg.
   - Fallo respiratorio: relación PaO_2/F_iO_2 <300 mm Hg.
   - Fallo renal agudo: creatinina ≥171 µmol/L (≥2,0 mg/dL).

Clasificación

Las definiciones de la pancreatitis aguda son:

- Pancreatitis aguda leve (PAL): se caracteriza por la ausencia tanto de la necrosis (peri) pancreática como de fallo orgánico (FO).
- Pancreatitis aguda moderada (PAM): se caracteriza por la presencia de cualquier tipo de necrosis (peri) pancreática estéril o fallo orgánico transitorio.
- Pancreatitis aguda grave (PAG): se caracteriza por la presencia de cualquier grado de necrosis (peri) pancreática infectada o fallo orgánico persistente.
- Pancreatitis aguda crítica (PAC): se caracteriza por la presencia de necrosis (peri) pancreática infectada y fallo orgánico persistente.
- Fallo orgánico transitorio: fallo orgánico que resuelve en un periodo de <48 h, tras aplicar las medidas de soporte adecuadas.
- Fallo orgánico persistente: fallo orgánico que no resuelve en un periodo de 48 h, tras aplicar las medidas de soporte adecuadas.

Organización para el manejo integral de la pancreatitis aguda

Los pacientes con pancreatitis aguda moderada (PAM), pancreatitis aguda grave (PAG) y pancreatitis aguda crítica (PAC) serán tratados por un grupo multidisciplinario para el tratamiento de los pacientes con pancreatitis aguda, integrado por equipos de urgencias, digestivos (endoscopia, ecoendoscopia si es disponible), de radiología (ultrasonido, resonancia magnética, tomografía computarizada, radiología intervencionista), de cirugía biliopancreática, de medicina interna y de medicina intensiva.

Identificación de pacientes que no requieren cuidados intensivos en primer episodio de la pancreatitis aguda

El Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS) o puntuación de pancreatitis aguda inofensiva (tabla 36.1) permite identificar pacientes con un bajo grado de severidad de su enfermedad y escasas probabilidades de desarrollar complicaciones, dentro de los primeros momentos de su valoración, con un 97 % de sensibilidad y un 98 % de valor predictivo positivo. Su aplicación hace posible establecer una clasificación que separe el aproximadamente 85 % de los pacientes con pancreatitis aguda leve, que requerirán ingreso en salas de hospitalización, investigaciones y tratamiento convencionales, del otro 15 % que requiere de una atención particular para identificar y tratar las complicaciones en servicios con mayor experiencia y disponibilidad de recursos.

Tabla 36.1. Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS)

Parámetros	Ausente	Presente
Peritonitis (dolor de descompresión, defensa abdominal)	0	1
Creatinina >2 mg/dl (>176,8 µmol/L)	0	1

Tabla 36.1 (cont.)

Parámetros	Ausente	Presente
Hematocrito >43 % (hombres), >39,6 % (mujeres)	0	1
0 puntos = pancreatitis aguda no severa. Sugiere no: necrosis pancreática, necesidad de diálisis, necesidad de ventilación mecánica ni pronóstico fatal		

Criterios de ingreso precoz en la unidad de cuidados intensivos

Todos los pacientes serán evaluados para identificar precozmente los signos de alarma pancreática y diagnosticar a todo paciente con pancreatitis aguda potencialmente grave (PAPG), que se caracteriza por presentar uno o más fallos orgánicos (hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria y renal) o signos de alarma pancreática. Los signos son:

- Clínicos: edad (>55 años), obesidad (índice de masa corporal >30 kg/m^2), alteración de conciencia, comorbilidades, presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), defensa abdominal y derrame pleural.
- Analíticos: proteína C reactiva >150 mg/L o elevación progresiva en 48 h; hematocrito >44 %, procalcitonina superior a 0,5 ng/mL en las primeras 24 h, nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) >20 mg/dL (7,1 mmol/L), elevación de la creatinina.
- Radiológicos: derrame pleural, infiltrados pulmonares, colecciones extrapancreáticas extensas o múltiples, líquido libre peritoneal.
- Escalas pronósticas: APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) >8; APACHE-O >6, Ranson >3 puntos.

Recomendamos ingresar en un servicio de medicina intensiva a los pacientes que desarrollan un fallo orgánico y no respondan a las medidas iniciales de reanimación, así como aquellos pacientes que presenten complicaciones infecciosas pancreáticas que se asocian a un fallo orgánico.

Escalas pronósticas

La evolución natural de la pancreatitis aguda está determinada por la necrosis parenquimatosa pancreática, la necrosis extrapancreática retroperitoneal, los elementos químicos activos en la ascitis pancreática y la infección de tejidos necróticos:

- El uso del sistema de puntuación APACHE II en pancreatitis aguda está ampliamente difundido desde la clasificación de Atlanta de 1992. El APACHE-O consiste en la combinación del APACHE II con el índice de obesidad: un índice de masa corporal (IMC) ≤25 kg/m^2 de superficie corporal = 0, IMC 26-30 (sobrepeso) = 1, IMC >30 (obesidad) = 2 puntos que se suman a la puntuación APACHE II.
- Criterios de Ranson (tablas 36.2 y 36.3): la presencia de tres o más criterios al ingreso o durante las primeras 48 h de evolución hace suponer un aumento del riesgo de mortalidad.
- La clasificación BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis) (tabla 36.4) identifica, dentro de las primeras 24 h, cinco variables; cada una de las cuales sumaría un punto de estar presente. Una puntuación de 0 tiene una mortalidad <1 %, aquellos con una puntuación de 5 tienen una mortalidad de aproximadamente 22 %.
- Evaluación mediante TAC (Balthazar): la tomografía axial computarizada, especialmente la que es dinámica con contraste, permite determinar la presencia y extensión de la necrosis pancreática, complicación más grave de la pancreatitis aguda (tabla 36.5). La TAC con contraste está indicada en pacientes con pancreatitis aguda severa con insuficiencia orgánica persistente, signos de sepsis o deterioro del cuadro clínico.

Tabla 36.2. Criterios de Ranson para pancreatitis aguda de etiología no biliar (alcohólica)

Al ingreso o al diagnóstico	Durante las primeras 48 h
Edad >55 años	Descenso hematocrito >10 %
Conteo leucocitos >16 x 10^9/L	Aumento urea sérica >1,8 mmol/L
Glicemia >11 mmol/L	Calcio sérico <1,9 mmol/L
LDH sérica >350 UI/L	PaO_2 <60 mm Hg
TGO sérica >250 UI/L	Déficit de bases >4 mEq/L
	Secuestro líquido estimado >6000 mL

Leyenda: LDH: lactato deshidrogenasa, TGO: transaminasa glutámico oxalacética, PaO_2: presión arterial de oxígeno.

Tabla 36.3. Criterios de Ranson para pancreatitis aguda de etiología biliar

Al ingreso o al diagnóstico	Durante las primeras 48 h
Edad >70 años	Descenso hematocrito >10 %
Conteo leucocitos >18 x 10^9/L	Aumento urea sérica >0,7 mmol/L
Glicemia >12 mmol/L	Calcio sérico <1,9 mmol/L
LDH sérica >400 UI/L	Déficit de bases >6 mEq/L
TGO sérica >250 UI/L	Secuestro líquido estimado >4000 mL

Leyenda: LDH: lactato deshidrogenasa, TGO: transaminasa glutámico oxalacética.

Tabla 36.4. Clasificación Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)

Parámetros	Puntuación
Urea >25 mg/dL (8,9 mOsmol/L)	1
Alteración del estado mental	1
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	1
Edad >60 años	1
Presencia de derrame pleural	1
Se considera a un paciente con pancreatitis grave si tiene una puntuación BISAP >2	

Tabla 36.5. Índice de gravedad en pancreatitis aguda (TAC)

Grado de pancreatitis aguda	Puntos
- Páncreas normal	0
- Solo agrandamiento pancreático	1
- Inflamación del páncreas y grasa peripancreática	2
- Una colección peripancreática de líquido	3
- Dos o más colecciones de líquido	4
Grado de necrosis pancreática (TAC facilitada por contraste)	**Puntos**

Continuación Tabla 36.5

- Sin necrosis	0
- Necrosis de un tercio del páncreas	2
- Necrosis de la mitad del páncreas	4
- Necrosis de más de la mitad del páncreas	6
Los pacientes con puntuaciones superiores a 6 puntos tienen una elevada morbimortalidad	

Leyenda: TAC: tomografía axial computarizada.

Biomarcadores inflamatorios y de infección

Los marcadores inflamatorios y de infección son:

- Proteína C reactiva a las 48 h del inicio de los síntomas (valor de corte de 150 mg/L) permite identificar de forma precoz a pacientes que pueden desarrollar formas complicadas.
- La procalcitonina es un marcador precoz de gravedad en las primeras 24 h de ingreso (valor de corte de 0,5 ng/mL).
- La elevación de la procalcitonina con valores mayores de 1,8 ng/mL en la fase evolutiva de la pancreatitis puede ser útil para diferenciar la necrosis pancreática estéril de la infectada.

Complicaciones locales

Estas pueden ser:

- Colecciones necróticas agudas: colección en la proximidad del páncreas asociada a necrosis que carece de una pared de tejido de granulación o fibroso. Si persisten >4 semanas evolucionan a una "walled-off necrosis" (necrosis tabicada o encapsulada), que puede contener elementos líquidos y sólidos.
- Colecciones líquidas agudas peripancreáticas no asociadas a necrosis: colección en la proximidad del páncreas que carece de una pared de tejido de granulación o fibroso. Si persisten >4 semanas evolucionan a un pseudoquiste: colección de líquido pancreático completamente encapsulado por una pared bien definida.
- Necrosis pancreática infectada. Es un factor de mal pronóstico y su aparición es rara durante la primera semana.

El pseudoquiste y la necrosis tabicada son complicaciones tardías de la pancreatitis intersticial edematosa y de la pancreatitis necrotizante, respectivamente, que se desarrollan a las 3-5 semanas.

Manejo inicial y estratificación de riesgo

El estado hemodinámico debe ser evaluado inmediatamente y las medidas de reanimación iniciadas tan pronto como sea posible. La evaluación de riesgo se realizará para estratificar el paciente y ayudar a su clasificación, tal como su ingreso a una unidad de atención a graves. Los pacientes con insuficiencia orgánica deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos.

El tratamiento inicial estará dictado más por la severidad de la enfermedad que por la etiología. El 85 % de las pancreatitis agudas son leves, pero en todos los casos está indicada la reanimación precoz y enérgica con líquidos parenterales, para mejorar la perfusión y oxigenación tisulares, hasta completar la evaluación. Los elementos más significativos son:

- Se recomienda la administración precoz de líquidos en los pacientes con pancreatitis aguda potencialmente grave, inestables y con datos de hipoperfusión (gradiente térmico, saturación venosa central de oxígeno <70 %, lactato >4 mmol/L, diuresis <0,5 mL/kg/h).
- Hidratación agresiva, definida como 250-500 mL/h de Ringer lactato o solución salina fisiológica al 0,9 % a todos los pacientes, salvo que presenten afecciones cardiovasculares y renales. La hidratación endovenosa agresiva es más beneficiosa en las primeras 12-24 h y puede tener poco beneficio

posteriormente. Actualmente se recomienda no administrar más de 3-4 L en las primeras 24 h.
- Se recomienda no utilizar hidroxietilalmidones de peso molecular >200 kDa y grado de sustitución >0,4 en los casos de shock y disfunción renal.
- Es importante predecir la respuesta a fluidos antes de la administración de volumen. La maniobra de elevación de las piernas es predictora de la respuesta a volumen (incremento ≥10 % del gasto cardiaco durante los primeros 60-90 s de su realización), en pacientes críticos en respiración espontánea.
- Se debe monitorizar la administración de líquidos en los pacientes con pancreatitis aguda potencialmente grave, fundamentalmente en las primeras 72 h (frecuencia cardiaca, tensión arterial, presión venosa central, diuresis, colapso de vena cava inferior mediante ultrasonido).
- La presencia de hipertensión intrabdominal (HIA), frecuente en este tipo de pacientes, obliga a interpretar con cuidado los parámetros estáticos y dinámicos, tanto en pacientes con ventilación mecánica como en respiración espontánea.
- Si la reanimación con líquidos no logra los resultados deseados y se mantiene la tendencia a la hipotensión arterial, a pesar de alcanzar presión venosa central normal, están indicados los vasopresores del tipo de norepinefrina o epinefrina en infusión endovenosa.
- Si tras estabilizar la tensión arterial se mantiene saturación venosa central de oxígeno <70 % y hemoglobina <80 g/L, se debe transfundir concentrado de hematíes.
- Si se mantienen los signos de hipoperfusión y la saturación venosa central de oxígeno <70 %, con hematocrito ≥30 %, sospechar disfunción miocárdica, iniciar inotrópicos (dobutamina de elección) en infusión endovenosa y evaluar ecocardiográficamente o mediante cateterización de Swan-Ganz. La variación de volumen sistólico (VVS), así como la variación de la presión de pulso (VPP), han demostrado utilidad.
- Si se presenta insuficiencia respiratoria, se recomienda intubación endotraqueal precoz y ventilación mecánica.

Control del dolor y sedación

La analgesia es fundamental en el tratamiento de la pancreatitis aguda:
- Los fármacos deben elegirse según la intensidad del dolor, desde analgésicos no opiáceos hasta opiáceos. La morfina puede causar aumento en la presión del esfínter de Oddi.
- En el caso de dolor no controlable con administración de opiáceos por vía endovenosa, la analgesia epidural puede ser una alternativa.
- La sedación puede utilizarse como coadyuvante de la analgesia, de la ventilación mecánica o como tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica, si se manifiesta.
- Considere la litotricia extracorpórea en pacientes con dolor causado por obstrucción por litiasis cuando otros métodos más invasivos no son recomendados.

Papel de la endoscopia/ecoendoscopia digestiva en la pancreatitis aguda grave y crítica

El papel de la relación entre colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y esfinterotomía endoscópica en la pancreatitis aguda biliar (CPRE-EE) se caracteriza:
- Ante una pancreatitis aguda de origen biliar con datos de colangitis es prioritaria la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con drenaje de la vía biliar de forma urgente (primeras 24 h).
- Ante una pancreatitis aguda de origen biliar con obstrucción mantenida de la vía biliar puede ser beneficiosa la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con limpieza de la vía biliar de forma precoz (primeras 72 h).
- En pacientes con pancreatitis aguda biliar con factores predictivos de gravedad, sin colangitis

ni obstrucción biliar persistente, la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica no reduce de forma significativa el riesgo de complicaciones ni la mortalidad.
- En los centros donde no se disponga de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en las primeras 48-72 h y el paciente presente datos de colangitis o ictericia obstructiva, deberá ser sometido a drenaje biliar percutáneo, o a cirugía de desobstrucción biliar en ese plazo de tiempo.
- En pacientes con pancreatitis biliar aguda se recomienda la colecistectomía durante el ingreso inicial.
- La relación entre colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y esfinterotomía endoscópica es una alternativa a la colecistectomía como profilaxis de nuevos episodios de pancreatitis aguda biliar en pacientes con riesgo quirúrgico elevado o negativa a la cirugía.
- El uso de stents en conducto pancreático y supositorios rectales de drogas antiinflamatorias no esteroideos (indometacina, diclofenaco) después del proceder son recomendados para prevenir pancreatitis severa poscolangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pacientes de alto riesgo.
- Solo se considera indicado el drenaje de los pseudoquistes sintomáticos. La vía de drenaje endoscópica es generalmente la de primera elección.
- La utilización de ecoendoscopía disminuye la aparición de complicaciones de la técnica y es útil para el diagnóstico diferencial con otras lesiones quísticas pancreáticas.
- La necrosis pancreática infectada o sintomática es indicación de tratamiento. El abordaje de la misma se realizará de forma escalonada con tratamiento médico, drenaje guiado por imágenes, o con desbridamiento endoscópico o quirúrgico.
- El momento ideal para llevar a cabo el tratamiento quirúrgico de una necrosis pancreática infectada o sintomática es pasadas, al menos, 3 o 4 semanas desde el inicio de la pancreatitis.

Papel de la radiología en la pancreatitis aguda

El papel de la radiología en la pancreatitis aguda se carcateriza:
- La tomografía computarizada abdominal con contraste endovenoso no está indicada en todos los pacientes con pancreatitis aguda, solo en las pancreatitis agudas clínicamente graves o en las inicialmente leves con mala evolución clínica.
- La tomografía computarizada abdominal se realizará en las primeras 24 h en los casos de duda diagnóstica. Para la correcta valoración de la necrosis pancreática, lo ideal es realizar la tomografía computarizada contrastada a partir de los 3-4 días del inicio de la pancreatitis aguda.
- En pacientes con alergia al contraste yodado o insuficiencia renal, la resonancia magnética es una buena alternativa a la tomografía computarizada contrastada.
- Ante la sospecha clínica y de laboratorio de obstrucción de la vía biliar, en ausencia de colangitis, debe efectuarse una evaluación diagnóstica mediante ecoendoscopia y colangiopancreatografia por resonancia magnética (preferiblemente con la administración endovenosa de secretina), que tienen mayor sensibilidad para detectar cálculos pequeños y evaluar las vías biliares.

Diagnóstico de la necrosis infectada

Para el diagnóstico se realiza:
- Ante la sospecha de infección de la necrosis pancreática y de colección peripancreática se debe realizar punción-aspiración con aguja fina (PAAF) diagnóstica con aguja fina, dirigida por ecografía o tomografía computarizada.
- Puede encontrarse alrededor de un 10 % de falsos negativos de la punción-aspiración con aguja fina, por lo que si la sospecha clínica de infección persiste debe repetirse la punción-aspiración con aguja fina.

Drenaje percutáneo

En las colecciones líquidas agudas/pseudoquistes/necrosis infectada se aconseja drenar (drenaje interno externo endoscópico o drenaje percutáneo):

- Colecciones líquidas agudas o pseudoquistes infectados.
- Si existe clínica de dolor u obstrucción biliar-digestiva, la elección de la técnica estará basada en las características anatómicas de las colecciones, disponibilidad del personal que realiza la técnica y experiencia del mismo.
- En enfermos de alto riesgo quirúrgico se recomienda el drenaje percutáneo paliativo de la necrosis infectada previo a la cirugía. El objetivo del drenaje percutáneo no es la resección del tejido pancreático sino el control de la sepsis. Resulta significativo que hasta el 50 % de los pacientes con necrosis infectada, tratados con drenaje percutáneo, sobreviven sin necesidad de cirugía posterior.

Control de la presión intrabdominal y actitudes ante el síndrome compartimental abdominal

El valor normal de la presión intrabdominal (PIA) en pacientes no críticos es subatmosférica (<0 mm Hg) y en pacientes críticos es <12 mm Hg. La hipertensión intrabdominal (HIA) (presión intrabdominal ≥12 mm Hg) puede provocar alteraciones en la funcionalidad del organismo. El síndrome compartimental abdominal (SCA) se define como una presión intrabdominal ≥20 mm Hg mantenida y asociada a nuevas disfunciones orgánicas, independientemente de la etiología. Se debe considerar tanto el valor de la presión intrabdominal como el de la presión de perfusión abdominal (PPA), teniendo en cuenta la siguiente fórmula: PPA = TAM – PIA; donde PPA es presión de perfusión abdominal, TAM es tensión arterial media y PIA es presión intrabdominal. El objetivo será conseguir una presión de perfusión abdominal de 50-60 mm Hg.

- La presión intrabdominal debe medirse en los pacientes afectos de pancreatitis aguda potencialmente grave. Se medirá c/4-6 h con el paciente en decúbito supino, al final de la espiración y a través de la vejiga urinaria instilando un máximo de 25 mL de solución salina isotónica y se expresará en mm Hg (1 mm Hg = 1,36 cm H_2O).
- El tratamiento del síndrome compartimental abdominal en la pancreatitis aguda potencialmente grave consistirá en incrementar la pancreatitis aguda moderada o disminuir la presión intrabdominal para mejorar la presión de perfusión abdominal.
- Dentro de las terapias no quirúrgicas para disminuir la presión intrabdominal se considerará la aspiración del contenido intestinal por sondaje gástrico y rectal, administración de procinéticos (metoclopramida, eritromicina, neostigmina), enemas y descompresión colonoscópica, sedación y relajación, y disminución del tercer espacio con diuréticos y técnicas de reemplazo renal.
- Dentro de las terapias quirúrgicas para disminuir la presión intrabdominal se considerará el drenaje percutáneo y la laparotomía descompresiva en la línea media, o subcostal bilateral que puede ser salvadora. La fasciotomía subcutánea de la línea alba con el peritoneo cerrado es otra de las técnicas utilizadas. En caso de descompresión quirúrgica, la cavidad retroperitoneal y la transcavidad de los epiplones deben ser mantenidas intactas para reducir el riesgo de infección de la necrosis pancreática y peripancreática. Únicamente se actuará también sobre la región pancreática si se confirma la existencia de infección.

Soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico con pancreatitis aguda potencialmente grave

La pancreatitis aguda potencialmente grave y sus formas evolutivas, la pancreatitis aguda grave y la pancreatitis aguda crítica, producen un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y una situación de estrés altamente catabólica. El estado nutricional previo del paciente es factor importante en el pronóstico; la ingesta crónica de alcohol y la obesidad son factores independientes de gravedad.

El concepto clásico del tratamiento de la pancreatitis aguda grave (reposo intestinal y nutrición parenteral total) no es ahora aceptado. La disfunción de la barrera intestinal ocurre precozmente en la pancreatitis aguda potencialmente grave y se relaciona con la infección de la necrosis pancreática, insuficiencia multiorgánica y aumento de la mortalidad.

Los objetivos de la nutrición artificial son disminuir la secreción pancreática, tratar y prevenir la malnutrición asociada al estrés catabólico, modular la respuesta inflamatoria y prevenir el desarrollo de infecciones locales y sistémicas. El apoyo nutricional es crucial en el manejo de los pacientes con pancreatitis aguda potencialmente grave. Las principales recomendaciones a tener en cuenta son:

- El soporte nutricional especializado en la pancreatitis aguda potencialmente grave, pancreatitis aguda grave y pancreatitis aguda crítica debe iniciarse de forma precoz, en las primeras 24-72 h tras la resucitación inicial.
- La nutrición enteral por vía nasogástrica o nasoyeyunal es de elección sobre la nutrición parenteral. Reserve la vía nasoyeyunal a pacientes que no toleran la vía gástrica.
- La nutrición parenteral está indicada si hay imposibilidad de administrar nutrición enteral, si hay intolerancia a la misma o si esta da lugar a reagudización de la pancreatitis.
- El aporte de nutrientes vía enteral o parenteral se basará en las recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico: aporte calórico de 25-30 kcal/kg/día, sin sobrepasar un aporte >4 g/kg/día de glucosa, aporte de lípidos de 0,7-1,5 g/kg/día y aporte proteico de 1-1,8 g/kg/día.
- Son recomendables las dietas poliméricas y las oligoméricas.
- Se sugiere evaluar la posibilidad de mantener un mínimo aporte de nutrientes por vía yeyunal, incluso en pacientes que estén siendo tratados únicamente con nutrición parenteral.
- Se recomienda uso de glutamina en pacientes con pancreatitis aguda grave y nutrición parenteral.
- En pancreatitis aguda leve la alimentación oral se debe iniciar inmediatamente (dieta líquida clara o dieta sólida baja en grasas indistintamente) si no hay náuseas, vómitos ni dolor abdominal.
- Se recomienda la profilaxis de úlceras o gastritis de estrés. Un pH gástrico >4 disminuye la estimulación pancreática.

Profilaxis antibiótica en la pancreatitis aguda potencialmente grave

Se realizan las indicaciones siguientes:

- No se recomienda la utilización de antibióticos profilácticos en las pancreatitis agudas graves.
- Los antibióticos deberían ser usados si existe una infección extrapancreática.
- La necrosis infectada debería ser sospechada en pacientes con necrosis pancreática o extrapancreática que no mejoran después de 7-10 días de hospitalización y se debe realizar aspiración con aguja fina guiada por tomografía computarizada para tinción de Gram y cultivo, con el fin de orientar el uso de antibióticos apropiados o iniciar tratamiento antibiótico empírico.
- En pacientes con necrosis infectada los antibióticos que penetran en la necrosis pancreática, tales como carbapenémicos, quinolonas y metronidazol pueden demorar y a veces evitar una intervención, disminuyendo la morbilidad y la mortalidad.
- El uso rutinario de agentes antifúngicos como el fluconazol junto con antibióticos no se recomienda. Si se demuestra una infección fúngica (confirmación clínica y microbiológica) debe utilizarse un antifúngico de mayor espectro que el fluconazol.
- No existe evidencia concluyente para recomendar la utilización sistemática de la descontaminación digestiva selectiva (DDS) en la pancreatitis aguda potencialmente grave.

Hemofiltración en la pancreatitis aguda potencialmente grave. Acercamiento a las técnicas de depuración extrarrenal

Desde hace medio siglo se utiliza la estrategia de disminuir o atenuar el proceso inflamatorio en el páncreas mediante el lavado peritoneal. La hemofiltración (HF) presenta algunas características de utilidad para la eliminación de sustancias proinflamatorias, aunque no existe consenso respecto a la capacidad real de la hemofiltración para eliminar mediadores de la inflamación (factor de necrosis tumoral-α, IL-1, factor activador de plaquetas, IL-6 y fracciones del complemento). No obstante, existen elementos a favor de un efecto beneficioso de la hemofiltración en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o falla múltiple de órganos (FMO).

Manejo del paciente con pancreatitis aguda grave e insuficiencia renal aguda

Se realizan las recomendaciones siguientes:

- La utilización de técnicas de depuración extrarrenal (TDE), como tratamiento inmunomodulador en la pancreatitis aguda potencialmente grave, podría tener un efecto beneficioso sobre la respuesta inmune del paciente y el curso de la enfermedad, iniciadas precozmente.
- Se recomienda la creación de un protocolo de prevención, detección precoz y de manejo de la insuficiencia renal aguda en pacientes con pancreatitis aguda potencialmente grave.
- En el paciente con insuficiencia renal aguda y estabilidad hemodinámica, cualquier técnica de depuración extrarrenal (hemodiálisis intermitente o continua) podría ser utilizado precozmente, según la experiencia del equipo y disponibilidad.
- En los casos de insuficiencia renal aguda en el transcurso de una pancreatitis aguda grave con inestabilidad hemodinámica, sería preferible el uso de técnicas continuas de depuración extrarrenal (TCDE). La hemodiálisis intermitente no es recomendable en pacientes hemodinámicamente inestables.

Actitud quirúrgica ante la pancreatitis aguda grave o pancreatitis aguda crítica, sin/con necrosis y sepsis pancreática

En los pacientes con necrosis estéril el manejo es generalmente conservador. Los pacientes con necrosis infectada tienen indicación quirúrgica. Los pseudoquistes pancreáticos deben ser drenados en pacientes sintomáticos con colecciones que crecen rápidamente. Si el estado del paciente lo permite, la cirugía debe diferirse hasta después de 3-4 semanas, aplicando técnicas quirúrgicas menos invasivas (drenaje endoscópico, retroperitoneal, transgástrico y transduodenal video-asistidos, combinados o no con drenaje percutáneo guiado por técnicas imagenológicas). La necrosectomía más lavados, más relaparotomía programada y abdomen abierto son las técnicas invasivas clásicas más recomendadas, si la evolución no es favorable.

Otras posibles indicaciones quirúrgicas son isquemia intestinal o perforación de víscera hueca secundarias a necrosis pancreática; oclusión intestinal o estenosis biliar como consecuencia de la organización de la necrosis pancreática, disrupción ductal y complicaciones vasculares peripancreáticas, como son trombosis de venas esplácnicas (esplénica, porta y mesentérica superior) y rotura de pseudo-aneurismas. Algunas de estas complicaciones pueden tener manejos menos invasivos tales como angiografía mesénterica con embolización arterial transcatéter (rotura de pseudoanueurismas), drenaje transmural a través de la pared gástrica o duodenal y drenaje transpapilar con implantación de stents, entre otras técnicas.

Investigaciones en pancreatitis idiopática

En los pacientes sin diagnóstico etiológico se recomienda realizar las siguientes investigaciones en orden secuencial:

- Repetir ultrasonido a las 6 semanas.
- Si no se demuestra la presencia de cálculos, indicar Inmunoglobulina G subclase 4 (IgG4) para excluir pancreatitis autoinmune.

- Si resulta normal la prueba, realizar colangio-pancreatografía por resonancia magnética.
- Ultrasonido endoluminal si las anteriores investigaciones no han demostrado una etiología definida.

Complicaciones tardías

La pancreatitis aguda recurrente se define como dos o más ataques de pancreatitis aguda bien documentados con resolución completa por más de 3 meses entre los ataques. Algunos estudios sugieren que la colecistectomía laparoscópica "profiláctica" disminuye la incidencia de las recurrencias en pancreatitis aguda idiopática, demostrando que cerca del 60 % de las vesículas biliares contenían microlitiasis o barro biliar no detectado en las investigaciones previas. Después de una pancreatitis aguda puede aparecer, durante un periodo de tiempo variable, disfunción endocrina y exocrina, relacionadas con el grado de severidad del episodio y la etiología alcohólica del mismo. Una pancreatitis aguda alcohólica puede progresar hacia una pancreatitis crónica. La diabetes **mellitus** es una secuela de una pancreatitis aguda severa frecuentemente (tipo 3C, con insuficiente secreción de insulina).

Bibliografía

Acute Cholecystitis in Adults Clinical Guideline. (2020). Royal Cornwall Hospitals NHS. Clinical guideline for management of acute pancreatitis in adults. Recuperado de: https://doclibrary-rcht.cornwall.nhs.uk/RoyalCornwallHospitalsTrust/Internet/DocumentsLibrary/DocumentBrowser/FolderView.aspx?cID=8928

Balthazar, E. J., Robinson, D. L., Megibow, A. J., Ranson, J. H. (1990). Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology, 174(2), 331-6. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2296641/ doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641.

Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Hein G Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., et al. (2013). Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut, 62(1), 102-11. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100216/

Chua, T. Y., Walsh, R. M., Baker, M. E., Stevens, T. (2017). Necrotizing pancreatitis: Diagnose, treat, consult. Cleveland Clin J Med, 84(8), 639-48. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28806163/ doi:10.3949/ccjm.84a.16052.

Crockett, S. D., Wani, S., Gardner, T. B., Falck-Ytter, Y., Barkun, A. N. (2018). On behalf of American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. Guideline on initial management of acute pancreatitis. Gastroenterology, 154(4), 1096-1101. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409760/

De Laet, I. E., Malbrain, M. L. N. G., De Waele, J. J. (2020). A Clinician's Guide to management of intraabdominal hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in critically Ill patients. Critical Care, 24(97). Recuperado de: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2782-1#citeas

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Julian Bion,J., Margaret M Parker, M. M., Jaeschke, R., et al. (2008). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Critical Care Medicine, 36(1), 296-327. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158437/

Guda, N. M., Muddana, V., Whitcomb, D. C., Levy, P., Garg, P., Cote, G., et al. (2018). Recurrent Acute Pancreatitis. International State-of-the-Science Conference with Recommendations. Pancreas, 47(6), 653–666. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29894415/

Howell, D. A., Raj, J., Shah, R. A. (2019). Management of pancreatic pseudocysts and walled-off pancreatic necrosis. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-walled-off-pancreatic-fluid-collections-in-adults

Isaji, S., Takada, T., Mayumi, T. M., Yoshida, M., Wada, K., Yokoe, M., **et al.** (2015). Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. J Hepato-Biliary-Pancreatic Sci, 22(6), 433-445. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904407/

Johnson, C. D., Toh, S., Michael, J., Campbell, M. J. (2004). Combination of APACHE-II score and obesity

score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. Pancreatology, 4(1) ,1-6

Lankisch, P. G., Weber-Dany, B., Hebel, K., Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B. (2009). The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. Clinl Gastroenterol Hepatol, 7(6), 702-5. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245846/

Lipovestky, F., Ramos, A., Cueto, G., Tonelli, C., Guimaraens, P., Reina, R., et al. (2016). Pancreatitis aguda. Su manejo en cuidados intensivos. Med Intens, 33(1). Recuperado de: https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/461

Mallédant, Y., Malbrain, M. L. N. G., Reuter, D. A. (2015). What's new in the management of severe acute pancreatitis? Intensive Care Medicine, 41(11), 1957-1960. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4582073/

Maraví Poma, E., Atchen Dellinger, E., Forsmark, C. E., Layer, P., Lévy, P., Shimosegawa, T., **et al.** (2014). Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Clasificación Internacional y Multidisciplinaria de la Pancreatitis Aguda: Edición española 2013. Medicina Intensiva, 38(4), 211-17. Recuperado de: https://medes.com/publication/89529

Maraví Poma, E., Zubia Olascoaga, F., Petrov, M. S., Navarro Soto, S., Laplaza Santos, C., F., Morales Alava, A., et al. (2013). SEMICYUC 2012. Recomendaciones para el manejo en cuidados intensivos de la pancreatitis aguda. Medicina Intensiva, 37(3), 163-179. Recuperado de: www.elsevier.es/medintensiva http://dx.doi.org/10. 1016/j.medin.2013.01.007

Morgan, D. E., Baron, T. H., Smith J. K., Robbin, M. L., Kenney, P. J. (1997). Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. Radiology, 203(3), 773-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9169703/ doi: 10.1148/radiology.203.3.9169703

Mustafa, A.., Begaj, I., Deakin, M., Durkin, D., Corless, D. J., Wilson, R., John P Slavin, J. P. (2014). Long-term effectiveness of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy in the management of gallstone pancreatitis. Surg Endosc,28(1),127-133. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23982647/

National Institute for Health and Care Excellence. (2018). Pancreatitis. Pancreatitis: diagnosis and management. NICE guideline<number> Full guideline. Recuperado de: https://www.nice.org.uk/guidance/ng104/documents/final-scope-2

Ranson, J. H. C. (1997). Diagnostic Standards for Acute Pancreatitis. World J Surg, 21(2), 136-142. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8995068/ doi: 10.1007/S002689900205.

Räty S, Pulkkinen J, Nordback I, Sand J, Victorzon M, Grönroos J, **et al.** (2015). Can Laparoscopic Cholecystectomy Prevent Recurrent Idiopathic Acute Pancreatitis? A Prospective Randomized Multicenter. Trial. Ann Surg,262(5), 736-41. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26583660/

Stigliano, S., Sternbyb, H., de Madaria, E., Capurso, G., Petrov, M. S. (2017). Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. Dig Liver Dis, 49(6), 585–594. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262458/

Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., Swaroop, S., Vege, S. S. (2013). American College of Gastroenterology Guideline. Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol, 108(9), 1400-15. Recuperado de: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/09000/american_college_of_gastroenterology_guideline_.6.aspx

Vege, S. S. (2019). Management of acute pancreatitis. In Whitcomb, D.C. (Ed.). Literature review current through. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis

Vege, S. S. (2020). Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. In Whitcomb, D.C, (Ed.). Literature review current through. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-pancreatitis

Vege, S. S. (2020). Predicting the severity of acute pancreatitis. In Whitcomb, D.C, (ed.). Literature review current through. Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis

Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., **et al.** 1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ disfunction failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the

European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Medicine, 22, 707-10. Recuperado de: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF01709751.pdf?pdf=inline%20link

Working Group IAP/APA Acute pancreatitis guidelines. (2013). IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology, 13, (4Supl2), e1ee15. Recuperado de: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1424-3903(13)00525-5

Wu, B. U., Johannes, R. S., Sun, X., Tabak, Y., Conwell, D. L., Banks, P. A. (2008). The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population – based study. Gut, 57(12), 1698-703. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519429/

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 37

Pancreatitis crónica

Yoleidy González Hernández

La pancreatitis crónica es una enfermedad del páncreas en la cual existe un proceso inflamatorio, donde el parénquima de la glándula es alterado y reemplazado por tejido fibroso, lo que resulta en cambios permanentes a nivel del ducto y del parénquima pancreático y lleva a disfunción endocrina y exocrina. Al perder su fisiología frecuentemente desencadena el dolor crónico, siendo una de sus principales manifestaciones clínicas.

Epidemiología

Los datos epidemiológicos en pancreatitis crónica no están bien definidos, debido a la dificultad en el diagnóstico temprano y la variable progresión clínica. Sin embargo, tiene una prevalencia anual reportada de 42/100 000 en EE.UU. y 26/100 000 casos en Europa y una incidencia global anual de 4/100 000 hab. En Latinoamérica se piensa que su frecuencia ha aumentado en las últimas décadas.

En relación con el compromiso de género es más común en hombres, y en relación a la raza, la población negra tiene una prevalencia mayor 2-3 veces con respecto a otras razas. La edad media al momento del diagnóstico oscila entre los 51-58 años. Edades más tempranas de aparición de la enfermedad están relacionadas a factores de riesgo genético.

Fisiopatología

El metabolismo de la tripsina y la activación de células estrelladas juegan un papel fisiopatológico central. Se describe la pancreatitis crónica como consecuencia de dos sucesos. El primero se da cuando se manifiesta la pancreatitis aguda por los procesos de lesión, produciéndose la activación prematura de la tripsina o la persistencia de la tripsina activa en la célula acinar pancreática, lo cual lo vuelve vulnerable a una lesión inflamatoria aguda y puede causar pancreatitis aguda. El segundo suceso en la progresión a la pancreatitis crónica generalmente es asociado con factores que promueven la inflamación crónica o modifican la respuesta inflamatoria normal que conduce a la activación sostenida de las células estrelladas pancreáticas, lo que termina en fibrosis crónica.

Las células estrelladas pancreáticas se activan directamente por toxinas como el alcohol o por citocinas producidas localmente durante el proceso necroinflamatorio por la destrucción de células acinares durante un ataque de pancreatitis aguda. Dichas células contribuyen a la destrucción de células acinares y ductales, ya que existen depósitos de proteínas en el espacio intersticial, como consecuencia final e irreversible se produce la pérdida progresiva de la arquitectura lobular y la estructura del conducto pancreático; además los cambios a nivel estructural y morfológico conllevan a pérdida de las funciones exocrinas y endocrinas, lo que favorece la adquisición de otras patologías tales como diabetes e insuficiencia pancreática.

El mecanismo de fibrosis crónica observado en la pancreatitis crónica puede ser similar al observado en la cirrosis hepática, ya que ambos parecen estar mediados por la activación y el funcionamiento anormales de las células estrelladas.

Clasificación

Según la clasificación TIGAR-O los factores predisponentes para el desarrollo de la pancreatitis crónica pueden ser divididos en tóxicos, idiopáticos, genéticos, autoinmunes, recurrentes y obstructivos (tabla 37.1).

Tabla 37.1. Clasificación TIGAR-O

Tóxico- metabólico	Idiopático	Genético	Autoinmune	Recurrente y severa	Obstructivo
Alcohol	Inicio temprano	Pancreatitis hereditaria	Pancreatitis crónica autoinmune aislada	Posnecrótica (pancreatitis aguda severa)	Páncreas divisum
Cigarrillo					
Hiperlipidemia		Mutaciones	Pancreatitis crónica autoinmune sindromática	Pancreatitis aguda recurrente	Disfunción esfínter de Oddi (controversial)
Hipercalcemia	Inicio tardío	Mutaciones	Síndrome de Sjögren asociado a pancreatitis crónica	Enfermedad vascular isquémica	Obstrucción ductal (tumor)
Falla renal crónica		Tripsinógeno catiónico	Enfermedad inflamatoria intestinal asociada a pancreatitis crónica	Posradiación	Quiste periampular duodenal
Medicación	Tropical	Déficit de α-1 antitripsina	Colangitis biliar primaria asociada a pancreatitis crónica		Cicatriz ductal pancreática postrauma
Toxinas					

Diagnóstico

La pancreatitis crónica avanzada se diagnostica más fácilmente comparada con la enfermedad en su estadio leve o moderado, en donde dicho diagnóstico se convierte en un desafío. Para el diagnóstico de esta entidad hay que tener en cuenta los síntomas clínicos del paciente, las pruebas de función pancreática y la interpretación de las imágenes, como la resonancia magnética y la ultrasonografía endoscópica. Las pruebas para el diagnóstico se pueden clasificar en funcionales y estructurales (evalúan el parénquima, la anatomía del ducto o ambos). A su vez, las pruebas funcionales las podemos clasificar en directas e indirectas, teniendo estas últimas más capacidad diagnóstica cuando la enfermedad se encuentra en estadios más avanzados, pero con menor sensibilidad de detección para la enfermedad temprana o con compromiso moderado.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes usualmente no se presentan con signos asociados a una pancreatitis crónica clásica, sino frecuentemente con clínica recurrente de pancreatitis aguda. En un periodo de tiempo variable (desde años a décadas) aparecen cambios progresivos en el páncreas que inicialmente solo son visible en la ultrasonografía endoscópica. Eventualmente los pacientes desarrollan la triada clásica de dolor abdominal, insuficiencia pancreática exocrina y diabetes.

El dolor es a menudo el síntoma predominante y está presente en hasta el 85 % de los pacientes. Usualmente pospandrial, localizado en epigastrio con irradiación a región dorsal y frecuentemente

se asocia con náusea y vómito, y parcialmente aliviado por sentarse o inclinarse hacia adelante. Sin embargo, la ubicación, la gravedad, el carácter y la intensidad del dolor son muy variables. El mecanismo del dolor en la pancreatitis crónica es pobremente entendido. Teorías tradicionales se han enfocado en una causa mecánica del dolor relacionado a hipertensión ductal pancreática e hipertensión parenquimatosa pancreática. Recientemente, la activación de nociceptores intrapancreáticos, hipertrofia e inflamación de los nervios intrapancreáticos y procesamiento anormal del dolor a nivel del sistema nervioso central han sido implicados. Remodelación neural intrapancreática y cambios similares en la corteza viscero-sensorial parecen ser factores contribuyentes claves a la patogénesis del dolor crónico asociado con esta enfermedad. La pobre correlación entre los cambios estructurales del páncreas y la severidad del dolor, y la persistencia de dolor en los pacientes que han sido sometidos a pancreatectomía, le dan credibilidad a la hipótesis de sensibilización central.

La insuficiencia pancreática exocrina se manifiesta como esteatorrea, en casos severos, pérdida de peso, mal nutrición y déficit de vitaminas liposolubles. El páncreas tiene una gran reserva funcional y la esteatorrea pancreática no suele ocurrir hasta que la producción de lipasa pancreática cae por debajo del 10-15 % de los niveles normales. Por lo tanto, la mala digestión y la esteatorrea son características de las etapas avanzadas de la pancreatitis crónica. La apariencia de las heces del paciente es un factor de predicción poco confiable de esteatorrea y, a menudo, se requiere una estimación de grasa fecal de 72 h, realizada cuando el paciente está siguiendo una dieta restringida a 100 g de grasa por día, para establecer el diagnóstico. La esteatorrea puede estar asociada con enfermedades distintas de la pancreatitis crónica, como el crecimiento excesivo de bacterias en el intestino delgado, la enfermedad celíaca y el síndrome del intestino irritable. En ausencia de otras características clínicas y radiológicas, la esteatorrea aislada casi nunca es secundaria a una pancreatitis crónica.

La insuficiencia endocrina genera diabetes pancreática. Los pacientes tienen un alto riesgo de hipoglicemia debido a la pérdida concomitante de las hormonas contrareguladoras como el glucagón y polipéptido pancreático.

Entre otros rasgos clínicos se encuentran obstrucción biliar hepática, ascitis pancreática y derrame pleural. Y otras presentaciones clínicas son úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal y necrosis metastásica.

Prueba de función pancreática

Estas pruebas pueden ser directa o invasiva o indirecta o no invasiva:

- Prueba directa o invasiva: generalmente es poco usada, casi exclusiva de centros de investigación debido a lo dispendioso de su realización. Esta prueba consiste en la medición de bicarbonato del aspirado duodenal después de la estimulación con secretina o colecistocinina. Se considera compatible con disfunción pancreática exocrina cuando los niveles de bicarbonato medido son inferiores a 75 mEq/L. Esta prueba tiene una alta sensibilidad y especificidad, pero por ser invasiva y de alto costo, su uso es limitado en la práctica clínica.
- Prueba indirecta o no invasiva: estas pruebas no requieren una estimulación hormonal de la secreción pancreática directa. Su valor diagnóstico es limitado por la baja sensibilidad y especificidad que tienen para detectar alteraciones, sobre todo al inicio de la enfermedad. Entre estas pruebas contamos con tripsinógeno sérico, medición de grasa fecal, elastasa fecal y prueba respiratoria. La medición de la función endocrina usando métodos tradicionales, como la hemoglobina glucosilada, glucemia en ayunas o prueba de tolerancia oral a la glucosa, no ha sido bien caracterizada para el diagnóstico de la pancreatitis crónica, por lo que se requieren más estudios en este aspecto. La medición sérica de tripsinógeno, con niveles inferiores a 20 ng/mL, es específica para la pancreatitis crónica avanzada. La medición de grasa fecal es

otra prueba indirecta, que consiste en cuantificar la grasa excretada durante 72 h en un paciente que tuvo una ingesta limitada de 100 g/día por al menos 3 días antes de la prueba. El hallazgo de más de 7 g de grasa/día es diagnóstico de malabsorción. Tiene sensibilidad limitada, al igual que el tripsinógeno sérico, ya que en los pacientes con enfermedad leve o moderada no se encuentra alterada. La elastasa fecal con niveles superiores a 200 µg/g de materia fecal representa una baja posibilidad de insuficiencia pancreática exocrina. La prueba respiratoria con triglicéridos marcados con carbono 13, usado para el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica, tiene una sensibilidad y especificidad del 92 y 91 %, respectivamente. Esta posee una tasa acumulativa de recuperación menor del 29 %, tomada a las 6 h luego de la administración oral de 250 mg de triacilgliceridos (TGC), marcada junto a una comida con 16 g de grasa; esta indica insuficiencia pancreática exocrina.

Prueba de estructura pancreática

Dentro de los métodos diagnósticos por imágenes para el estudio estructural del páncreas en la Pancreatitis crónica encontramos el uso de la radiografía simple de abdomen. Este método tiene una muy baja sensibilidad, dado que cuando se observan calcificaciones pancreáticas (características de la Pancreatitis crónica) la enfermedad ya está muy avanzada. En el pasado se consideraba la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) como el método definitivo para valorar los cambios del conducto pancreático con el uso de los criterios de Cambridge para el diagnóstico de la pancreatitis crónica. Actualmente, este método fue reemplazado por otros, dado su naturaleza invasiva y las complicaciones asociadas. La tomografía computada de abdomen está indicada en primera línea para el algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha, por su fácil accesibilidad y naturaleza no invasiva, teniendo un bajo rendimiento diagnóstico en pancreatitis crónica leve a moderada; por esto, ante hallazgos no concluyentes en la tomografía computarizada se indicaría la realización de resonancia magnética y de colangiorresonancia magnética, ya que esta es superior a la tomografía para detectar cambios incipientes, tanto parenquimatosos como ductales, lo que mejora la sensibilidad en el diagnóstico temprano. El uso de la secretina aumenta el potencial diagnóstico de la colangiorresonancia magnética, ya que permite mejorar la valoración ductal y también la secreción pancreática hacia el duodeno. Todas estas imágenes, junto con la ecografía abdominal, nos permiten evaluar la presencia de cambios ductales, agrandamiento pancreático, calcificaciones y colecciones peripancreáticas.

Para un diagnóstico de certeza debe existir:

- Alteración morfológica del páncreas, demostrada mediante estudio endoscópico de la vía pancreática, escáner o ecoendoscopía.
- Deterioro de la función pancreática demostrada mediante pruebas especiales de función pancreática.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar de las siguientes patologías:

- Úlcera péptica.
- Litiasis biliar.
- Tumores retroperitoneales (cáncer de páncreas).
- Porfiria.
- Saturnismo.
- Fiebre mediterránea familiar.
- Enteropatías (enfermedad celíaca u otras).
- Lipomatosis pancreáticas.
- Kwashiorkor.
- Fibrosis quística.

Complicaciones

La pancreatitis crónica puede llevar a otras complicaciones, como las insuficiencias exocrinas y endocrinas. Puede producirse insuficiencia exocrina con enfermedad avanzada, que se presenta clínicamente con pérdida de peso, malabsorción y esteatorrea. Existen complicaciones anatómicas como

los pseudoquistes, los cuales se pueden formar cuando la fibrosis empeora; el 39 % se resuelven espontáneamente. Cuando son lo suficientemente grandes, pueden causar dolor severo, infección, compresión vascular, sangrado o estenosis biliar.

Cabe destacar que también se pueden presentar complicaciones locales y regionales, como la obstrucción de la salida gástrica y la trombosis portal. Adicionalmente se pueden presentar fístulas pancreáticas internas y estenosis biliar, así como aneurisma arterial pancreático-duodenal. Es importante recordar que los pacientes con pancreatitis crónica tienen mayor riesgo de adenocarcinoma pancreático y el riesgo parece ser mayor cuando el diagnóstico de la enfermedad es temprano y en paciente con pancreatitis hereditaria y tropical.

Las complicaciones de la pancreatitis crónica son:

- Insuficiencias:
  - Exocrinas.
  - Endocrinas.
- Anatómicas:
  - Pseudoquistes pancreáticos.
- Adenocarcinoma pancreático.
- Locales y regionales:
  - Obstrucción de la salida gástrica.
  - Trombosis portal.
  - Fístulas pancreáticas internas.
  - Estenosis biliar.
  - Aneurisma pancreáticoduodenal.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas (más comúnmente el dolor, seguido de la insuficiencia exocrina y endocrina) y prevenir una mayor progresión de la enfermedad y las complicaciones relacionadas con la enfermedad, como la obstrucción del conducto biliar, la obstrucción de la salida gástrica y la trombosis portal. Se recomiendan los siguientes tratamientos:

- Médico: la modificación del estilo de vida es un componente clave del tratamiento. La importancia de la abstinencia de alcohol y cigarrillo, los hábitos alimenticios saludables y el ejercicio diario a menudo se subestima. La referencia a los programas estructurados formales de desapego y un nutricionista con experiencia en enfermedades pancreáticas deben considerarse cuando sea apropiado. La insuficiencia pancreática exocrina ocurre cuando la producción de enzimas del páncreas no es suficiente para mantener la digestión normal y se trata con terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas. Alrededor de 90 000 unidades de lipasa se necesitan con cada comida para una efectiva absorción de grasa. Los pacientes con pancreatitis crónica avanzada pueden necesitar hasta 90 000 unidades con cada comida. El tratamiento a menudo se inicia con una dosis mucho más baja con 40 000-50 000 unidades de lipasa en cada comida y la mitad de esa cantidad con refrigerios. Las dosis más bajas de 25 000-40 000 unidades por comida podrían ser efectivas. La terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas debe iniciarse en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina. Además, el tratamiento debe iniciarse con una dosis baja y valorarse en función de la respuesta clínica. Con respecto a insuficiencia endocrina se considera pertinente valoración por el grupo de endocrinología. El control del dolor es el reto más difícil en el manejo de los pacientes con pancreatitis crónica. El uso a largo plazo de opioides en este entorno se evita mejor, porque conduce a la tolerancia y la dependencia. Los analgésicos complementarios, como los antidepresivos tricíclicos, la gabapentina, la pregabalina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, se han utilizado solos o en combinación con opioides con resultados variables.
- Endoscópico: el objetivo de la terapia endoscópica es aliviar la obstrucción del conducto pancreático y reducir la presión en el conducto pancreático. Descompresión del conducto pancreático mediante colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica incluye la dilatación e

implante de stent a través de la estenosis del conducto pancreático y extracción de cálculos en caso de ser necesario. Los cálculos grandes, por lo general, necesitan litotricia extracorpórea por ondas de choque. Las estenosis dominantes en el conducto pancreático principal se manejan mediante la colocación del stent en el conducto pancreático por vía endoscópica. El bloqueo del plexo celíaco por ultrasonografía endoscópica se utiliza cada vez más para el tratamiento de la pancreatitis crónica dolorosa.

- Quirúrgico: para los pacientes que no responden a la terapia médica, la terapia quirúrgica se está convirtiendo en una opción viable, sobre todo para los pacientes con una clara anomalía anatómica corregible. Los objetivos de la cirugía son descomprimir los conductos obstruidos y para preservar el tejido pancreático y órganos adyacentes. El procedimiento de Puestow modificado o pancreato-yeyunostomía lateral es un procedimiento relativamente sencillo que se realiza con frecuencia. El alivio a corto plazo del dolor se observa en aproximadamente el 80 % de los pacientes; sin embargo, alivio a largo plazo se reduce a 50 % en unos 5 años. El procedimiento de Whipple clásico también se utiliza para la resección de lesiones a nivel de la cabeza del páncreas. Este procedimiento es curativo, con resolución completa de los síntomas de la pancreatitis y también se considera si existe una obstrucción duodenal o si el diagnóstico de cáncer no ha podido ser excluido, previo a la cirugía; sin embargo, el procedimiento de Whipple sacrifica una porción extensa del parénquima pancreático funcional.

Bibliografía

Arango Molano, L. A., Díaz Tobar, C. P., Caicedo Q, C. A., Rodríguez, C. A. (2019). Estado actual del diagnóstico y manejo de la pancreatitis crónica. Rev Colombiana Gastroenterol, 34(4), [Aprox.27p.].

Borráez Segura, B. A., Díaz Rivera, M. C., Ramírez Isaza, C. E. (2020) Fundamentos de Cirugía General. [Aprox.7p.].

De la Iglesia, D., Vallejo Senra, N., López López, A., Iglesias Garcia, J., Nieto García, L., Domínguez Muñoz, J. E. (2019). Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular riskin oatients with chronic pancreatitis. A prospective, longitudinal cohort study. J Gastroenterol Hepatol, 34(1), 277-283. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156337/

Sheel, A., Baron, R. D., Sarantitis, I., Ramesh, J., Ghaneh, P., Raraty, M. G. T., **et al.** (2018). The diagnostic value of Rosemont and Japonese diagnostic criteria for indeterminate, suggestive, possibleand earlychronic pancreatitis. Pancreatology, 18(7),774-784. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119992/

Siddiqui, U., Hawes, R. (2019). Chronic pancreatitis. En Chandrasekhara, V, Khashab, M., Elmunzer, B.J., Muthusamy, V. R. (Eds.). Clinical Gastrointestinal Endoscopy. 3ª ed. Elsevier. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/chronic-pancreatitis

PARTE V

Enfermedades del sistema endocrino

CONTENIDO

447 **Capítulo 38.** Diabetes *mellitus*

465 **Capítulo 39.** Cetoacidosis diabética

471 **Capítulo 40.** Estado hiperglucémico hiperosmolar

476 **Capítulo 41.** Enfermedades de la glándula tiroidea

489 **Capítulo 42.** Enfermedades corticosuprarrenales

498 **Capítulo 43.** Enfermedades hipofisarias

512 **Capítulo 44.** Dislipidemias

520 **Capítulo 45.** Síndrome metabólico

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 38

Diabetes mellitus

Víctor Arnaldo González Álvarez / Cormac Juan Bustillo Tur

La diabetes **mellitus** (DM) se define como una alteración metabólica de causas múltiples, caracterizada por una hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina o de su acción, o de ambas cosas a la vez.

La hiperglucemia crónica propia de la diabetes se asocia con disfunciones y lesiones a largo plazo de diversos órganos, especialmente los ojos, los riñones, el sistema nervioso, el corazón y los vasos sanguíneos. Los síntomas (sed, poliuria, polifagia, pérdida de peso) no son específicos y con frecuencia faltan. Diversos procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de la diabetes, desde la destrucción autoinmunitaria de las células β hasta la resistencia periférica a la acción de la insulina, aunque en último término la base es la deficiencia en la acción de la insulina en sus tejidos diana.

Epidemiología

La diabetes **mellitus** de tipo 2 es la forma predominante de diabetes en todo el mundo y supone el 90 % de los casos. Según los datos del año 2018 reportados en el Anuario Estadístico de Salud cubano existe una prevalencia de diabetes **mellitus** de 64,3 personas enfermas por c/1000 hab, con un franco predominio de la diabetes **mellitus** tipo 2 y discretamente superior para el sexo femenino sobre el masculino y las personas mayores de 60 años. Constituyó la octava causa de muerte con un total de 2378 defunciones y una tasa de mortalidad de 421,1/100 000 hab; sin embargo, la importancia del problema radica en que la diabetes **mellitus** constituye, a su vez, un factor de riesgo de mucho peso para aquellas enfermedades que sí ocupan los primeros lugares de mortalidad, dígase las enfermedades cardiovasculares, vasculares periféricas y cerebrovasculares.

Clasificación

A medida que han progresado los conocimientos sobre los factores etiológicos de la enfermedad se ha ampliado la lista de los distintos tipos de diabetes, lo que ha dado lugar a sucesivas clasificaciones. La última propuesta de la American Diabetes Association (ADA) se sintetiza en la tabla 38.1. La diabetes de tipo 1 y tipo 2 son, a su vez, enfermedades heterogéneas con una presentación y una progresión que pueden variar considerablemente.

Tabla 38.1. Clasificación etiológica de la diabetes

Tipo	Causa
Diabetes de tipo 1	Debida a destrucción de la célula β que usualmente tiende a la deficiencia absoluta de insulina
Diabetes de tipo 2	Debida a la pérdida progresiva de la secreción de la célula β frecuentemente sobre el fondo de la resistencia a la insulina

Tabla 38.1. (cont.)

Tipo	Causa
Diabetes gestacional	Diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no existía claramente antes de la gestación
Otros tipos específicos	- Síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y MODY) - Enfermedades del páncreas exocrino, como pancreatitis y fibrosis quística, hemocromatosis y otras - Inducida por medicamentos o agentes químicos, como glucocorticoides, tratamiento de sida o después de trasplante de órganos

Leyenda: MODY: diabetes del adulto de inicio juvenil.

Prediabetes

Es un término usado para definir a personas que no cumplen los criterios diagnósticos de diabetes, pero cuya glucosa es demasiado alta para considerarse normal.

Clásicamente se distinguían dos situaciones, la glucosa en ayunas anormal y la tolerancia anormal a la glucosa. Recientemente se ha añadido la HbA1c entre el 5,7 y 6,4 %. La prediabetes no debe considerarse una entidad clínica, sino un factor de riesgo cardiovascular:

- Glucosa alterada en ayuno (GAA): glucosa plasmática después de un ayuno de 8 h y que resulte entre 100-125 mg/dL (6,1 y 6,9 mmol/L).
- Tolerancia a la glucosa alterada (TGA): glucosa plasmática entre 140-199 mg/dL (7,8-11 mmol/L), medidos 2 h después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra diluida en 300 mL de agua, debiéndose ingerir en menos de 5 min.

Los individuos con tolerancia a la glucosa alterada (respuesta patológica a la sobrecarga de glucosa, pero sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes) presentan enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, alteraciones electrocardiográficas y dislipemias más frecuentemente que la población general.

Un porcentaje variable de estos pacientes evolucionan hacia una diabetes clínica en los años siguientes, pero una proporción notable no progresarán o incluso pueden volver a la normalidad, especialmente si adelgazan, practican actividad física y se tratan con fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina.

Con estos datos, y para evitar el estigma psicológico y sociológico del término diabetes, se optó por la expresión diagnóstica tolerancia anormal a la glucosa en sustitución de antiguas denominaciones como diabetes latente o prediabetes.

La glucosa alterada en ayuno (GAA) es también intermedia entre la normalidad y la diabetes, pero con la consideración solo de la glucemia de ayuno. Son personas que suelen permanecer prácticamente euglucémicas en su vida diaria, por lo que pueden tener HbA1c normal o cercana a la normalidad.

Al igual que la tolerancia a la glucosa alterada, la glucosa alterada en ayuno se asocia con obesidad, especialmente abdominal o visceral, dislipemia e hipertensión arterial.

Diagnóstico

El diagnóstico de diabetes **mellitus** tiene implicaciones profundas para el individuo desde los puntos de vista médico y financiero. Por tanto, deben persistir las anomalías indicadoras de diabetes en estudios repetidos antes de establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, a menos que se encuentren trastornos metabólicos agudos o concentración plasmática de glucosa notablemente elevada.

La diabetes se diagnostica cuando existe uno de diversos criterios ya establecidos. Se tiene en cuenta, además, el cuadro clínico en el que se precisan diferentes formas de presentación.

Cuadro clínico

La diabetes **mellitus** es a menudo asintomática y se diagnostica en la mitad de los casos por un análisis de rutina. En ocasiones aparece en forma de cetoacidosis grave de inicio relativamente súbito, mientras que otras veces la sospecha diagnóstica viene dada por una nicturia aislada, una balanitis o una vulvovaginitis rebeldes.

Las formas de presentación se clasifican tradicionalmente en metabólica, no metabólica y asintomática:

- Presentación metabólica:
  - Forma clásica de presentación de la diabetes **mellitus** 1 y en algunos casos de la diabetes **mellitus** 2.
  - Comienzo es brusco, con un periodo de pocas semanas o algunos meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.
  - Poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y astenia.
  - El paciente suele dar la impresión de enfermedad grave.
  - Si el déficit de insulina es grave, la formación de cuerpos cetónicos excede su capacidad de utilización metabólica y aparecen náuseas, vómitos, taquipnea, alteraciones de la consciencia, deshidratación y coma.
- Presentación no metabólica:
  - El diagnóstico se sospecha por fenómenos asociados, como infecciones o complicaciones crónicas de la enfermedad.
  - Parestesias, calambres e hipopalestesia.
  - Claudicación intermitente. Ausencia de pulsos periféricos.
  - Edemas.
  - Pérdida progresiva de la visión.
  - Hipertensión arterial. Angina de pecho.
  - Las infecciones de las vías genitourinarias y respiratorias son las más frecuentes.
- Presentación asintomática:
  - Forma más frecuente de diagnóstico de diabetes **mellitus** 2, debida a la profusión de análisis clínicos en exámenes médicos laborales y chequeos.
  - Esta práctica permite un diagnóstico precoz, que es fundamental para modificar la historia natural de la enfermedad.

Los diabéticos tipo 1 comienzan, por lo general, antes de los 30 años. Se caracterizan por ser delgados, requieren insulina de inicio y de por vida para su control; son proclives a desarrollar cetosis o cetoacidosis y pueden presentar enfermedades autoinmunes asociadas.

Los diabéticos tipo 2 comienzan, por lo general, después de los 30 años (aunque se está presentando la enfermedad en niños y adolescentes obesos), los pacientes tienen sobrepeso o son obesos; sin embargo, los ancianos pueden ser delgados. Con frecuencia no requieren insulina de inicio ni son proclives a desarrollar cetosis o cetoacidosis.

La presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente en ambos tipos de diabetes. Los paradigmas tradicionales del diagnóstico de diabetes **mellitus** tipo 2 solo en adultos y diabetes **mellitus** tipo 1 solo en niños y jóvenes, ya no son exactos, pues ambos tipos de diabetes **mellitus** se diagnostican en los dos grupos etarios.

La diabetes **mellitus** tipo 2 se asocia a otros trastornos como la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares, la hiperlipidemia, la obesidad abdominal y la resistencia insulínica.

Los pacientes que padecen este tipo de diabetes pueden ser asintomáticos durante años, diagnosticándose casi 10 años después del comienzo. Muchas veces el diabético tipo 2, al momento del diagnóstico presenta complicaciones crónicas; por lo que hay que tener en cuenta que estas aparecen en el segundo decenio de hiperglucemia.

Criterios diagnósticos

La diabetes se diagnostica cuando existe uno de diversos criterios, entre los que se incluyen una concentración de glucosa plasmática en ayunas, la concentración de glucosa plasmática tras una sobrecarga convencional de 75 g de glucosa oral (prueba de tolerancia a la glucosa oral) y el porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c).

En la mayor parte de los casos, los resultados anómalos obligan a realizar una prueba de confirmación, aunque es posible diagnosticar la diabetes en presencia de una hiperglucemia indudable (concentración de glucosa plasmática medida al azar >200 mg/dL) en presencia de síntomas típicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

Los criterios diagnósticos de la diabetes **mellitus** son:

- Glucosa plasmática en ayuno >7,0 mmol/L (126 mg/100 mL). Se define como ayuno la ausencia de ingestión calórica por al menos 8 h.
- Glucosa plasmática a las 2 h >11,1 mmol/L (200 mg/100 ml) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Esta prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; no se recomienda en la práctica clínica sistemática.
- Hemoglobina A1c >6,5 %.
- Síntomas de diabetes más concentración de glucemia al azar >11,1 mmol/L (200 mg/100 mL). Se define como "al azar" la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento.

En ausencia de hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, deberán confirmarse estos criterios mediante repetición de estos estudios en un día distinto.

Los criterios para el pesquisaje de diabetes en individuos asintomáticos tienen en cuenta los siguientes factores de riesgo:

- Sobrepeso (>25 kg/m^2) que tengan riesgos adicionales como:
  - Familiares diabéticos de primer grado.
  - Pertenecientes a etnias de alto riesgo.
  - Historia enfermedad cardiovascular.
- Personas hipertensas (>140/90 mm Hg) o en tratamiento.
- Mujeres que han tenido un recién nacido de más de 4 kg, previamente diagnosticadas de diabetes gestacional o afectadas de síndrome de ovario poliquístico.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) colesterol <35 mg/dL (0,90 mmol/L) y triglicéridos >250 mg/dL (2,82 mmol/L).
- HbA1c >5,7% o tolerancia a la glucosa alterada o glucosa alterada en ayuno alterada en análisis previos (anualmente).
- Inactividad física.
- Situaciones asociadas a insulinorresistencia (IR), como obesidad grave o acantosis nigricans.

En ausencia de cualquiera de estos criterios, el cribado debe hacerse a partir de 45 años. Si los resultados son normales, el cribado debe repetirse a intervalos de tres años como máximo.

Valoración inicial

Se hace una historia clínica completa, indagando antecedentes, factores de riesgo, síntomas y signos de hiperglucemia aguda y de complicaciones crónicas.

El paciente se clasifica según el tipo de diabetes que presenta. Se hace una evaluación del grado de control metabólico y se buscan trastornos y complicaciones asociadas.

Exámenes complementarios

Las pruebas a realizar son:

- Glucemia en ayunas.
- Glucemia posprandial de 2 h.
- Hemoglobina glucosilada.
- Perfil lipídico mínimo (colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad).
- Creatinina en sangre.
- Ácido úrico en sangre.
- Parcial de orina.
- Microalbuminuria.

- Electrocardiograma.
- Enzimas hepáticas (si es necesario).
- Ecocardiograma (si es necesario).
- Exudado vaginal (si es necesario).

Seguimiento del paciente

En la planificación individualizada del seguimiento se debe tener en cuenta la edad del paciente, sus conocimientos en cuanto al tratamiento de su enfermedad, condiciones de trabajo o estudio, actividad física, patrones de alimentación, personalidad, situación económica, factores socioculturales y la presencia de complicaciones u otras comorbilidades.

La persona con diabetes sin complicaciones debe ser vista por su médico de la familia como mínimo tres veces en el año, dos de estas en consulta y una en el terreno y por el diabetólogo una vez al año.

En personas con dificultades para alcanzar las metas, las visitas deben ser más frecuentes (tantas veces como sea necesario) y las personas con complicaciones deben ser vistas por el diabetólogo al menos c/3 meses.

En cada visita de control se realiza una valoración clínica, esta debe incluir un interrogatorio detallado para buscar síntomas de mal control metabólico y de complicaciones agudas o crónicas. Para ello se realiza la toma del peso y cálculo del índice de masa corporal, la toma de la tensión arterial, inspección del cuello y de los pies, pulsos periféricos, inspección de la cavidad oral y análisis de las glucosurias y glucemias realizadas en el periodo previo, como parte del automonitoreo.

Los exámenes de laboratorio a realizar en cada visita de control (tres veces en el año) son glucemia en ayunas, glucemia posprandial de 2 h, hemoglobina glucosilada A1C y parcial de orina. Los parámetros de control se muestran en las tablas 38.2 y 38.3.

Tabla 38.2. Objetivos terapéuticos para los parámetros de control glucémico en adultos con diabetes

Parámetro	Objetivo
Control de la glucemia	
HbA1c	<7,0 %
Glucosa plasmática capilar en fase prepandial	4-7,2 mmol/L (80-130 mg/100 mL)
Glucosa plasmática capilar en fase postprandial (pico)	<10,0 mmol/L (<180 mg/100 mL)

Tabla 38.3. Metas de control en parámetros diferentes al control glucémico

Parámetro	Meta
IMC	<25 kg/m^2
Colesterol total	<5,2 mmol/L <200 mg/dL
C-LDL (fundamental)	<2,6 mmol/L <100 mg/dL
C-HDL (hombres)	≥1,1 mmol/L ≥40 mg/dL
C-HDL (mujeres)	≥1,2 mmol/L ≥45 mg/dL
Triglicéridos	<1,7 mmol/L <150 mg/dL
Apoproteína B (ApoB)	<90 mg/dL

Tabla 38.3. (cont.)

Parámetro	Meta
Tensión arterial sistólica	<130 mm Hg
Tensión arterial diastólica	<80 mm Hg
Microalbuminuria (fundamental)	<20 mg/24 h
Creatinina (fundamental)	<100 µmol/L

Leyenda: IMC: índice de masa corporal, HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: lipoproteína de baja densidad.

Tratamiento

El tratamiento de la diabetes **mellitus** exige un abordaje integral, con los siguientes objetivos:

- Corregir la glucosa plasmática para que se aproxime a la normalidad.
- Identificar las situaciones de riesgo para prevenir o retrasar el desarrollo de complicaciones.
- Tratar los trastornos asociados como la dislipemia o la hipertensión arterial.
- Evitar conductas de riesgo (tabaquismo).
- Contribuir a preservar la calidad de vida del paciente.

Existen numerosas guías de práctica clínica nacionales e internacionales con el objetivo de ofrecer una atención de calidad y, al mismo tiempo, disminuir la variabilidad entre los profesionales.

Los profesionales de la salud deberían utilizar todos medios necesarios para conseguir una HbA1c óptima, corregir los factores de riesgo cardiovascular y promover una buena calidad de vida. Y, sobre todo, implicar al paciente en la toma de decisiones.

A corto plazo, los objetivos del tratamiento de la diabetes son optimizar el control metabólico y mejorar la sensación del paciente de bienestar clínico. Para lo anterior, hay que mantenerlo libre de síntomas y signos relacionados con la hiperglucemia e impedir las complicaciones agudas.

Los objetivos terapéuticos a largo plazo se centran en la prevención de las complicaciones, incluyendo la enfermedad cardiovascular, la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía.

Las bases o pilares del tratamiento son:

- Educación diabetológica.
- Terapia médica nutricional.
- Ejercicios físicos.
- Autovigilancia de la glucemia (control por el paciente).
- Tratamiento farmacológico específico para la hiperglucemia.
- Controlar factores de riesgo y tratar enfermedades asociadas.
- Tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas.

Educación diabetológica

El control de la diabetes requiere modificaciones en el estilo de vida. En la primera fase, posterior al diagnóstico inicial de la diabetes **mellitus** tipo 1, solo se deben enseñar los elementos esenciales de sobrevida, a saber uso de insulina, signos y síntomas de hiperglucemia y cetoacidosis e hipoglucemia, cómo actuar, el automonitoreo en sangre y en orina, y cómo hacer un cambio de la dosis de insulina. La educación debe diferenciar los diabéticos que usan insulina de los que no la usan, los niños de los adolescentes y estos de los adultos mayores y de los ancianos.

Terapia médica nutricional

La dieta constituye uno de los elementos básicos en el contenido educativo del paciente con diabetes **mellitus**. Es importante que el personal sanitario, encargado de aportar el conocimiento sobre su orientación y manejo, insista en la importancia de

su cumplimiento, sin seguir patrones rígidos que puedan conspirar con la adherencia del paciente a la recomendación alimentaria más conveniente. A esto se impone la necesidad de adecuarla a las posibilidades reales del enfermo, a partir de la propia historia personal del paciente con diabetes **mellitus**, para sugerir formas de alimentación más saludables, tratar de modificar, en un primer momento, las frecuencias con las que ingiere el alimento y las formas de cocción, con el fin de adecuar las recomendaciones al control metabólico y a las necesidades del tratamiento. Esta es una forma de personalizar el tratamiento.

Para calcular el peso ideal de una persona con diabetes se utiliza una fórmula práctica:

- Si el paciente tiene 60 años o más se toma el exceso en centímetros del metro; es decir, si mide 1,60 m el peso ideal es 60 kg.
- Si el paciente tiene menos de 60 años, se toma el exceso en centímetros del metro y se le resta 7 % si es hombre y 10 % si es mujer.
- Para calcular el gasto calórico por trabajo se consideran tres tipos de actividades físicas, según el estado nutricional (tabla 38.4).

Tabla 38.4. Requerimientos calóricos del adulto, según estado nutricional y actividad física (kcal/kg/día)

Estado nutricional	Actividad física		
	Ligera	Moderada	Intensa
Obeso	20-25	30	35
Sobrepeso	28	32	37
Normal	30	35	40
Delgado	35	40	45-50

El valor calórico total se debe distribuir de acuerdo con la proporción de grasas (30 %), carbohidratos (50-60 %) y proteínas (15 %). Estos porcentajes de calorías se llevan a gramos teniendo en cuenta que 1 g de proteínas y carbohidratos producen 4 kcal; y 1 g de grasas, 9 kcal. El total de gramos de proteínas, grasas y carbohidratos se distribuyen en varias comidas al día, de acuerdo con las listas de intercambio de alimentos.

La persona con sobrepeso (índice de masa corporal mayor o igual que 25 kg/m^2) se trata con dieta hipocalórica. Se debe calcular al menos una reducción de 500 kcal diarias sobre lo que normalmente ingiere.

El consumo de alcohol se debe prohibir en la persona con diabetes y embarazo, pancreatitis, hipertrigliceridemia, insulinoterapia intensiva, antecedentes de hipoglucemia frecuente y asintomática, y neuropatía diabética avanzada.

Los productos dietéticos y para diabéticos no aportan beneficios adicionales.

Ejercicios físicos

Los ejercicios físicos, combinados con la dieta y los medicamentos, son necesarios para lograr un control adecuado de la diabetes **mellitus**. Su práctica disminuye la glucemia, ayuda a mantener un peso ideal, aumenta la capacidad de trabajar, disminuye los riesgos cardiovasculares y aumenta la sensación de bienestar.

Se prefieren actividades aeróbicas con duración de 30-60 min/día, de 4-6 días a la semana.

En ancianos el caminar es un excelente ejercicio para pacientes con complicaciones crónicas. Se deben realizar ajustes de acuerdo con las complicaciones crónicas.

En pacientes que se tratan con insulina, un programa inadecuado de ejercicios puede dar como resultado hipoglucemias, cetosis o hiperglucemia severa.

Las personas con diabetes se deben involucrar en un plan de actividad física regular con las características siguientes: mínimo 4 veces por semana, 45 min por sesión (o se pueden repartir en 2 sesiones), intensidad leve a moderada y siempre se debe realizar una evaluación clínica previa.

Autovigilancia de la glucemia (autocontrol del paciente)

El automonitoreo en sangre capilar, con uso de tirillas reactivas y un glucómetro para su lectura, es el método ideal, sobre todo en pacientes que usan insulina. Su resultado se identifica como glucometría para diferenciarlos de la glucemia medida en el laboratorio.

Se recomienda hacer glucometrías diarias y en diferentes horarios (pre y posprandiales), según criterio médico.

El monitoreo de la glucosuria por tiras reactivas, hoy en el mercado, sigue siendo un método útil de control, siempre que se utilice orina fresca y que se compruebe que no existe una afección en vejiga que acumule volúmenes excesivos de orina o que exista un umbral renal elevado para la glucosa.

Los pacientes con dosis múltiples de insulina, o tratados con bomba de insulina, deben hacer al automonitoreo de la glucemia antes y después de las comidas y colaciones y, a veces, después de comer, al acostarse o antes del ejercicio, cuando sospechan hipoglucemia hasta que se confirme la normalización glucémica, y antes de las actividades importantes como conducir.

Tratamiento farmacológico específico para la hiperglucemia

Para la hiperglucemia se recomienda el tratamiento de insulina, infusión continua de insulina (bombas) y otros fármacos.

Uso de insulina

Indicaciones del tratamiento insulínico:

- Toda persona con diabetes **mellitus** tipo 1.
- Estado de descompensación aguda severa: cetoacidosis o síndrome hiperglucémico hiperosmolar.
- Descompensación metabólica severa causada por enfermedad intercurrente:
  - Infecciones.
  - Infarto agudo de miocardio.
  - Enfermedad cerebrovascular.
  - Pacientes críticos en cuidado intensivo (respiración asistida, posoperatorio cirugía corazón abierto, etc.).
  - Alteraciones gastrointestinales agudas.
  - Politraumatismo.
  - Quemaduras.
- En forma transitoria durante una cirugía mayor que requiera anestesia general y especialmente cuando la glucemia está por encima de 180 mg/dL (10 mmol/L), después de suspender los fármacos orales para el tratamiento de la diabetes.
- Diabética gestante y en la diabetes gestacional que no se controla con dieta.
- Diabético tipo 2 que no alcanza la meta de control glucémico con los cambios terapéuticos en el estilo de vida y el uso adecuado y suficiente de los antidiabéticos orales disponibles.
- En casos de contraindicación para los antidiabéticos orales, como insuficiencia renal o hepática.

La necesidad diaria y la forma de administración de la insulina varían de un paciente a otro. Múltiples factores pueden explicar estas variaciones tales como severidad de la hiperglucemia, estrés, actividad física, dieta y enfermedades concomitantes, entre otros.

La dosis inicial debe ser de 0,3-0,5 U/kg/día y se modifica de acuerdo a las necesidades y características de cada paciente en particular, debe evitarse la sobreinsulinización.

Es recomendable comenzar por el límite inferior, para evitar la poca adhesión de la persona por episodios de hipoglucemia. No se debe administrar más de 60 U/día, pues el control glucémico mejora muy poco, mientras que la frecuencia de hipoglucemia y la ganancia de peso se incrementan.

Las estrategias de administración de la insulina son:

- Una sola dosis diaria (matutina o nocturna) de insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) o análogo de acción lenta.
- Dos dosis diarias de insulina protamina neutra de Hagedorn: dos tercios antes del desayuno y un tercio antes de la comida.

- Una dosis nocturna de insulina protamina neutra de Hagedorn (habitualmente cuando se asocia a fármacos orales que no logran eliminar la hiperglucemia de ayunas).
- De la dosis total, 50 % como insulina protamina neutra de Hagedorn o análogo lento (dividido en dos dosis: desayuno y a las 10:00 p.m.); el otro 50 % como insulina simple antes de las tres comidas principales. Múltiples dosis o tratamiento insulínico intensivo.

Infusión continua de insulina (bombas)

Estos aparatos consisten en un motor de precisión con un émbolo que empuja un reservorio de insulina que está permanentemente conectado al tejido celular subcutáneo mediante un catéter. La bomba infunde una cantidad continua denominada línea de base, que se puede graduar en intervalos de 0,05 U/h. La línea de base varía notablemente de 0,3-0,4 U/h para los más sensibles hasta 2 U/h o más los menos, y puede mantenerse fija o fragmentarse a intervalos horarios, lo que es especialmente útil para controlar el "fenómeno del alba", según el cual la glucemia tiende a elevarse espontáneamente poco antes de la salida del sol y en las 3-4 h siguientes.

Además de la línea de base, la bomba dispone de los bolos, de modo que en el momento de las comidas infunde dosis suplementarias. Se utilizan análogos de acción rápida. Los pacientes deben comprometerse a controlar las glucemias regularmente de la manera discontinua tradicional o mediante sensores, los cuales pueden ser conectados a la bomba.

Los beneficios más evidentes son la reducción en la variabilidad de las glucemias, la disminución de hipoglucemias graves y la mejora en la HbA1c.

Los dispositivos de administración de insulina de asa cerrada, que administran cantidades apropiadas de insulina en respuesta a las concentraciones cambiantes de glucosa, están progresando con rapidez. Las bombas bihormonales que suministran insulina y glucagón están en desarrollo (tabla 38.5)

Las complicaciones de la insulinoterapia que se pueden presentar:

- Hipoglucemia.
- Alergia a la insulina (muy rara, especialmente desde que las insulinas humanas han desplazado a las de origen animal).
- Problemas locales (lipoatrofia, lipohipertrofia e infecciones).
- Edema insulínico.

Tabla 38.5. Tipos de insulina

Acción	Insulina	Inicio de acción	Pico de acción	Finalización de acción	Ventajas
Ultrarrápida (análogos)	Lispro Aspart Glulisina	15 min	1-2 h	4 h	Flexibilidad. Simula picos posprandiales
Rápida o regular	Actrapid	30-60 min	2-4 h	6-8 h	Efecto relativamente corto y predecible
Intermedia	Protamina neutra de Hagedorn	1-2 h	6-12 h	18-24 h	Menos aplicaciones
Lenta		1-2 h	6-12 h	18-24 h	Menos aplicaciones
Prolongada (análogos)	Glargina Detemir	1-2 h	No tiene	24 h	Cubre requerimientos

Las complicaciones de la insulinoterapia que se pueden presentar:

- Hipoglucemia.
- Alergia a la insulina (muy rara, especialmente desde que las insulinas humanas han desplazado a las de origen animal).
- Problemas locales (lipoatrofia, lipohipertrofia e infecciones).
- Edema insulínico.

Otros fármacos útiles en el tratamiento de la hiperglucemia

Existen otros fármacos útiles en la diabetes **mellitus**; estos, en la diabetes **mellitus** tipo 2 tienen un amplio empleo, aun en combinación con la insulina.

Si tras un periodo de al menos tres meses con tratamiento no farmacológico no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear el inicio de tratamiento farmacológico en monoterapia con un periodo de prueba y supervisar su respuesta.

Según su mecanismo de acción, se pueden clasificar en:

- Secretagogos de insulina, que estimulan principalmente la secreción endógena de insulina como las sulfonilureas (SU) y las glinidas, de acción corta y rápida.
- Fármacos sensibilizadores de la acción de la insulina, como las biguanidas y las glitazonas, que mejoran la utilización tisular de la insulina en los tejidos sensibles a la misma.
- Fármacos que modifican la absorción de los hidratos de carbono como los inhibidores de las α-glucosidasas, que reducen la hidrólisis de algunos hidratos de carbono y enlentecen el proceso de absorción.
- Fármacos que aumentan la eliminación renal de glucosa (inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2).
- Fármacos que actúan a diversos niveles, como las incretinas, los inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) y la pramlintida o amilina sintética.

En los últimos 25 años hemos pasado de tres fármacos (sulfonilurea, insulina, metformina) a una docena de agentes farmacológicos que disminuyen la glucosa. Esta notable ampliación ha contribuido a un mejor control de la diabetes **mellitus** 2, pero con un gran aumento de los costes sanitarios (el tratamiento con inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2 o inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 cuesta entre 10-25 veces más que el de una sulfonilurea o la metformina).

Manejar adecuadamente esta medicación no es fácil y en su elección influyen la disponibilidad, la seguridad clínica, la eficacia, el entorno social del paciente y la relación coste/beneficio. Aun a riesgo de una simplificación excesiva, se sugiere, después de promover estilos de vida saludable, la siguiente pauta:

- Monoterapia: metformina. Si no se tolera la metformina (alrededor del 10 %) o está contraindicada, se sustituirá por inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2, inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 o sulfonilurea en dosis bajas.
- Terapia dual: asocie a la metformina inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2, especialmente si existe enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. Otras asociaciones posibles son con inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4, insulina basal o péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1). En último término, considere una sulfonilurea y una tiazolidinediona (TZD).
- Terapia triple:
  - Metformina + inhibidor de inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 + inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2 o agonistas de receptores a péptido similar al glucagón tipo 1 o tiazolidinediona o insulina basal.
  - Metformina + péptido similar al glucagón tipo 1 + insulina basal o tiazolidinediona o sulfonilurea.
  - Metformina + insulina basal + inhibidores de inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 o

tiazolidinediona o péptido similar al glucagón tipo 1 o inhibidores del transportador sodio-glucosa tipo 2.

- Metformina + insulina (pauta en bolos/basal) con o sin inhibidor de péptido similar al glucagón (tabla 38.6).

Tabla 38.6. Familias de antidiabéticos no insulínicos

Familia	Nombre	Presentación	Dosis
Sulfonilureas	Glibenclamida	5 mg	2,5-20 mg (1-3 dosis)
-	Gliclazida	80 mg	80-240 mg (1-3 dosis)
-	Glicazida MR	30 mg	30-120 mg (dosis única)
-	Glipentida	5 mg	2,5-20 mg (1 a 3 dosis)
-	Glipizida	5 mg	2,5-20 mg (1-3 dosis)
-	Gliquidona	30 mg	15-120 mg (1-3 dosis)
-	Glimepirida	1; 2 y 4 mg	1-4 mg (dosis única)
Meglitinidas (secretagogos de acción rápida)	Repaglinida	0,5; 1 y 2 mg	1,5-12 mg (3 dosis)
-	Nateglinida	60; 120 y 180 mg	180-360 mg (3 dosis)
Inhibidores de α-glucosidasas intestinales	Acarbosa	50-100 mg	150-300 mg (3 dosis)
-	Miglitol	50-100 mg	150-300 mg (3 dosis)
Biguanidas	Metformina	500; 850 y 1000 mg	850-2550 mg (1-3 dosis)
TZD	Pioglitazona	15-30 mg	15-45 mg (dosis única)
Análogos de GLP-1	Exenatida	5-10 mg solución inyectable	10-20 mg (2 dosis)
Análogos a la amilina humana	Pramlintida	5 mL (0,6 mg/mL) (subcutánea)	DM tipo 2: 60-120 µg antes de DAC DM tipo 1: 15-60 µg antes de DAC
DPP-4	Sitagliptina	100 mg	100 mg (dosis única)
-	Vildagliptina	50 mg	100 mg (1-2 dosis)
SGLT-2	Dapagliflozina, canagliflozina	5-10 mg	2,5-20 mg

Leyenda: DM: diabetes mellitus, TZD: tiazolidinedionas, DPP-4: Inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4, GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1, SGLT-2: inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2, DAC: desayuno/almuerzo/comida.

Los nuevos tratamientos en proceso para la diabetes **mellitus** tipo 2 incluyen activadores de la glucocinasa, inhibidores de la 11 P-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1, agonistas de receptor GPR40 (se expresa fuertemente en las células pancreáticas y su estimulación favorece la liberación de insulina) y fármacos para reducir la inflamación.

Otros tratamientos

Entre los otros tratamientos se encuentran cirugía bariátrica, trasplante de páncreas y de células de los islotes y células madre.

Cirugía bariátrica

Puede estar indicada para adultos con un índice de masa corporal >35 kg/m^2 y diabetes tipo 2, especialmente si la diabetes o las comorbilidades asociadas son difíciles de controlar con el estilo de vida y los fármacos.

Trasplante de páncreas y de células de los islotes

El trasplante de páncreas se suele reservar para los pacientes que ya han recibido o se someten, de forma simultánea, a un trasplante renal. Cuando el trasplante renal no está indicado, se puede valorar un trasplante exclusivo de páncreas en los pacientes con antecedentes de complicaciones metabólicas agudas y graves frecuentes (sobre todo hipoglucemia grave) o problemas psicosociales graves e incapacitantes en relación con el tratamiento con insulina.

Los trasplantes de células de los islotes pancreáticos pueden tener bastantes ventajas sobre el trasplante de toda la glándula. Sin embargo, en este momento se trata de una técnica experimental, que también exige una inmunodepresión sistémica, y solo se realiza en estudios de investigación controlados.

Células madre

Las células madre (o células troncales) son pluripotenciales y, por tanto, con capacidad para diferenciarse en distintas líneas celulares, incluidas las células β. En ratones se ha conseguido "curar" totalmente la diabetes con células β procedentes de precursoras. Las células madre embrionarias de ratones y de humanos han sido capaces de generar células productoras de insulina, pero quedan otros muchos aspectos importantes para dilucidar antes de pensar en su aplicación en la clínica humana. Esta técnica, al igual que las terapias génicas (gen de la insulina, genes que inducen neogénesis de células β), sigue siendo exclusivamente experimental.

Los lineamientos para la atención médica continua de los diabéticos son:

- Autovigilancia de la glucemia (frecuencia individualizada).
- Determinaciones de hemoglobina glucosilada (2-4 veces al año).
- Educación del paciente sobre tratamiento de la diabetes (anual).
- Tratamiento nutricional médico y educación nutricional (anual).
- Exploración ocular (anual).
- Exploración del pie (1-2 veces al año por el médico; diaria por el paciente).
- Prueba de detección de nefropatía diabética (microalbuminuria) (anual).
- Medición de la tensión arterial (trimestral).
- Perfil lipídico y creatinina sérica (filtración glomerular primaria calculada) (anual).
- Inmunizaciones contra la gripe (influenza) y neumococo.

Complicaciones

Las complicaciones relacionadas con la diabetes afectan a numerosos sistemas e influyen de manera importante sobre la morbilidad y la mortalidad asociada con la enfermedad. En el paciente con diabetes **mellitus** se pueden presentar complicaciones agudas y crónicas.

Las complicaciones microvasculares de la diabetes **mellitus** tipos 1 y 2 son resultado de hiperglucemia crónica. Otros factores, como la dislipidemia y la hipertensión, también participan de manera importante en el desarrollo de complicaciones macrovasculares. Las complicaciones crónicas de la

diabetes se dividen en vasculares y no vasculares y son similares en los tipos 1 y 2:

- Complicaciones microvasculares:
  - Enfermedades oculares.
  - Retinopatía (no proliferativa/proliferativa).
  - Edema macular.
  - Neuropatía.
  - Sensorial y motora (mononeuropatía y polineuropatía).
  - Autónoma.
  - Nefropatía (albuminuria y deterioro de la función renal).
- Complicaciones macrovasculares:
  - Coronariopatía.
  - Arteriopatía periférica.
  - Enfermedad vascular cerebral.
- Otras complicaciones:
  - Gastrointestinales (gastroparesia y diarrea).
  - Genitourinarias (uropatía/disfunción sexual).
  - Dermatológicas.
  - Infecciosas.
  - Cataratas.
  - Glaucoma.
  - Síndrome de movilidad articular limitada.
  - Enfermedad periodontal.
  - Pérdida de la audición.

Otras condiciones comórbidas relacionadas con diabetes (donde la relación con hiperglucemia es incierta) son depresión, apnea obstructiva del sueño, hígado graso, fracturas de la cadera, osteoporosis (en diabetes tipo 1), deterioro cognitivo o demencia y bajas concentraciones de testosterona en varones.

Las complicaciones metabólicas agudas de la diabetes pueden ser por:

- Hipoglicemia (se considera una complicación del tratamiento).
- Estados hiperglucémicos:
  - Estado hiperosmolar hiperglucémico.
  - Cetoacidosis diabética.
- Acidosis láctica.

Los factores que incrementan el riesgo de hipoglicemia asociada al tratamiento son:

- Uso de insulina o secretagogos de insulina (sulfonilureas, meglitinidas).
- Deterioro de la función renal o hepática.
- Diabetes de largo tiempo de evolución.
- Fragilidad y edad avanzada.
- Deterioro cognitivo.
- Discapacidad física o intelectual, que puede afectar la respuesta de comportamiento a la hipoglucemia.
- Retraso mental.
- Alcoholismo.
- Polifarmacia (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, β-bloqueadores no selectivos).

Controlar factores de riesgo y tratar enfermedades asociadas

Los factores que influyen en la aparición de las complicaciones microvasculares son:

- Un mal control metabólico.
- La variabilidad genética.
- La duración de la diabetes.
- La asociación de factores de riesgo, como la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia.

Se recomienda el control intensivo de los factores de riesgo de enfermedades cerebrovasculares (ECV) en la mayor parte de los pacientes diabéticos, recordando que la presencia de diabetes se considera un riesgo equivalente a los antecedentes de infarto de miocardio previo en la mayor parte de los algoritmos de valoración del riesgo.

Hipertensión arterial

La hipertensión es una comorbilidad frecuente en la diabetes y afecta a la mayor parte de los diabéticos de tipo 2; representa un factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular modificable importante. Además, en los pacientes con nefropatía diabética (es decir, microalbuminuria), la hipertensión se acelera todavía más, incluso en los estadios más tempranos.

El consenso actual dice que el objetivo de presión arterial debería ser menos estricto de lo recomendado antes. Las recomendaciones del Eighth Joint National Committee (JNC8) recogen un valor de presión arterial deseable inferior a 140/90 mm Hg en todos los pacientes menores de 60 años, independientemente de su situación renal o de que tengan diabetes, y menos de 150/90 mm Hg en los pacientes de 60 años o más.

Se recomienda:

- Medir la tensión arterial en cada visita de rutina. Los pacientes hipertensos deben retornar otro día para confirmar el dato.
- Los pacientes con tensión arterial >140/80 mm Hg confirmada, además de modificar el estilo de vida, deben prontamente iniciar el tratamiento farmacológico.
- Los cambios en el estilo de vida para la hipertensión consisten en el adelgazamiento, si hay sobrepeso; la reducción de la ingesta de sodio y el aumento del potasio; una ingesta de alcohol moderada y el aumento de la actividad física.
- La terapia farmacológica para pacientes con diabetes e hipertensión consiste en un régimen con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de la angiotensina (ARA-II), siendo su uso indistinto.
- Para alcanzar la tensión arterial objetivo es necesario hacer tratamiento con varios fármacos (≥2 agentes a dosis máximas).
- Si se utilizan inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonista del receptor de la angiotensina o diuréticos, se deben supervisar la relación creatininemia/índice de filtrado glomerular estimado y la potasemia.
- En las embarazadas con diabetes e hipertensión crónica, el objetivo recomendado de la tensión arterial es 110-129/65-79 mm Hg, para mantener la salud materna y minimizar los trastornos del crecimiento fetal. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina están contraindicados durante el embarazo.

Dislipidemia

Los pacientes diabéticos suelen presentar hipertrigliceridemia, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo y colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (LDL) normal o elevado. No obstante, numerosos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de complicaciones coronarias tanto en pacientes con y sin diabetes **mellitus**.

Merece destacarse que estos efectos son independientes de la concentración basal de lipoproteínas de baja densidad. La recomendación es reducir la lipoproteína de baja densidad (LDL) a <100 mg/dL (<2,6 mmol/L) y a <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) si la persona tiene un riesgo muy alto o historia de enfermedad cardiovascular previa.

En un consenso reciente de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACS/AHA) se propone tratar a todas las personas adultas con diabetes sin tener en cuenta una meta de lipoproteína de baja densidad (LDL), utilizando una estatina con intensidad moderada, es decir, del tipo y dosis que sea capaz de bajar la lipoproteína de baja densidad (LDL), entre un 30-49 %.

Si la persona con diabetes tiene un riesgo cardiovascular alto o ya tiene enfermedad cardiovascular, debe tomar una estatina con intensidad alta, es decir, de mayor potencia, como la atorvastatina o la rosuvastatina, y en la dosis más alta con el fin de bajar la lipoproteína de baja densidad (LDL) un 50 % o más.

En personas adultas con diabetes **mellitus** tipo 1 sin enfermedad cardiovascular previa (prevención primaria), se recomienda dar una estatina para alcanzar una meta de LDL <130 mg/dL (3,3 mmol/L). Todos los pacientes con diabetes **mellitus** tipo 1 y enfermedad cardiovascular deben recibir una estatina en las mismas condiciones que las personas con diabetes **mellitus** tipo 2.

Aunque la mayoría de las personas con diabetes **mellitus** tipo 2 tienen los componentes del síndrome metabólico, incluyendo la tríada de triglicéridos altos (>150 mg/dL), colesterol lipoproteínas de

alta densidad bajo (<40 mg/dL para los varones y <50 mg/dL para las mujeres) y partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) más pequeñas y densas, no se ha logrado demostrar el beneficio de adicionar un tratamiento específico para esta tríada como un fibrato o ácido nicotínico o de darlos en monoterapia para reducir el riesgo cardiovascular. En cambio, sí se recomienda tratar los casos con triglicéridos >500 mg/dL para prevenir las pancreatitis.

Tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas

Las complicaciones crónicas más frecuentes, así como las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento, se explican a continuación.

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es la complicación más común de la diabetes y la principal causa de ceguera en las personas de mediana edad (20-60 años) en el mundo occidental. La prevalencia global alcanza el 34,6 % y su incidencia depende del tipo de diabetes **mellitus** (más frecuente en la diabetes **mellitus** tipo 1), la edad, los años de evolución, el grado de control metabólico y la técnica empleada en el diagnóstico. Cuando la diabetes se diagnostica muchos años después de su inicio (diabetes **mellitus** tipo 2 silente), no es excepcional encontrar lesiones de retinopatía en este momento.

Los síntomas de la retinopatía diabética incluyen visión de moscas volantes (microdesopsias), visión nocturna deficiente, dificultad de percepción de los colores, visión borrosa y, finalmente, pérdida de la visión. La presencia de retinopatía diabética es un marcador de lesión vascular generalizada y, por ello, se asocia un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores.

Tratamiento

La prevención es lo más eficaz. El control intensivo de la glucemia y de la presión arterial retrasa el desarrollo o lentifica la progresión de la retinopatía en individuos con diabetes tipo 1 o 2. Algunos estudios sugieren que el tratamiento de la dislipemia también incide sobre la retinopatía diabética.

Cuando hay isquemia clínicamente significativa, la fotocoagulación con láser de las zonas afectadas evita la proliferación y previene los estragos causados por la neovascularización. El procedimiento de elección es la panfotocoagulación, que respeta el área macular y solamente causa pérdida leve a moderada de la visión periférica.

Nefropatía diabética

La nefropatía diabética (ND) es la principal causa de muerte por microangiopatía y se considera también un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular. Entre un 25-40 % de los pacientes con diabetes **mellitus** tipo 1 y entre un 5-40 % de los pacientes con diabetes **mellitus** tipo 2 desarrollarán una nefropatía diabética.

La nefropatía diabética se presenta con la tríada de proteinuria, hipertensión arterial y deterioro progresivo de la función renal. Se considera que la mejor prueba diagnóstica de la nefropatía diabética es la determinación de la albuminuria en la orina de 24 h, pero actualmente esta se ha sustituido por la determinación de la relación albúmina-creatinina (RAC) en una muestra de orina de primera hora de la mañana. Se considera anormal una excreción mayor de 30 mg en 24 h, que equivale a 30 mg por cada gramo de creatinuria en una muestra aislada de orina.

Tratamiento

El tratamiento óptimo para la nefropatía diabética es la prevención, mediante el control de la glucemia. Intervenciones eficaces que demuestran la progresión de la albuminuria incluyen:

- Mejoría del control de la glucemia.
- Manejo estricto de la presión arterial.
- Administración de inhibidores de ECA (enzima convertidora de angiotensina) o de BRA (bloqueadores de los receptores de angiotensina).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes de los receptores de

angiotensina retrasan la progresión de la nefropatía diabética y se recomiendan en los pacientes con albuminuria, incluso sin hipertensión. A pesar del entusiasmo inicial, el tratamiento combinado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes de los receptores de angiotensina no se recomienda por la elevada frecuencia de hiperpotasemia y daño renal agudo.

En los pacientes hipertensos es posible emplear otros fármacos, como los antagonistas de los canales de calcio, los diuréticos y los β-bloqueantes, como tratamiento adicional si fuera necesario para conseguir un control adecuado de la presión arterial.

También es necesario tratar las dislipidemias.

Neuropatía diabética

La neuropatía diabética ocurre en cerca de la mitad de los individuos con diabetes **mellitus** tipo 1 o 2 de larga evolución. Como en otras complicaciones de diabetes **mellitus**, el desarrollo de neuropatía se correlaciona con la duración de la diabetes y el control de la glucemia.

La forma más común es la polineuropatía simétrica distal, que afecta a más de un tercio de los pacientes con diabetes **mellitus** tipo 1 y 2, y hasta a un cuarto de los pacientes con intolerancia a la glucosa. También puede manifestarse como una mononeuritis, una neuropatía por atrapamiento y una disautonomía.

La forma más común de neuropatía diabética es la polineuropatía simétrica distal. Entre los síntomas se incluyen adormecimiento, hormigueo, hipersensibilidad o sensación quemante que comienzan en los pies y se dispersan de manera proximal. También puede haber hiperestesia, parestesia y disestesia. El dolor por lo general involucra las extremidades inferiores, se presenta de forma típica durante el reposo y empeora en la noche.

Tratamiento

El tratamiento consiste en:

- Prevención:
  - Control glucémico.
  - Corrección de factores de riesgo (tabaquismo y sedentarismo).
  - Eliminar el consumo de alcohol.
  - Cuidado diario de los pies por el paciente y c/6 meses por el médico.
- Tratamiento de la hipertrigliceridemia y de la hipertensión arterial.
- Suplementos con ácido fólico y vitamina B_{12}.
- Tratamiento del dolor con antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, desipramina) e inhibidores de la recaptación de serotonina como la duloxetina o anticonvulsivantes (gabapentina, carbamazepina o pregabalina).
- En los casos más refractarios, los analgésicos opioides (tramadol).
- Todos ellos pueden ser utilizados como primer paso en el tratamiento y se deben mantener al menos durante tres meses para observar el máximo efecto. En caso de molestias o dolor localizado, se puede utilizar la capsaicina al 8 % en parches, que es un inhibidor de la sustancia P.
- Tratamiento de la hipotensión ortostática (neuropatía autonómica).

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) ateroesclerótica es la causa principal de morbimortalidad en los pacientes diabéticos y contribuye, en gran medida, a los costes económicos. Las características clínicas y patológicas de la enfermedad cardiovascular en la diabetes no se pueden distinguir, en general, de las que aparecen en personas no diabéticas, pero se manifiestan en edades más tempranas, son más agresivas y se asocian a una mortalidad de 2-4 veces mayor en los diabéticos.

Los diabéticos tienen una probabilidad 2-4 veces más alta de padecer un infarto de miocardio (IM) y cuatro de cada cinco personas con diabetes **mellitus** tipo 2 fallecen por una causa cardiovascular. Las personas con diabetes también tienen un mayor riesgo de sufrir un ataque cerebrovascular isquémico y una enfermedad vascular periférica.

Tratamiento

El tratamiento de la coronariopatía en pacientes diabéticos coincide considerablemente con el de sujetos sin diabetes.

Es necesario individualizar en todos los sujetos con diabetes **mellitus** la modificación agresiva del riesgo cardiovascular y el control de la glucemia. En pacientes con insuficiencia cardiaca diagnosticada y diabetes **mellitus** tipo 2, hay que considerar el uso de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (o de un antagonista del receptor de la angiotensina), una estatina y ácido acetilsalicílico (ASA).

Los β-bloqueadores se pueden utilizar en individuos con diabetes después de un infarto agudo de miocardio. En sujetos con insuficiencia cardiaca hay que evitar el uso de tiazolidinedionas. Sin embargo, es posible administrar metformina a pacientes con insuficiencia cardiaca estable si la función renal es adecuada. Algunos hipoglucemiantes nuevos también tienen beneficio cardiovascular, incluyendo los análogos de péptido similar al glucagón tipo 1 semaglutida y liraglutida, así como los inhibidores del transportador sodioglucosa tipo 2 empaglifozina y canaglifozina.

Se recomienda el tratamiento antiplaquetario; reduce la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos con diabetes **mellitus** que padecen insuficiencia cardiaca. Las sugerencias de la American Diabetes Association (ADA) incluyen el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos coronarios en individuos con diabetes y un riesgo cardiovascular incrementado (>50 años con al menos un factor de riesgo como hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, antecedentes heredofamiliares o albuminuria).

El ácido acetilsalicílico no se recomienda para la prevención primaria en personas con un riesgo cardiovascular bajo (<50 años sin factores de riesgo). La dosis de ácido acetilsalicílico es igual para individuos no diabéticos.

Pie diabético

Se denomina pie diabético al pie que presenta una alteración anatómica o funcional debida a anomalías neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica en un paciente diabético y que le confiere una mayor susceptibilidad de presentar infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos. La úlcera indica una solución de continuidad que abarca todo el espesor de la piel y que se clasifica en distintos grados según su profundidad y tejidos adyacentes afectados.

El examen del pie debe hacerse al menos en la visita médica inicial y luego cada año, y debe incluir de forma rutinaria el estudio de la sensibilidad táctil y vibratoria. El examen debe ser semestral cuando se ha diagnosticado neuropatía periférica y en ese caso el paciente debe saber que su sensibilidad está disminuida y ha de recibir educación sobre el cuidado del pie y sobre él.

Bibliografía

American Diabetes Association. (2020). Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care, 44 (Supl.1), 51–52. Recuperado de: https://shre.ink/kK8r

Atkinson, M. A. (2017). Diabetes **mellitus** de tipo 1. Shlomo Melmed, Kenneth, S. Polonsky, P. Reed Larsen y Henry, M, Kronenberg, W. (Eds.). Tratado de endocrinología, 13ª ed. España: Elsevier, pp.1473-77.

Crandall, J., Shamoon, H. (2017). Diabetes **mellitus**: control y tratamiento. Goldman, L, Schafer, A.I, (Eds.). Cecil Textbook of Medicine. 25ª ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, pp. 1527-1548.

Díaz Díaz, O., Orlandi González, N. (2017). Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/manual-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-paciente-diabetico-a-nivel-primario-de-salud/

Figuerola Pino, D., Vidal Puig, A., Estruch Riba, R. (2020). Diabetes **mellitus**. Rozman, C., Cardellach López, F, Farreras Rozman. (Eds.). Medicina Interna. 19ª ed. Barcelona: Elsevier, pp. 1845-1882.

González Álvarez, V. A., Bustillo Tur, C. J. (2016). Diabetes **mellitus**. En: Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento, 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.297-312. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_39.pdf

Powers, A. C., Niswender, K. D., Rickels, M. R. (2018). Diabetes **mellitus**. Fauci A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L, Hauser, S. L, Longo, D. L, Jameson, J. L. et al. (Eds.). Harrison Principios de Medicina Interna, 20ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill/ Interamericana Editores, pp. 2859-75.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 39

Cetoacidosis diabética

Víctor Arnaldo González Álvarez

La cetoacidosis diabética (CAD) constituye una de las complicaciones metabólicas agudas relevantes de la diabetes **mellitus**. Es un trastorno agudo y grave relacionado de manera directa con la diabetes **mellitus**.

Antes, la cetoacidosis diabética se consideraba un rasgo distintivo de la diabetes **mellitus** tipo 1, pero también ocurre en personas que carecen de las manifestaciones inmunitarias de la diabetes **mellitus** tipo 1 y que, a veces, pueden tratarse con hipoglucemiantes orales (sujetos obesos con diabetes **mellitus** tipo 2 a menudo tienen ascendencia hispana o afroamericana). Este trastorno se asocia con deficiencia absoluta o relativa de insulina, hipovolemia y trastornos acidobásicos.

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología, el mejoramiento del diagnóstico y el tratamiento médico de esta complicación aguda, aún la mortalidad y, sobre todo, la morbilidad alcanzan porcentajes dignos de atención.

Causas

La cetoacidosis diabética puede ser el complejo sintomático inicial de la diabetes **mellitus** de tipo 1; pero, con mayor frecuencia (más de 80 % de las veces), ocurre en diabéticos ya establecidos.

Los factores precipitantes de una cetoacidosis diabética son:

- Más frecuentes:
  - Tratamiento inadecuado con insulina o falta de cumplimiento.
  - Diabetes de nueva aparición.
  - Infecciones.
  - Infarto de miocardio.
- Otros factores precipitantes:
  - Accidente cerebrovascular.
  - Embolia pulmonar aguda.
  - Pancreatitis aguda.
  - Trombosis intestinal o mesentérica.
  - Intoxicación alcohólica.
  - Endocrinopatías: síndrome de Cushing, tirotoxicosis y acromegalia.
  - Quemaduras graves.
  - Hipertermia.
  - Hipotermia.
  - Fármacos: clozapina, olanzapina, cocaína, litio, simpaticomiméticos, corticoesteroides y diuréticos tiacídicos.

Fisiopatología

La disminución efectiva de la concentración de la insulina y el incremento de las concentraciones de las hormonas contrarreguladoras inducen a la hiperglucemia y a la cetoacidosis. Los acontecimientos que facilitan la hiperglucemia y la cetoacidosis están representados en la figura 39.1.

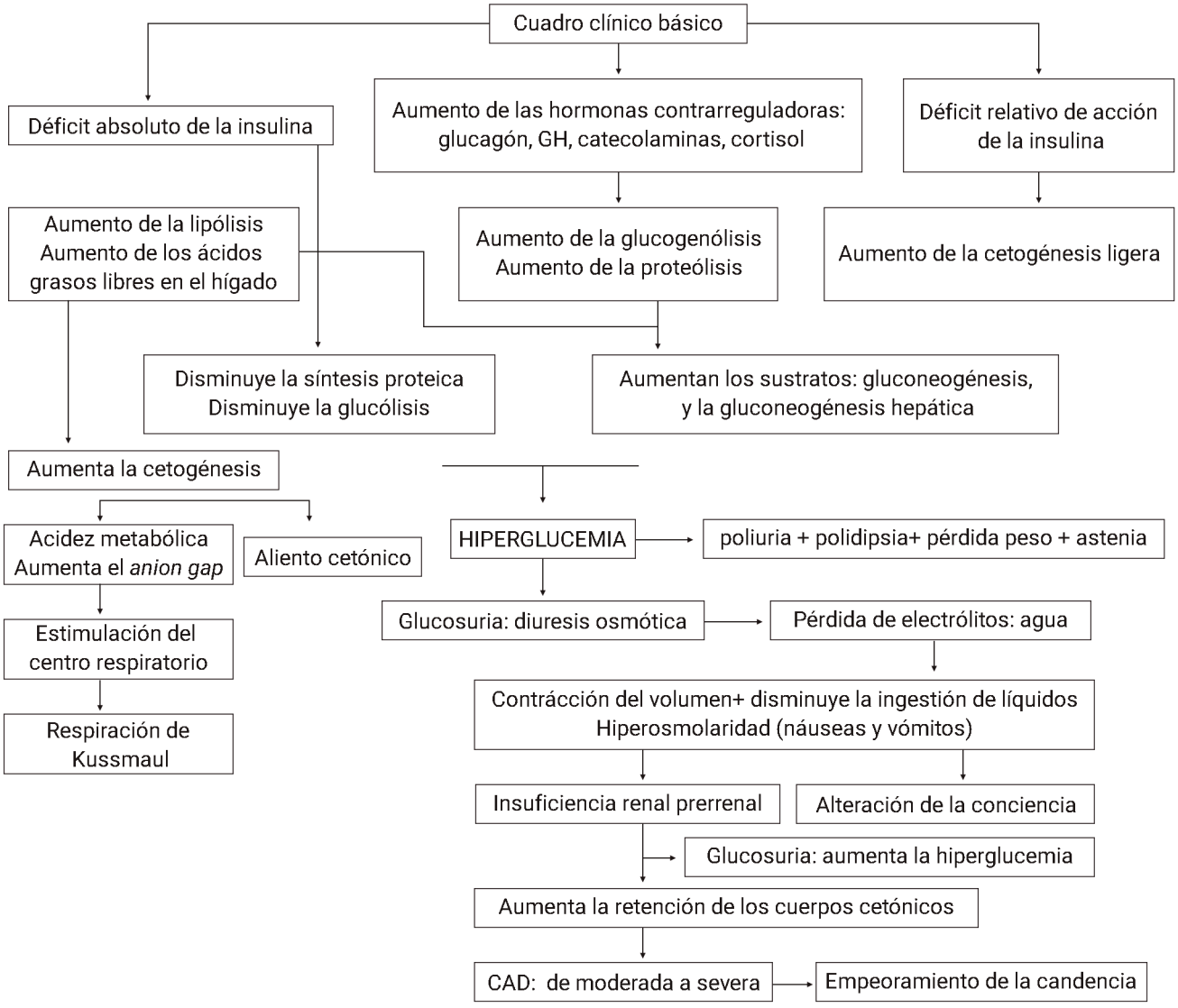

Fig. 39.1. Fisiopatología de la cetoacidosis diabética.

Leyenda: GH: hormona del crecimiento (siglas en inglés), CAD: cetoacidosis diabética.

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de cetoacidosis diabética por los antecedentes de enfermedad y el cuadro clínico que presenta el paciente, se impone realizar exámenes de laboratorio para corroborarla.

Cuadro clínico

El paciente tiene aspecto de gravedad. Dos signos clínicos llaman la atención: la respiración de Kussmaul y la deshidratación. La respiración de Kussmaul es una taquipnea típica que se presenta cuando el pH es inferior a 7,20-7,10, de modo que constituye el signo clínico de que el paciente ha pasado de la situación de cetosis a la de cetoacidosis diabética. Se acompaña del clásico aliento con olor a manzanas.

Los síntomas incluyen, además, náuseas, vómitos, anorexia, polidipsia y poliuria. Entre los síntomas neurológicos destacan cansancio y letargia con depresión del sensorio. En general, está consciente o ligeramente estuporoso, por lo que es inapropiada la calificación de coma diabético. Solo el 10 % aproximadamente de los pacientes están inconscientes y habitualmente son los de mayor

edad los que llevan más tiempo de evolución y los más hiperglucémicos.

El grado de coma no guarda relación con la acidosis y personas jóvenes con cifras de pH muy bajas (6,7-6,8) pueden estar plenamente conscientes. No se ha establecido una correlación entre el descenso del pH y la depresión del sensorio (tabla 39.1).

Exámenes complementarios

Es fundamental diagnosticar a tiempo la cetoacidosis diabética, lo que permite iniciar el tratamiento con rapidez. Esta se caracteriza por hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica (con aumento del desequilibrio aniónico), además de algunas otras alteraciones metabólicas secundarias. En ocasiones la glucosa sérica está elevada solo en grado mínimo. Además de los complementarios descritos en la tabla 39.2, se les debe realizar a todos los pacientes electrocardiograma y rayos X de tórax.

Otros complementarios que se han de realizar dependen de la sospecha clínica del factor precipitante que produjo la cetoacidosis diabética.

Clasificación

La cetoacidosis diabética se clasifica, según la gravedad de la acidosis, como se describe en la tabla 39.3.

Tabla 39.1. Manifestaciones clínicas de la cetoacidosis diabética

Síntomas	Examen físico
Náuseas	Taquicardia
Vómitos	Deshidratación, sequedad de piel y mucosas
Sed	Hipotensión arterial, llenado capilar lento
Poliuria inicial, luego oliguria	Taquipnea, respiración de Kussmaul
Dolor abdominal	Sensibilidad abdominal a la palpación
Disnea	Somnolencia, estupor o coma. Aliento cetónico

Tabla 39.2. Valores de laboratorio en la cetoacidosis diabética

Exámenes complementarios	Resultado
Glucosa mm/L (mg/100 mL)	13,9-33,3 (250-600)
Sodio (mEq/L)	125-135
Potasio	Normal o alto
Cloruro y magnesio	Normal
Fosfato	Normal
Creatinina, urea	Ligeramente elevada
Hematología completa	
Hematocrito	Elevado
Leucocitosis	<25 000/mm^3
Eritrosedimentación	Acelerada
pH arterial	6,8-7,3
Bicarbonato sérico	<15 mEq/L

Tabla 39.2. (cont.)

Exámenes complementarios	Resultado
pCO_2 arterial	20-30 mm Hg
Brecha aniónica Na - (Cl + HCO_3)	Elevada >30
Osmolaridad plasmática. Fórmula: [2(Na)] + [glucemia/18]	<320 mOsm/L
Cetonas plasmáticas y cetonuria	++++ muy positivas

Tabla 39.3. Criterios diagnósticos de la cetoacidosis diabética

Criterios diagnósticos	Ligera	Moderada	Severa
Glucemia	>13,9 mmol	>13,9 mmol	>13,9 mmol
pH arterial (unidades)	7,25-7,3	7,00 - <7,24	<7,0
Bicarbonato (mmol/L)	15-18	10 - <15	<10
Cetonuria (reacción con nitroprusiato)	Positiva	Positiva	Positiva
Anion gap Na - (Cl + HCO_3)	>10 mmol/L	>12 mmol/L	>12 mmol/L
Estado de conciencia	Vigil	Vigil/soñoliento	Estupor/coma

Tratamiento

Debe corregirse el desequilibrio hidroelectrolítico, normalizar la glucemia, restaurar el equilibrio acidobásico, tratar la causa precipitante y prevenir la recidiva. Los pilares en el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD) son:

- Hidratación.
- Insulina.
- Potasio.
- Bicarbonato.
- Antimicrobianos.

El aporte hídrico adecuado y la administración de insulina no pueden faltar en la terapéutica de la cetoacidosis diabética. El uso de potasio y bicarbonato no siempre es necesario y está en dependencia de los valores del ionograma y la hemogasometría respectivamente, la gravedad del cuadro clínico y del estado ácido-básico.

Los antimicrobianos solo se recomiendan en los casos en que una sepsis esté presente. Su uso no debe ser rutinario y no se justifica en ausencia de un foco séptico demostrable.

El tratamiento con líquidos e insulina regular se debe continuar hasta tanto se logre controlar la cetoacidosis, para lo cual se exige, al menos, lograr dos de los parámetros siguientes:

- Glucemia es inferior a 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
- Bicarbonato sérico: mayor que 15 mmol/L.
- El pH mayor que 7,3.
- Anion gap: menor que 14 mEq/L.

El ingreso en el hospital es obligado y usualmente es necesario el internamiento en la unidad de cuidados intensivos para la vigilancia frecuente, con monitorización permanente sobre todo si el pH es menor que 7,0 o el paciente ha perdido el estado de alerta.

Hidratación

Se deben seguir las indicaciones siguientes:

- La solución inicial debe ser la salina normal (0,9 g/dL de NaCl), a velocidad variable según las condiciones hemodinámicas del enfermo.
- Se recomiendan 15-20 mL/kg de peso y hora en la primera hora, entre 2000-3250 mL en las primeras 4 h (máximo un frasco de 500 mL

c/30 min, durante las primeras 2 h y media y c/60 min durante la siguiente hora y media).
- La reposición posterior depende del estado de hidratación, del nivel de electrólitos plasmáticos y del funcionalismo renal.

Insulina

La terapia insulínica se realiza de la manera siguiente:
- Se utilizan insulinas rápidas o ultrarrápidas. En infusión vía intravenosa, la dosis inicial es un bolo de 0,1 U/kg de peso seguida por una perfusión de 0,1 U/kg/h.
- La insulina se diluye en una solución salina al 0,9 % en una proporción de 1 U/mL, a la que se puede añadir una pequeña cantidad de seroalbúmina o un expansor plasmático sintético para prevenir la adherencia de la insulina a las paredes del sistema de perfusión.
- Una vez preparada la solución (por ejemplo, 100 U en 100 mL), se inyecta en una vena a través de una bomba de perfusión o mediante microgotero. Se pretende una velocidad de caída de 3 mmol (54 mg)/dL/h. En general son suficientes 8-12 h para que la glucemia descienda por debajo de 250 mg/dL (13,9 mmol/L), lo que permitirá disminuir la velocidad de la perfusión.
- Dado que la corrección de la acidosis suele necesitar más tiempo que la de la glucemia, es preferible mantener la perfusión vía intravenosa de insulina hasta normalizar el β-hidroxibutirato.
- Cuando se suspende la infusión, se debe pasar a análogos de insulina rápida vía subcutánea c/4 h. La dosis perfundida debe modificarse de acuerdo con la evolución de los parámetros bioquímicos.
- Se considera óptimo mantener la glucosa alrededor de 150-200 mg/dL (8,33-11,1 mmol/L) los primeros días.

Potasio

La terapia por la administración de potasio se realiza de la manera siguiente:
- Si la diuresis del paciente es superior a 1 mL/min y la presión arterial (PA) es estable, se debe administrar potasio a razón de:
  - 10 mEq en cada litro de infusión si sus valores iniciales son de 5-5,5 mEq/L (5-5,5 mmol/L).
  - 20 mEq/L si son de 4-5 mEq/L (4-5 mmol/L).
  - 30 mEq/L si son de 3-4 mEq/L (3-4 mmol/L).
- Solo cuando la potasemia inicial es de 5,5 mEq/L (5,5 mmol/L) o más, o el paciente está oligúrico, puede retrasarse la administración de potasio.
- Si el paciente tiene una hipopotasemia significativa, es aconsejable comenzar la hidratación y la reposición de potasio y retardar la administración de insulina hasta que la potasemia sea superior a 3,3 mEq/L (3,3 mmol/L).
- La cantidad total que se ha de reponer en las primeras 24 h es de unos 200-300 mEq y se recomienda seguir después con aporte oral. El potasio se administra en forma de cloruro de potasio en el suero, sin sobrepasar nunca la concentración de 60 mEq/L. Es deseable la monitorización mediante electrocardiograma.

Bicarbonato

La terapia por la administración de bicarbonato se realiza de la manera siguiente:
- En la práctica se recomienda el uso terapéutico de soluciones alcalinas solo en los casos de acidosis grave; es decir, cuando el pH es inferior a 6,9-7, si se acompaña de shock, infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca grave.
- En estos casos se administra 100 mmol de bicarbonato de sodio en 400 mL de solución fisiológica con 20 mEq de cloruro de potasio a un ritmo de 200 mL/h durante 2 h. Se retira cuando el pH es superior a 7,0.
- La persistencia de la acidosis debe hacer sospechar una sepsis, una hipofosfatemia grave o una hidratación insuficiente.

Entre las medidas generales están:
- Los pacientes afectos de cetoacidosis diabética deben tratarse en unidades que permitan una vigilancia continua.

- Se recomienda la colocación de un catéter para la medición de la presión venosa central en pacientes con edad avanzada, cardiopatía o signos de fracaso cardiaco.
- Si el paciente está en shock hipovolémico, debe administrarse plasma o expansores plasmáticos.
- Durante las primeras horas del tratamiento se debe determinar aproximadamente c/1-2 h la glucemia, el ionograma en el plasma y en la orina, la urea, el hematocrito, el pH y el equilibrio acidobásico.
- En el ingreso se deben practicar hemograma, sedimento de orina, los cultivos necesarios y una radiografía de tórax.
- Normalmente, al cabo de 12-24 h se han corregido la acidosis y la hiperglucemia y han mejorado los signos de deshidratación.
- Si el paciente no presenta molestias gastrointestinales y su pH se aproxima a la normalidad, se inicia la administración oral de agua, seguida horas después de zumos de fruta, leche y caldos antes de pasar a la alimentación normal.
- - No se debe olvidar la reposición oral de potasio y fosfato al menos durante 1 semana.
- Los sueros se retiran al cabo de 48-72 h y a las 24-48 h el paciente puede ser trasladado al área de hospitalización convencional.

Bibliografía

Atkinson, M. A. (2017). Diabetes **mellitus** de tipo 1. Shlomo Melmed, Kenneth, S. Polonsky, P. Reed Larsen y Henry, M, Kronenberg, W. (Eds.). Tratado de endocrinología, 13ª ed. España: Elsevier, pp.1473-77.

Bustillo Solano, E. (2020). Cetoacidosis diabética En Terapia intensiva. Urgencias endocrinas. Disfunción gastrointestinal. 3ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.3–28. Recuperado de: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/terapia-intensiva-tomo-7-urgencias-endocrinas-disfuncion-gastrointestinal/

González Álvarez, V. A. (2016). Cetoacidosis diabética. En Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.313-17. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_40.pdf

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 40

Estado hiperglucémico hiperosmolar

Víctor Arnaldo González Álvarez

El estado metabólico que antes se conocía como estado o coma hiperosmolar hiperglucémico no cetósico ha sido rebautizado como síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) para descartar dos puntos importantes:

- Puede existir un grado variable de cetosis (y acidosis) en el síndrome hiperglucémico hiperosmolar.
- Las alteraciones del nivel de conciencia generalmente no llegan al coma.

De hecho, solo el 10 % de los pacientes con un síndrome hiperglucémico hiperosmolar desarrollan un coma franco, mientras un porcentaje parecido no presenta signos de ningún cambio del estado mental.

El síndrome hiperglucémico hiperosmolar es la urgencia hiperglucémica más grave en pacientes con diabetes tipo 2 y provoca mayor mortalidad que la cetoacidosis diabética.

Fisiopatología

El déficit relativo de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas que subyacen al síndrome hiperglucémico hiperosmolar. El déficit de insulina aumenta la producción hepática de glucosa (a través de la glucogenólisis y gluconeogénesis) y altera la utilización de glucosa en el músculo esquelético.

La hiperglucemia induce una diuresis osmótica que provoca disminución del volumen intravascular, que se exacerba aún más por el aporte insuficiente de líquidos. No se comprende por completo la ausencia de cetosis en el síndrome hiperglucémico hiperosmolar. Es posible que el déficit insulínico sea solo relativo y menos grave que en el caso de la cetoacidosis diabética (CAD). En algunos estudios se han encontrado concentraciones más bajas de hormonas contrarreguladoras y de ácidos grasos libres en el síndrome hiperglucémico hiperosmolar que en la cetoacidosis diabética. También es posible que el hígado sea menos capaz de sintetizar cuerpos cetónicos o que el cociente insulina/glucagón no favorezca la cetogénesis.

Diagnóstico

Este se debe realizar teniendo en cuenta el cuadro clínico que presente el paciente, los factores desencadenantes y la ayuda de los exámenes complementarios que se indiquen.

Cuadro clínico y exploración física

El paciente prototípico en estado hiperosmolar hiperglucémico es un anciano con diabetes **mellitus** tipo 2, con antecedentes de varias semanas de duración con poliuria, pérdida de peso y disminución del consumo oral que culminan en confusión mental, letargo o coma.

La exploración física refleja deshidratación grave e hiperosmolalidad, así como hipotensión, taquicardia y trastorno del estado mental. Es notable la ausencia de síntomas como náusea, vómito, dolor abdominal y la respiración de Kussmaul característica de la cetoacidosis diabética (tabla 40.1).

Tabla 40.1. Manifestaciones clínicas del síndrome hiperglucémico hiperosmolar

Síntomas	Examen físico
Sed	Taquicardia
Poliuria inicial, luego oliguria	Signos de deshidratación severa, sequedad de piel y mucosas
Polidipsia	Hipotensión arterial
Convulsiones	Afasia
Confusión y letargia	Déficit motor y sensitivo, somnolencia, estupor o coma

Con frecuencia el síndrome hiperglucémico hiperosmolar es precipitado por una enfermedad concurrente grave, como infarto del miocardio o apoplejía. Otros factores son septicemia, neumonía y otras infecciones, y se debe investigar su presencia.

Los factores precipitantes son:

- Tratamiento inadecuado de la diabetes mellitus.
- Infección: la causa más frecuente de síndrome hiperglucémico hiperosmolar, especialmente la neumonía y las infecciones de las vías urinarias.
- Enfermedades clínicas subyacentes: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y traumatismos.
- Oclusión intestinal.
- Pancreatitis aguda.
- Intoxicación o consumo excesivo de alcohol.
- Insuficiencia renal.
- Quemaduras graves.
- Endocrinas: acromegalia, hipertiroidismo y enfermedad de Cushing.
- Medicamentos: glucocorticoides y diuréticos tiacídicos, difenilhidantoína, β- bloqueantes y los antipsicóticos atípicos.
- Nutrición parenteral.

Exámenes complementarios

Las características del síndrome hiperglucémico hiperosmolar son hiperosmolaridad (> 320 mOsm/L) e hiperglucemia (>600 mg/dL) graves.

En el síndrome hiperglucémico hiperosmolar, cuando no existen alteraciones acidobásicas simultáneas, es raro que el pH arterial disminuya por debajo de 7,3 y las concentraciones de bicarbonato sérico típicamente no descienden por debajo de 18 mEq/L.

Se deben indicar los siguientes exámenes:

- De inicio, y cada 1-2 h, se deben realizar glucemia, gasometría e ionograma.
- También, desde las primeras horas se deben indicar electrocardiograma (ECG), hemograma completo, creatinina y urea, rayos X de tórax, parcial de orina, cetonemia y cetonuria, osmolaridad plasmática y amilasa sérica.
- El sodio sérico cuantificado puede ser normal o ligeramente bajo a pesar de la notable hiperglucemia. El sodio sérico corregido suele estar aumentado, se añade 1,6 mEq al sodio cuantificado por cada 5,6 mmol/L (100 mg/100 mL) de incremento en la glucosa sérica (tablas 40.2 y 40.3).

Tabla 40.2. Criterios diagnósticos del síndrome hiperglucémico hiperosmolar

Criterio	Síndrome hiperglucémico hiperosmolar
Concentración de glucosa plasmática (mg/dL)	≥600 (33,3 mmol/L)
Osmolalidad efectiva del suero (mOsm/kg)	≥320
Cetonas en orina o suero (reacción de nitroprusiato)	Negativas a bajas
pH arterial	>7,3

Tabla 40.2. (cont.)

Criterio	Síndrome hiperglucémico hiperosmolar
Bicarbonato sérico (mEq/L)	>15
Hiato aniónico (mEq/L)	En general <12

Tabla 40.3. Valores de laboratorio del síndrome hiperglucémico hiperosmolar

Examen	Resultados
Sodio (mEq/L)	135-145 mEq/L
Potasio	3-5 mEq/L (normal)
Cloruro y magnesio	Normal
Creatinina	Moderadamente elevada
Hematología completa	Hematocrito elevado
Leucocitosis	<25 000/mm^3
Eritrosedimentación	Acelerada
pCO_2 arterial (mm Hg)	Normal

Otros complementarios que se han de realizar dependen de la sospecha clínica del factor precipitante que produjo la cetoacidosis diabética.

Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes debe perseguir fundamentalmente:

- Corregir la hipovolemia y la hiperosmolalidad mediante hidratación.
- Normalizar la glucemia con insulina.
- Corregir los déficits electrolíticos concomitantes si existen.
- Investigar y tratar el factor desencadenante.
- Prevenir las complicaciones.

Hidratación

La hidratación es la medida inicial más importante. Cuando es correctamente utilizada ella sola logra descender los niveles de glucemia y disminuir la osmolaridad, de manera que los pacientes no requieren grandes cantidades de insulina.

Los pacientes afectos de síndrome hiperglucémico hiperosmolar tienen un déficit de agua y electrólitos como en la cetoacidosis diabética; pero, a diferencia de en esta, la falta de agua es proporcionalmente mayor (9 L de media frente a los 6 L de la cetoacidosis diabética).

En la práctica se recomienda utilizar solución salina isotónica (0,9 g/dL de cloruro de sodio) en las primeras horas de tratamiento, ya que en realidad ya es hipotónica en relación con el plasma del paciente. Posteriormente, si el sodio plasmático corregido es normal o elevado, puede usarse una solución salina 0,45 g/dL de cloruro de sodio si la presión arterial no es baja:

- Si la osmolaridad es <330 mOsm/kg se debe utilizar clorosodio isotónico (al 0,9 %), 2-3 L en las primeras 2 h y continuar con 0,5 L/h en las próximas horas, hasta conseguir los resultados hemodinámicos que se persiguen.
- Si la osmolaridad es >330 mOsm/kg se debe emplear clorosodio hipotónico (al 0,45 %) diluyendo 500 mL de solución salina en 500 mL de agua destilada y pasar 1500 mL en la primera hora, 1000 mL en la segunda y tercera horas, y 500 mL en la cuarta hora. Si ocurre el descenso de la osmolaridad <320 mOsm/kg es preciso reevaluar la hidratación con solución salina al

0,9 % en cantidades dependientes de los objetivos hemodinámicos deseados.
- Si existe hipotensión o shock de origen hipovolémico, hay que administrar 2000 mL/h de solución normo o hipotónicas, según sea el caso, y si no hay respuesta en 2-3 h se pueden usar coloides, que de igual manera pudieran emplearse desde el inicio.

Insulina

La administración de insulina puede ser similar a la de un paciente en cetoacidosis diabética, mediante el ajuste de la velocidad de perfusión para que la caída glucémica se aproxime a 50-70 mg/dL a la hora (2,78-3,88 mmol/L) y la de la osmolalidad sea lenta.

Las dosis recomendadas son 0,1 U/kg de insulina simple por vía intravenosa y continuar con una infusión de 0,05 U/kg de insulina simple, hasta lograr el descenso deseado de la glucemia, habitualmente entre 300-250 mg/dL.

Cuando la glucemia sea inferior a 300 mg/dL (16,6 mmol/L), deben administrarse soluciones de glucosa al 5 % y ajustar la dosis de insulina de manera que la glucemia se mantenga entre 250-300 mg/dL (13,8-16,6 mmol/L), hasta que la osmolalidad plasmática sea inferior a 315 mOsm (315 mmol/kg) y el paciente se encuentre alerta.

Potasio

Tanto la hipopotasemia como la hiperpotasemia pueden ser causa de arritmias cardiacas. Los pacientes tienen gran pérdida de potasio por la orina y es recomendable, en ausencia de una insuficiencia renal, comenzar a administrar potasio desde el inicio.

Se administran dosis en dependencia de las concentraciones de potasio sérico medido por el ionograma:
- Potasio sérico >5mEq/L: no administrar potasio.
- Potasio sérico entre 4-5 mEq/L: administrar potasio (20 mEq/h).
- Potasio sérico entre 3-4 mEq/L: administrar potasio (30-40 mEq/h).
- Potasio sérico menor de 3 mEq/L: administrar potasio (40-60 mEq/h).

No se deben administrar más de 250 mEq/L de potasio en 24 h. Para poder usar este esquema de administración de potasio es necesario monitorear cada 2 h sus concentraciones en sangre. Hay que suprimir el esquema tan pronto se haya resuelto la hipovolemia y la glucemia descienda a 250 mg/dL.

Bicarbonato de sodio

Solo debe ser utilizado si hay hiperpotasemia o pH <7,0 con estado de coma y sin él, shock o hipovolemia marcada.

Heparina

Debido a la relativa frecuencia de tromboembolismo pulmonar en estos pacientes, sobre todo si son ancianos con elevada osmolaridad y sin contraindicaciones, el uso de la heparina profiláctica es altamente recomendado.

El estado hiperosmolar hiperglucémico se considera resuelto cuando los niveles de osmolaridad sérica se encuentran dentro de la normalidad y el estado neurológico ha regresado a su estado basal.

Complicaciones

Las complicaciones son muy frecuentes, en particular las de tipo vascular tromboembólico. Estas y las infecciones desencadenantes del proceso son responsables de la elevada mortalidad del síndrome hiperglucémico hiperosmolar.

La tromboembolia pulmonar, la trombosis cerebral o mesentérica y el infarto de miocardio se presentan con relativa frecuencia durante los primeros días de tratamiento en los pacientes ancianos y con mayor hiperosmolalidad.

Bibliografía

González Álvarez, V. A. (2016). Cetoacidosis diabética. En Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.313-17. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/

medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_40.pdf

Padilla Frías, P., Castro Alos, M. (2020). Síndromes hiperosmolares. En Terapia intensiva. Urgencias endocrinas. Disfunción gastrointestinal. 3ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 31-40. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva7_urgencias_endocrinas_disfuncion_terceraedicion/terapia_intensiva_tomo7_urgencias_endocrinas_capitulo_99.pdf

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 41

Enfermedades de la glándula tiroidea

Bárbara Calderín Sharp / Beatriz Irene Stusser Iglesias

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo se presenta con un cuadro clínico característico debido a la hiperproducción de hormonas tiroideas por el tiroides, lo cual obedece a múltiples causas. El hipertiroidismo tiene una prevalencia de un 1-2 % en las mujeres y de 0,1-0,2 % en los hombres.

Causas

Las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo, causado por la enfermedad de Graves-Basedow (EGB); el bocio multinodular tóxico y los adenomas tóxicos.

La tirotoxicosis se define como las manifestaciones clínicas asociadas al aumento de las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas; no es sinónimo de hipertiroidismo, que es el resultado de un exceso de función tiroidea.

Clasificación

La clasificación etiológica y química de la tirotoxicosis es la siguiente:

- Hormona estimulante de la tiroides (TSH, siglas en inglés) suprimida y captación de iodo radioactivo (CIRA) elevada:
  - Bocio difuso tóxico: enfermedad de Graves-Basedow.
  - Bocio tóxico nodular.
  - Adenoma tóxico.
  - Tumores productores de gonadotropina coriónica.
- Con hormona estimulante de la tiroides suprimida y captación de iodo radioactivo disminuida:
  - Jod Basedow: hipertiroidismo inducido por yodo.
  - Hipertiroidismo asociado a amiodarona por aumento de la liberación de iodo.
  - Estruma ovárica.
  - Carcinoma tiroideo.
- Hormona estimulante de la tiroides normal o elevada:
  - Adenoma hipofisario secretor de hormona estimulante de la tiroides.
  - Resistencia a la hormona tiroidea con predominio hipofisario.
  - Tirotoxicosis con exceso transitorio de hormona tiroidea.
- Con hormona estimulante de la tiroides suprimida y captación de iodo radioactivo disminuida:
  - Tiroiditis autoinmune.
  - Tiroiditis linfocítica.
  - Exacerbación aguda de tiroiditis de Hashimoto.
  - Posviral.
  - Tiroiditis subaguda granulomatosa.
  - Inducida por drogas: amiodarona, litio e interferón gamma.
  - Tiroiditis infecciosa.
  - Por hormona tiroidea exógena: iatrogénica y tirotoxicosis ficticia.

En esta clasificación la hormona estimulante de la tiroides suprimida equivale a la supresión menor que 0,3 mUI/L.

Diagnóstico y cuadro clínico

Los síntomas y signos abarcan las manifestaciones comunes a cualquier causa de tirotoxicosis y las específicas a la enfermedad de Graves-Basedow; relacionados estrechamente con la gravedad de la tirotoxicosis, duración de la enfermedad, edad del paciente y predisposición individual al exceso de hormona tiroidea. Las manifestaciones que se presentan en prácticamente todos los órganos y sistemas son:

- Pérdida inexplicable de peso a pesar del aumento del apetito.
- Hiperactividad, nerviosismo, irritabilidad y fatigabilidad.
- Insomnio y alteración en la capacidad de concentración.
- Temblor fino.
- Cardiovasculares: taquicardia sinusal, arritmias cardiacas (fibrilación más frecuente en mayores de 50 años), reforzamiento del primer ruido cardiaco, aumento de la presión diferencial, soplo sistólico aórtico, prolapso de la válvula mitral y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en ancianos o en casos de cardiopatía subyacente.
- Dermatológicas: piel caliente y húmeda, intolerancia al calor, eritema palmar, prurito, urticaria, hiperpigmentación difusa, vitiligo, pelo fino, quebradizo y alopecia difusa.
- Gastrointestinales: diarreas y, en ocasiones, esteatorrea leve.
- Sistema osteomioarticular (SOMA): osteítis fibrosa, osteomalacia, osteopenia, fracturas patológicas en algunos casos y miopatía proximal sin fasciculaciones.
- Neurológicas: hiperreflexia y atrofia muscular.
- Genitourinarias: oligomenorrea, amenorrea y disminución de la fertilidad en las mujeres; en los varones, deterioro en la función sexual y ginecomastia en ocasiones.

Bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves-Basedow

El bocio tóxico difuso constituye la forma más frecuente de hiperfunción de la glándula tiroidea (70 % de los casos), puede aparecer a cualquier edad; aunque, por lo general, aparece entre la tercera o cuarta década de la vida. Esta enfermedad es más frecuente en la mujer que en el varón.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico hay que tener presente el cuadro clínico, el índice de tirotoxicosis y los datos que aportan los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

El cuadro clínico específico en la enfermedad de Graves-Basedow está dado por:

- Bocio difuso y firme.
- Oftalmopatía de Graves-Basedow: signos oculares específicos, se suelen presentar en el año anterior o al siguiente del diagnóstico, solo en 10 % de los casos son unilaterales:
  - Al inicio: lagrimeo excesivo, molestias oculares y sensación de arenilla.
  - Después: proptosis, edema periorbitario, inyección de la esclerótica, quemosis y diplopía.
  - En casos graves: compresión del nervio óptico en el vértice orbitario.
  - Edema de la papila que conduce a pérdida permanente de la visión, si no es tratada.
- Dermopatía tiroidea: mixedema pretibial (placa inflamada no indurada, rosada o violácea, que aparece en menos de 5 % de los casos, asociada estrechamente con acropatía tiroidea).
- Índice de tirotoxicosis: en la tabla 41.1 se muestran los parámetros para evaluar este índice; la suma aritmética de los puntos obtenidos expresa la existencia o no de hipertiroidismo:
  - 10 puntos: normal.
  - 11-19 puntos: dudoso.
  - 20 puntos: hipertiroidismo.

Tabla 41.1. Índice de tirotoxicosis

Síntomas y riesgos	Presente	Ausente
Astenia	+2	
Disnea al esfuerzo	+1	
Palpitaciones al esfuerzo	+2	
Siente menos calor que antes	-5	
Siente más calor que antes	+5	
Sudoración aumentada	+3	
Nerviosismo	+2	
Apetito aumentado		
Apetito disminuido	-3	
Pérdida de peso	+3	
Aumento de peso	-3	
Bocio	+3	-3
Soplo tiroideo	+3	-2
Hiperquinesia	+4	-2
Tremor	+1	
Manos calientes	+2	-2
Manos húmedas	+1	-1
Pulso entre 80-90 latidos/min	0	
Pulso >90 latidos/min	+3	
Pulso <80 latidos/min	-3	
Fibrilación auricular	+4	
Signo de Von Graefe	+1	
Retracción palpebral	+2	
Exoftalmo	+2	

Cuadro clínico del hipertiroidismo en el anciano

Las manifestaciones pueden ser sutiles o estar enmascaradas, siendo los principales síntomas como fatiga y pérdida de peso (tirotoxicosis apática). Pueden, también, predominar las manifestaciones cardiovasculares (fibrilación auricular, otras arritmias y angina) y los trastornos neuropsiquiátricos (afectivos, cognoscitivos y "locura tiroidea").

Exámenes complementarios

Se deben indicar los siguientes:

a. Analítica general:
   - Hemoglobina, hematocrito, glucemia, transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL) y gammaglutaril transferasa (GGT).
   - Otras alteraciones de laboratorio acompañantes: hipocolesterolemia, anemia microcítica, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas, hipercalcemia e hiperglucemia.

b. Estudios hormonales:
   - Determinación de hormona estimulante de la glándula tiroides suprimida en hipertiroidismo primario; normal o elevado en el secundario y otras causas de tirotoxicosis.
   - Determinación de T4 libre: elevada, excepto en tirotoxicosis por T3.
   - Determinación de T3 libre: elevada, si hay tirotoxicosis por T3.

c. Estudios inmunológicos:
   - Captación de iodo radioactivo elevada en el hipertiroidismo y no en la tiroiditis. Valor normal:
     - 2 h: 5-15 %.
     - 24 h: 15-50 %.
   - Anticuerpos antiperoxidasa y anticuerpos antitiroglobulina: presentes en 90 % de pacientes con enfermedad de Graves-Basedow.
   - Gammagrafía tiroidea con radionúclidos (Tc99): permite diferenciar la captación difusa y elevada propia de la enfermedad de Graves-Basedow, de la enfermedad tiroidea nodular, tiroiditis destructiva y tejido tiroideo ectópico.

d. Técnicas de Imagenología:
   - Ecografía de tiroides: se realiza en determinados casos.
   - Resonancia magnética de órbita: de elección en casos de oftalmopatía de enfermedad de Graves-Basedow, con afectación de músculos extraoculares.

– Ultrasonido o tomografía axial computarizada: se recomienda para casos de alteraciones graves o unilaterales, o diagnóstico diferencial de tumores en pacientes eutiroideos con exoftalmos.

El rango de referencia de hormonas tiroideas determinado por el análisis inmunorradiométrico (IRMA) es el siguiente:

- TSH: 0,3-3,5 mUI/L.
- T4 T: 50-150 nmol/L.
- T3 T: 3,6 nmol/L.

Las siglas reflejan que tirotropina o TSH es hormona estimulante de la tiroides, mientras T4 T y T3 T reflejan total.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con las enfermedades o situaciones siguientes:

- Estados hiperadrenérgicos, crisis de pánico y feocromocitoma.
- Drogas: anfetaminas y broncodilatadores.
- Cuadros clínicos de pérdida de peso involuntario, depresión y ansiedad.
- Diarreas crónicas e insuficiencia suprarrenal crónica.
- Diabetes descompensada y neoplasias ocultas.

Tratamiento

Los pilares básicos del tratamiento y de una adecuada orientación higiénico-dietética son el medicamentoso, el radio iodo y la cirugía. Su indicación debe ser individualizada para evitar la toma de conductas inadecuadas e innecesarias.

Comprende las medidas generales y específicas siguientes:

a. Medidas generales:
   - Reposo físico y mental.
   - Dieta hipercalórica e hiperprotéica, suplementada con vitaminas del complejo B.
   - Psicofármacos:
     • Fenobarbital: 100-300 mg/día.
     • Diazepam: 10-15 mg/día.
     • Nitrazepam: 10-15 mg/día.

b. Medidas específicas: la elección del tratamiento puede estar condicionada por las preferencias del paciente, la causa del hipertiroidismo, las características clínicas, la edad y el entorno:
   - Disminuir la síntesis y liberación de hormonas tiroideas: administrar antitiroideos de síntesis o tionamidas (ATS). El estado eutiroideo se suele alcanzar en 2-3 meses de tratamiento y ha de realizarse una reducción progresiva de dosis, según controles analíticos c/4-6 semanas; transcurrido este periodo se considera la retirada. Las recaídas suelen ocurrir en los 6 meses siguientes a la suspensión del fármaco, aunque la tasa de recurrencias es mucho menor en los ancianos que en adultos jóvenes. En caso de recurrencia, la opción más adecuada es el radio iodo. Los efectos secundarios más frecuentes son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1-5 %); otros menos frecuentes, pero más graves, son la agranulocitosis (menos de 1 %), hepatitis y síndrome similar al lupus eritematoso sistémico (LES). Los fármacos de uso habitual son el metimazol y el propiltiouracilo:
     • Propiltiouracilo (tabletas de 50 mg): dosis inicial de 300-400 mg/día, divididos en tres dosis o como dosis única.
     • Metimazol (tabletas de 5 mg): dosis recomendada de 30-40 mg/día.
   - Los β-bloqueantes como el propranolol (20-40 mg c/6 h), u otros de acción más prolongada como el atenolol, se pueden asociar a los antitiroideos para el control de síntomas adrenérgicos, especialmente en las primeras fases (tabla 41.2). Estos fármacos pueden ser una alternativa al iodo radiactivo para el tratamiento del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow, en pacientes ancianos sin otros problemas médicos. Sus indicaciones son:
     • Tirotoxicosis con pocas manifestaciones.
     • Bocio pequeño.

- Contraindicación al tratamiento quirúrgico y al I-131.
- Embarazadas, recomendándose en estos casos el empleo del metimazol.
- Reducir la cantidad de tejido productor de hormonas tiroideas: cirugía o tratamiento con iodo radioactivo.

Tabla 41.2. Medicamentos β-bloqueadores utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo

Drogas	Dosis	Frecuencia	Consideraciones
Propranolol	10-40 mg	3-4 veces/día	- Bloqueador receptor adrenérgico β no selectivo - Puede bloquear T4 para la conversión T3 en dosis altas - Es el preferido durante el embarazo y la lactancia - Se recomienda retirar de inmediato, cuando se obtienen los resultados deseados, por los efectos en el feto o lactante
Atenolol	25-100 mg	1-2 veces/día	- β1 selectivo relativo
Metoprolol	25-50 mg	4 veces/día	- Bloqueador receptor adrenérgico β no selectivo
Nadolol	40-160 mg	1 vez/día	- La experiencia mínima hasta la fecha
Esmolol	Bomba por vía intravenosa	50-100 µg/kg/min	- Bloquea la conversión de T4 a T3 en altas dosis - En unidad de cuidados intensivos tratándose de tirotoxicosis severos o tormenta tiroidea

Tratamiento en el adenoma tóxico

Las recomendaciones terapéuticas son las siguientes:

- Utilizar radio iodo o cirugía después de normalizar la función tiroidea con antitiroideos a dosis altas durante 3 meses como mínimo.
- Suspender el tratamiento y, a los 15 días, administrar dosis de I-131 entre 10-20 mCi.
- Si se decide tratamiento quirúrgico, administrar solución de Lugol (8 mg de iodo por gota, entre 5-10 gotas/día, 10 días antes de la cirugía).

Tratamiento en el bocio multinodular tóxico

Las recomendaciones terapéuticas son las siguientes:

- Utilizar radio iodo después de normalizar la función tiroidea con antitiroideos a dosis altas durante 3 meses como mínimo.
- Suspender tratamiento y, a los 15 días, administrar dosis de I-131 entre 10-15 mCi.

Tratamiento con iodo radioactivo

Este tratamiento terapéutico es el que se utiliza con mayor frecuencia. La dosis fluctúa entre 10-15 mCi. Las indicaciones son:

- Tratamiento inicial o tras las recidivas con un intento inicial con antitiroideos.
- Pacientes mayores de 25 años con bocio difuso, de tamaño estimado <60 g, sin oftalmopatía maligna.
- Contraindicaciones o rechazo a la cirugía.
- Recidivas de bocio tóxico difuso postiroidectomía.
- Tratamiento de elección en el anciano con tirotoxicosis.

Las precauciones consisten en:

- Se debe considerar tratamiento previo con antitiroideos en ancianos y pacientes con afecciones cardiacas.

- Elevada incidencia de hipotiroidismo, meses a años después del tratamiento aún con bajas dosis.
- Embarazo y lactancia son contraindicaciones absolutas al tratamiento.
- Se deben realizar controles mensuales hasta obtener estabilización de la función tiroidea, por lo general en 6-8 semanas. Es necesario controlar la función tiroidea y medir la hormona estimulante de la glándula tiroides, al menos una vez al año de por vida, para detectar y tratar oportunamente el hipotiroidismo que es inevitable que ocurra con el transcurso del tiempo.
- Suspender el antitiroideo de síntesis o tionamida de 3-5 días antes de la administración, que se puede reiniciar a los 3-7 días del I-131. Es importante también evaluar clínica y hormonalmente T3, T4, T4 y T3 libre c/3 meses. En caso de no tener respuesta al tratamiento, repetir dosis de I-131 a los 6 meses.

Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones de la tiroidectomía total o subtotal son:

- Pacientes jóvenes con bocio muy voluminoso (>80 g).
- Mujeres que desean embarazarse en un futuro cercano.
- Pacientes con bocio nodular con sospecha de malignidad.
- Pacientes con recidiva, tras tratamiento con atitiroideos y prefieren esta modalidad terapéutica al iodo radioactivo.

Antes de la cirugía se deben controlar las manifestaciones de hipertiroidismo con:

- Propiltiuracilo (PTU) de 300-400 mg/día c/8 h o metimazol de 30-40 mg/día c/8 h.
- Después de lograr el control, se suspende el medicamento y se administra solución saturada de lugol a razón de 3-5 gotas c/8 h por 8-10 días y en los días previos a la operación aumentar hasta dar 10 gotas c/8 h.
- Si es preciso el rápido control de los síntomas o, si el paciente presenta intolerancia a los antitiroideos de síntesis, se indica propranolol en dosis de 120-240 mg/día c/4-6 h. La dosis se puede aumentar hasta un total de 10 mg/kg/día. El propranolol se debe mantener durante el periodo posoperatorio (1 semana), luego se reduce de forma progresiva la dosis diaria del medicamento.
- En casos de emergencia se puede hacer una preparación rápida con medios de contraste iodados, dexametasona y propranolol.

Terapéutica de las formas transitorias de hipertiroidismo

Estas formas son:

- Tiroiditis autoinmune.
- Tiroiditis linfocítica.
- Exacerbación aguda de tiroiditis de Hashimoto.
- Posviral.
- Tiroiditis subaguda granulomatosa.

La duración de la fase tirotóxica habitualmente no excede los dos meses, por lo que se preconiza para controlar las manifestaciones periféricas el empleo de β-bloqueadores como el propranolol de 20-60 mg/día. La prednisona en dosis de 20-40 mg por día es de utilidad adicional en la tiroiditis subaguda dolorosa, junto a antiinflamatorios no esteroideos.

Hipertiroidismo y embarazo

El hipertiroidismo constituye la enfermedad tiroidea más frecuente de la gestación. La causa principal es la enfermedad de Graves, de etiología autoinmune, que aparece con mayor frecuencia en el primer trimestre y el posparto.

Tratamiento para hipertiroidismo y embarazo

El empleo de los antitiroideos de síntesis es la terapia de elección y se sugiere emplear la dosis mínima necesaria para controlar el hipertiroidismo y mantener a la paciente eutiroidea, lo cual se logra

mediante un seguimiento clínico y de la función tiroidea c/4-6 semanas. La lactancia se permite en madres que ingieren dosis de 200 mg/día de propiltiouracilo o 20 mg/día de metimazol.

Junto con el antitiroideo de síntesis se suministra hormona tiroidea (0,1-0,12 mg/kg) sustitutiva para evitar el hipotiroidismo en el neonato.

Crisis o tormenta tiroidea

La crisis o tormenta tiroidea es una situación grave, que se caracteriza por el empeoramiento fulminante de los signos y síntomas de la tirotoxicosis.

Supone un estado de hipermetabolismo que, por lo general, se desencadena en situaciones de cirugía urgente o complicaciones médicas; como ejemplo son la sepsis, la enfermedad cerebrovascular (ECV), los traumatismos, la cetoacidosis diabética o el tratamiento con iodo radioactivo, en un paciente con hipertiroidismo parcialmente tratado o no tratado.

La clínica se caracteriza por agitación, delirio, fiebre alta, convulsiones, taquicardia, hipotensión, insuficiencia cardiaca, vómitos y diarreas. A veces el cuadro clínico es menos llamativo, apareciendo apatía, postración y fiebre no tan elevada (tabla 41.3).

Tabla 41.3. Escala de puntos para el diagnóstico de la tormenta tiroidea

Disfunción termorreguladora (temperatura °C)	**Puntuación**
37,2-37,7	5
37,8-38,2	10
38,3-38,8	15
38,9-39,3	20
39,4-39,9	25
40	30
Efectos sobre sistema nervioso central	
Ausente	0
Leve (agitación)	10
Moderado (delirio, psicosis y letargo marcado)	20
Severo (convulsiones y coma)	30
Disfunción gastrointestinal-hepática	
Ausente	0
Moderada (diarrea, náuseas/vómitos y dolor abdominal)	10
Severa (ictericia inexplicable)	20
Disfunción cardiovascular. Taquicardia (latidos/min)	
100-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
140	25
Insuficiencia cardiaca congestiva	
Ausente	0
Leve (edema de los pies)	5
Moderada (crepitantes bibasales)	10
Severa (edema pulmonar)	20
Fibrilación auricular	
Ausente	0
Presente	10
Evento precipitante	
Ausente	0
Presente	10

Interpretación: menos de 25 puntos: poco probable, entre 25-44 puntos: sugestiva, más de 45 puntos o igual: altamente sugestiva.

Tratamiento de crisis tirotoxicosis

Debe ser tratada por un grupo multidisciplinario, en un servicio de cuidados intensivos, que incluya medidas generales de soporte, normalización de la temperatura corporal, reducción de los niveles circulantes de hormonas tiroideas, bloqueo de sus efectos periféricos, la búsqueda y corrección del factor desencadenante.

El tratamiento requiere monitoreo intensivo y medidas de sostén como hidratación, aporte de glucosa y electrólitos, oxigenoterapia, medidas para controlar la hipertermia, terapéutica de las taquiarritmias (digoxina), anticonvulsivantes y drogas vasoactivas en casos de shock.

Se emplean dosis altas de propiltiouracilo (600 mg de dosis de carga y 200-300 mg c/6 h) por vía oral o sonda nasogástrica o por vía rectal; 1 h después de la primera dosis de propiltiouracilo se administra ioduro estable por vía oral (solución saturada de ioduro potásico 5 gotas c/6 u 8 h, o ácido iopanoico 0,5 mg c/12 h) o ioduro sódico 0,25 g por vía intravenosa.

Se recomienda el uso de propranolol de 40-60 mg por vía oral c/4 h o 2 mg por vía intravenosa c/4 h y, como medidas adicionales, el empleo de corticoides a dosis altas (dexametasona 2 mg c/6 h por vía oral o intravenosa), antimicrobianos, si existe infección y enfriamiento, así como aplicar líquidos intravenosos.

Se debe identificar y tratar la causa desencadenante. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardiaca, arritmia o hipertermia es de aproximadamente 30 %, aun con tratamiento.

Hipotiroidismo

Es el cuadro clínico resultante de la disminución en la producción de hormonas tiroideas. Tiene una incidencia en la población general del 1-2 %. El diagnóstico es clínico (interrogatorio y el examen físico) y humoral (niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides y disminuidos de T3 y T4 libres).

Según el sitio en que se encuentre la lesión que determine el hipotiroidismo, este puede ser primario, si se debe a una lesión del tiroides; secundario, si es originado por lesión hipofisaria; terciario, si la lesión se encuentra en el hipotálamo, en la zona productora de neuropéptido liberadora de hormona estimulante de la tiroides, y periférico, cuando la causa es una resistencia periférica de la utilización de las hormonas tiroideas.

Clasificación etiológica

Se puede clasificar en:

- Primario:
  - Autoinmune: tiroiditis de Haschimoto y tiroiditis atrófica.
  - Iatrógeno: tiroidectomía total o subtotal, irradiación externa y uso de I-131.
  - Fármacos: exceso de iodo, amiodarona, litio y antitiroideos.
  - Deficiencia de iodo.
  - Enfermedades infiltrativas: amiloidosis, sarcoidosis y esclerodermia.
  - Tiroiditis de Riedel.
  - Hipotiroidismo congénito: cretinismo, hipoplasia o ectopia del tiroides y defecto en la síntesis de tiroglobulinas.
- Transitorio:
  - Tiroiditis silenciosa, incluida la puerperal.
  - Tiroiditis subaguda.
  - Tras la administración de I-131 o de la tiroidectomía subtotal para la enfermedad de Graves-Basedow.
- Secundario:
  - Hipopituitarismo: tumores, cirugía o irradiación hipofisaria, traumatismos, síndrome de Sheehan y deficiencia o inactividad aislada de hormona estimulante de la tiroides.
- Terciario:
  - Enfermedades hipotalámicas: tumores, traumatismos, trastornos infiltrativos e idiopáticos.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico se deben tener en cuenta las manifestaciones clínicas y los datos que aporta los complementarios que se indiquen.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo primario dependen del tiempo de instaurado y de la gravedad del déficit hormonal. La instauración del hipotiroidismo es, con frecuencia, insidiosa y gradual y, por tanto, muchas veces solo aparecen

uno o pocos síntomas y signos; en estos casos son necesarios los exámenes complementarios para confirmar el diagnóstico.

En el hipotiroidismo, secundario y terciario, las manifestaciones clínicas son menos interesantes que en el primario y están asociadas a deficiencia de otras glándulas endocrinas. En el hipotiroidismo periférico el cuadro clínico es similar al del primario.

Los síntomas y signos relacionados con la deficiencia de hormona tiroidea más frecuentes son:

- Cansancio y debilidad.
- Piel seca y áspera.
- Facies mixedematosa.
- Intolerancia al frío.
- Alopecia.
- Dificultad en la concentración.
- Bradicardia.
- Pérdida de memoria.
- Edema periférico.
- Constipación.
- Derrame en cavidades serosas.
- Aumento de apetito.
- Disnea y voz ronca.
- Trastornos menstruales.
- Somnolencia, bradipsiquia y bradilalia.
- Disminución de la libido y fertilidad.

El hipotiroidismo autoinmunitario se puede acompañar de manifestaciones y otras enfermedades autoinmunes como vitiligo, anemia perniciosa, enfermedad de Adisson y diabetes **mellitus** tipo 1, fundamentalmente.

Es necesario destacar que el diagnóstico se fundamenta en la clínica y que no se debe esperar por los resultados hormonales para iniciar un tratamiento (tabla 41.4).

Tabla 41.4. Índice de hipotiroidismo (de Billewicz/Zulewski)

Hipohidrosis	Aumento de peso
Ronquera	Enlentecimiento motor
Parestesias	Reflejo aquileano retardado
Piel seca	Piel rugosa y gruesa
Constipación	Edema periorbitario
Trastornos en la audición	Hipotermia

Síntomas/signos	**Puntaje**			
	Inicial	Eutiroideo (-3 puntos)	Subclínico (3-5)	Manifiesto (+5)
Hipohidrosis	1			
Ronquera	1			
Parestesias	1			
Piel seca	1			
Constipación	1			
Trastornos en la audición	1			
Aumento de peso	1			
Enlentecimiento motor	1			

Tabla 41.4. (cont.)

Síntomas/signos	Puntaje			
	Inicial	Eutiroideo (-3 puntos)	Subclínico (3-5)	Manifiesto (+5)
Reflejo aquileano retardado	1			
Piel rugosa y gruesa	1			
Edema periorbitario	1			
Hipotermia	1			

Puntaje total: manifiesto: (+5); subclínico (3-5); eutiroideo (-3 puntos)
Todos los síntomas y signos puntean un 1

Exámenes complementarios

Las pruebas pueden ser estudios:

a. De laboratorio:
   - Analítica general: hemoglobina, hematocrito, glucemia, transaminasas glutamicooxalacética y glutamicopirúvica, fosfatasa alcalina y gammaglutariltransferasa.
   - Otras alteraciones de laboratorio: hipercolesterolemia y anemia hipocrómica.

b. Hormonales:
   - Cuantificación de hormona estimulante de la tiroides, por análisis inmunorradiométrico: elevada en el hipotiroidismo primario y periférico (mayor que 3,5 mU/L) y disminuida en el secundario y terciario. Valor normal: 0,3-3,5 mU/L.
   - Cuantificación de T4 libre: disminuida en todos los casos (menor que 50 mmol/L), excepto en los de causa periférica. Valor normal: 50-150 mol/L:
     - La cuantificación de T4 no es el método adecuado para la detección sistemática, pues no detecta el hipotiroidismo leve o subclínico.
     - Los niveles circulantes de T3 son normales en 25 % de los pacientes, motivo por el cual su cuantificación no está indicada.

c. Inmunológicos:
   - Determinación de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea: presentes en caso de hipotiroidismo autoinmunitario.

Tratamiento

El tratamiento de elección es la levotiroxina sódica (tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas). Este es para toda la vida a la dosis de 1,7 µg/kg/día. La meta del tratamiento es mejorar la sintomatología del paciente y normalizar el nivel de hormona estimulante de la tiroides, independientemente de la causa del hipotiroidismo, hasta alcanzar valores de 0,5-3 mU/L; en personas jóvenes, sin otra enfermedad asociada, hasta alcanzar niveles de 1,5 mU/L.

Se utiliza el nivel de hormona estimulante de la tiroides para individualizar la dosis óptima de levotiroxina sódica. El tratamiento tiene como objetivos reemplazar la deficiencia de hormonas tiroideas hasta lograr el eutiroidismo clínico y bioquímico, y en la senectud, mejorar la sintomatología del paciente, aunque no siempre se logre el eutiroidismo.

Se debe iniciar el tratamiento con precaución, teniendo en cuenta la edad avanzada, si existen antecedentes de hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardiaca (IC) y cardiopatía isquémica.

Existen diferentes preparados de hormonas tiroideas para el tratamiento del hipotiroidismo, estos son:

- Levotiroxina sódica (L-T4): tabletas de 100 µg, requiere individualizar la dosis del paciente.
- Lileroxinina (T3: 25 µg, T4: 100 µg).
- Levotiroxina sódica en viales de 500 µg (uso parenteral por vías intramuscular e intravenosa).
- T3 sintética (liotironina) 25 µg.

El objetivo es devolver el estado eutiroideo al sujeto, siendo de elección la levotiroxina sódica por vía oral. El fármaco se absorbe hasta 80 % tras su ingestión, por lo que se recomienda su administración en ayunas. Su vida media es de 1 semana y se alcanzan concentraciones séricas de T4 bastante estables con una única dosis diaria.

La dosis necesaria depende del peso y de la edad, esta se ajusta en función de los niveles de hormona estimulante de la tiroides y el objetivo del tratamiento es una hormona estimulante de la tiroides normal, idealmente en la mitad inferior del intervalo de referencia.

Los requerimientos son menores en los ancianos (25-50 % menores) por la disminución del metabolismo de la hormona tiroidea con el envejecimiento.

Se debe tener especial cuidado en la dosificación de pacientes con enfermedad cardiovascular, ya que el tratamiento puede desencadenar ángor o una descompensación de la cardiopatía subyacente.

La tabla 41.5 muestra el tratamiento recomendado, según la condición clínica del paciente:

Tabla 41.5. Tratamiento del hipotiroidismo

Paciente	Dosis inicial	Tiempo	Dosis final
<60 años con cardiopatía	Levotiroxina sódica 50-100 µg	4-6 semanas	1,6-1,8 µg/kg/día
>60 años o con cardiopatía	Levotiroxina 25 µg	6 semanas o según tolerancia	La que el paciente tolere

La respuesta al tratamiento es gradual y se determina 2 meses después de iniciado el tratamiento; los efectos clínicos a menudo tardan en aparecer, los síntomas pueden o no aliviarse por completo de 3-6 meses de que se restablezcan las cantidades normales de hormona estimulante de la tiroides. Se deben realizar controles anuales y, posteriormente, c/2-3 años, si la hormona estimulante de la tiroides se mantiene dentro de límites normales.

Entre los efectos indeseables del tratamiento se señalan taquicardia, nerviosismo, pérdida de peso, agravamiento de la cardiopatía isquémica, psicosis y osteoporosis.

Coma mixedematoso

Es la consecuencia más grave de un hipotiroidismo no tratado, más frecuente en ancianos. Se asocia a una elevada mortalidad (entre 20-40 %) y es más común en mujeres y ancianos.

Los factores desencadenantes son:

- Exposición al frío.
- Traumatismos.
- Cirugía.
- Infarto de miocardio.
- Hemorragia digestiva.
- Uso de analgésicos o sedantes.
- Abandono de tratamiento tiroideo sustitutivo previo.
- Infecciones respiratorias o del tracto urinario.
- Cualquier situación de estrés que suponga un aumento de las necesidades energéticas.

Pueden existir antecedentes de enfermedad tiroidea, terapia con radio iodo o cirugía tiroidea.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano es vital, pues el retraso en el tratamiento empeora el pronóstico. Mediante el interrogatorio se debe indagar acerca de los antecedentes de disfunción o cirugía del tiroides, ablación con iodo radioactivo, terapia sustitutiva con hormonas tiroideas, descontinuación del tratamiento, factores precipitantes, enfermedades de base y medicamentos administrados.

Cuadro clínico

El inicio suele ser gradual, con debilidad, deterioro cognitivo progresivo, depresión y disminución del nivel de conciencia.

Clínicamente se caracteriza por letargia, debilidad progresiva, hipotermia, hipoventilación, bradicardia, hipotensión, shock cardiovascular y coma. Excepcionalmente, también pueden existir convulsiones y agitación.

En la exploración se pueden encontrar, además, piel seca, edema periorbitario y reflejos disminuidos.

Es importante intentar identificar el posible factor desencadenante.

Exámenes complementarios

En los exámenes de laboratorio se detecta T4 libre disminuida, junto con cantidades muy elevadas de hormona estimulante de la tiroides (en el hipotiroidismo central, la hormona estimulante de la tiroides es normal o baja).

Otras alteraciones que pueden estar presentes son hiponatremia, aumento de creatinfosfoquinasa (CPK), hipoglucemia, hipercolesterolemia, hipoxemia y retención de carbónico con acidosis respiratoria.

Tratamiento

Los pacientes se deben ingresar en cuidados intensivos, a los que se les administra tratamiento con:

- Levotiroxina intravenosa (entre 300-800 µg en bolo), seguido de una dosis diaria de 50-100 µg por vía intravenosa, hasta que pueda instaurarse la vía oral.
- La T3 puede darse en dosis de 10-20 µg de entrada, a continuación 10 µg c/4 h, las primeras 24 h, y luego 10 µg c/6 h por 1-2 días hasta que el paciente esté lo suficientemente consciente para mantener el tratamiento por vía oral.
- Terapia combinada de T4 y T3: se inicia la T4 a una dosis de 200-300 µg de entrada, seguida de 100 µg 24 h y luego 50 µg diarios por vía intravenosa u oral. La T3 se indica de manera simultánea 25 µg por vía intravenosa, de entrada, y se repite igual dosis c/24 h.
- Si se sospecha insuficiencia suprarrenal concomitante, se administra una dosis de 100 mg por vía intravenosa de hidrocortisona, seguido de 50 mg c/6 h, las primeras 24 h, para bajar de forma progresiva hasta 50 mg/día.
- Previo al inicio del tratamiento corticoideo, se ha de realizar una extracción de sangre para determinar el cortisol y, si este es mayor que 20 mg/dL, se interrumpe el tratamiento con hidrocortisona.

Bibliografía

Abalovich, M., Vázquez, A., Alcaraz, G., Kitaigrodsky, A., Szuman, G., Calabrese, C., et al. (2013). Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. Thyroid, 23(11), 1479-83. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23731335/ doi:10.1089/THY.2013.0024

Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., et al. (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid, 27(3), 315-89. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3472679/

Anthony Hollenberg, A., Wilmar, M., Wiersinga, W. M. (2020) Hyperthyroid Disorders. Williams Textbook of Endocrinology. Fourteen ed. Philadelphia: Editorial: Elsevier Health, pp.19103-2899.

Biondi, B., Cappola, A. R., Cooper, D. S. (2019). Subclinical Hypothyroidism: A Review. JAMA, 322(2), 153-60. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31287527/ doi: 10.1001/JAMA.2019.9052.

Blanco Carrera, C. M., Cabañas-Durán, C., Tasen de Fernández, A., Rubio García, J. A. (2020). Tirotoxicosis e hipertiroidismo. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 13(13), 718-26. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220301700

Brent, G. A., Weetman, A. P. (2020). Hypothyroidism and Thyroiditis. Williams Textbook of Endocrinology. Fourteen ed. Philadelphia, pp. 19103-2899.

Jonklass, J., Cooper, D. S. (2020). Thyroid. Cooper-Goldman- Cecil Medicine, Twenty-Sixth Edition, 213, 1462. e3-1473.

Kahalya, G. J., Bartalena, L., Hegedüsc, L., Leenhardtd, L., Poppe, K., Pearce, S. (2018). European Thyroid

Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J., 7, 167-86. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140607/

Martínez, M., Soldevila, B., Lucas, A., Velasco, I., Vila, L., Puig-Domingo, M. (2018). Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. Endocrinology Diabetes and Nutrition, 65(2), 107-13. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396214/

Puig Domingo, M., Reverter Calatayud, J. L., Abalovich. M. S. (2020) Enfermedades de la glándula tiroides. Farreras-Rozman. (Ed.). Medicina Interna, 19ª ed. de Ciril Rozman y Francesc Cardellach López. Barcelona, España, S.L.U., pp. 1949-1989.

Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Peter Lauberg, P., Maia, A. L., et al. 2016). American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid, 26(10), 1343-42. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27521067/

Sharma, A., Marius, N., Stan, M. D. (2019). Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. Mayo Clinic Proceedings, 94(6),1048-1064. Recuperado de: https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(18)30799-7/fulltext#%20

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 42

Enfermedades corticosuprarrenales

Víctor Arnaldo González Álvarez

Las enfermedades de la corteza suprarrenal se caracterizan por deficiencia o exceso de una o más de las tres principales clases de corticosteroides.

La deficiencia hormonal puede ser el resultado de trastornos hereditarios glandulares o enzimáticos, o de la destrucción de la glándula hipofisaria o de las suprarrenales por enfermedades autoinmunitarias, infección, infarto o por episodios yatrógenos, como cirugía o supresión hormonal.

En general, el exceso de hormonas es el resultado de neoplasias, que incrementan la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH, adrenocorticotropin hormone) por las células hipofisarias o neuroendocrinas (hormona adrenocorticotropa ectópica) o bien, por la mayor producción de glucocorticoides, mineralocorticoides o precursores de andrógenos suprarrenales por los nódulos suprarrenales. Estos nódulos se identifican cada vez con mayor frecuencia de manera incidental durante los estudios de imagen abdominal realizados por otras causas.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se produce como consecuencia de la exposición excesiva y prolongada a la acción de las hormonas glucocorticoides. En las formas endógenas puede coexistir un aumento de la secreción de mineralocorticoides, andrógenos o estrógenos. El síndrome de Cushing exógeno o yatrógeno se debe a la administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides o, excepcionalmente, de hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Causas

En la gran mayoría de pacientes, el síndrome de Cushing es ocasionado por un adenoma corticotropo productor de hormona adrenocorticotropa (ACTH) de la hipófisis, como lo describió por primera vez en 1912 Harvey Cushing. De manera global, sin embargo, la causa más común de síndrome de Cushing es el uso médico de glucocorticoides para inmunodepresión o para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (tablas 42.1 y 42.2).

Tabla 42.1. Clasificación del síndrome de Cushing y frecuencia de presentación

Etiología	Frecuencia (%)
Dependiente de la ACTH	
Enfermedad de Cushing hipofisaria	70
Enfermedad de Cushing asociada con el síndrome de MEN1	Rara
Síndrome de Cushing por ACTH ectópica	10-15
Síndrome de Cushing por CRH ectópica	Rara
No dependiente de la ACTH	
Tumores suprarrenales: adenomas y carcinomas	15

Tabla 42.1 (cont.)

Etiología	Frecuencia (%)
Hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada (incluye tríada de Carney)	<2
Hiperplasia suprarrenal macronodular (incluye síndrome de McCune-Albright, MEN1 y estimulación por receptores aberrantes)	<2
Síndrome de Cushing exógeno*	
Administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides o ACTH	-
Seudo-Cushing o hipercorticismo en ausencia de síndrome de Cushing	
Alcoholismo	-
Depresión mayor	
Obesidad	
Diabetes mellitus mal controlada	
Ejercicio extenuante	
* Causa más frecuente.	

Leyenda: ACTH: hormona adrenocorticotropa, CRH: hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona adrenocorticotropa, MEN1: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1.

Tabla 42.2. Tumores que pueden producir hormona adrenocorticotropa ectópica y frecuencia aproximada

Tumor	Frecuencia (%)
Carcinoma de pulmón (tumores de células pequeñas)	50
Tumores de páncreas (tumores insulares, carcinoma de células pequeñas y carcinoide)	10
Carcinoide bronquial y de otras localizaciones	10
Timoma	5
Carcinoma medular de tiroides	5
Feocromocitomas, neuroblastomas, paragangliomas	3
Otros	15

La hiperfunción de la corteza suprarrenal, causada por un exceso de hormona adrenocorticotropa, sea esta de origen hipofisaria (70-80 % de los casos), ectópico o indeterminado es a lo que en la actualidad se denomina enfermedad de Cushing.

Diagnóstico

Para realizar un diagnóstico eficaz hay que tener en cuenta los datos del cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

El síndrome de Cushing es un complejo sintomático que se produce cuando un tejido se expone en exceso a la acción del cortisol. Sus manifestaciones clásicas consisten en aumento de peso, plétora, hipertensión y estrías.

No todos los pacientes presentan todas las características; la cantidad y la gravedad de estas muestran una correlación aproximada con la duración y la gravedad del hipercortisolismo.

Como muchos de los signos y síntomas son inespecíficos, el diagnóstico puede confundirse con trastornos psiquiátricos, síndrome de poliquistosis ovárica, síndrome metabólico, obesidad simple, fibromialgia o enfermedad aguda (tabla 42.3).

Exámenes complementarios

Una vez establecida la sospecha clínica de síndrome de Cushing se debe confirmar la existencia de un hipercortisolismo por medio de exámenes bioquímicos.

Los exámenes recomendados son cortisol libre en orina de 24 h, test de supresión con 1 mg de dexametasona a las 23 h (test de Nugent) y cortisol salival nocturno.

El diagnóstico del síndrome de Cushing se fundamenta en demostrar el aumento de producción de cortisol y la imposibilidad de suprimir la secreción de este con la administración de dexametasona. Después de establecer el diagnóstico, se deben realizar otras pruebas para determinar la causa (tabla 42.4).

Tabla 42.3. Prevalencia de los síntomas y signos del síndrome de Cushing

Síntomas	Frecuencia (%)	Signos	Frecuencia (%)
Aumento de peso	91	Obesidad: - Troncal - Generalizada	97 46 55
Irregularidad menstrual	84	Plétora Cara de luna llena	94 88
Hirsutismo	81	Hipertensión	74
Disfunción psiquiátrica	62	Equimosis	62
Dolor de espalda	43	Estrías de color rojo púrpura	56
Debilidad muscular	29	Debilidad muscular	56
Fracturas	19	Edema maleolar	50
Caída del pelo de la cabeza	13	Pigmentación	4
Otros datos			
Hipertensión	74	---	
Diabetes: - Manifiesta - Intolerancia a la glucosa	50 13 37		
Osteoporosis	50		
Cálculos renales	15		

Tabla 42.4. Pruebas utilizadas para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing

Diagnóstico	Síntomas
¿Sufre el paciente un síndrome de Cushing?	- Cortisol salival nocturno/ritmo circadiano del cortisol plasmático - Excreción urinaria de cortisol libre* - Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona*

Tabla 42.4. (cont.)

Diagnóstico diferencial	Causas
¿Cuál es la causa del síndrome de Cushing?	- ACTH plasmática - Potasio, bicarbonato plasmáticos - Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona - Hormona liberadora de corticotropina - Muestreo del seno petroso inferior - TC, RM de la hipófisis y las glándulas suprarrenales - Gammagrafía - Marcadores tumorales

* Pruebas ambulatorias valiosas de cribado (ver exposición en el texto).

Leyenda: ACTH: hormona adrenocorticotropa, RM: resonancia magnética, TC: tomografía computarizada.

Tratamiento

El tratamiento preventivo para evitar los casos de síndrome de Cushing iatrógeno consiste en evitar el uso indiscriminado de corticoides en dosis elevadas y mantenidas.

El primer paso para iniciar una terapéutica adecuada consiste en identificar la causa subyacente de la patología, siendo la cirugía el tratamiento de elección en la mayoría de los casos.

Tratamiento quirúrgico

En el síndrome de Cushing endógeno de cualquier etiología el tratamiento inicial es quirúrgico.

La mayoría de los casos de enfermedad de Cushing corresponden a un microadenoma y la indicación es una resección transesfenoidal del tumor. En los casos no curados, otras alternativas terapéuticas son la radioterapia o la suprarrenalectomía bilateral.

Los tumores adrenales productores de cortisol son resecados por vía laparoscópica. Los tumores ectópicos secretores de hormona adrenocorticotropa deben ser resecados quirúrgicamente.

Al requerir la secreción normal de hormonas corticotropas de 6-36 meses para recuperar sus niveles normales, la terapia sustitutiva con hidrocortisona es necesaria durante este tiempo.

Tratamiento médico

El tratamiento médico suele indicarse como preparación para la cirugía hipofisaria o suprarrenal y debe realizarse de forma obligada mientras se espera la aparición de los efectos beneficiosos del tratamiento radioterápico y en los enfermos en los que ha fracasado el tratamiento quirúrgico, o no son candidatos a cirugía.

Se emplean fármacos que interfieren en la esteroidogénesis, con monitorización cuidadosa de su respuesta ya que pueden provocar insuficiencia suprarrenal:

- La primera elección es el ketoconazol en dosis de 0,4-1,2 g/día o la metopirona (1-6 g/día) por vía oral, o la combinación de ambos en casos refractarios.
- Una opción para controlar con rapidez casos de hipercorticismo grave es el etomidato en perfusión (0,1-0,3 mg/kg de peso y hora) durante 10 h.
- Un análogo de la somatostatina con alta afinidad por receptores de tipo 5 como el pasireótido y un agonista dopaminérgico como la cabergolina, o la combinación de ambos, han demostrado ser útiles en algunos pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recurrente.
- El uso de la mifepristona, un inhibidor del receptor de glucocorticoide, se limita a casos

seleccionados debido a la dificultad de la monitorización de la terapia y a los efectos secundarios endometriales.

- Se puede emplear el mitotano (o,p'-DDD) en dosis de 2-4 g/día como terapia coadyuvante, en el carcinoma suprarrenal o en situaciones excepcionales; su acción adrenolítica produce, al cabo de 6-9 meses, una destrucción suprarrenal que requiere un tratamiento sustitutivo del cortisol y menos habitualmente de la aldosterona. Se recomienda titular la dosis progresivamente para conseguir concentraciones séricas de mitotano entre 14-20 µg/mL, más eficaces y menos tóxicas.

Tratamiento con radioterapia

La radioterapia sobre la hipófisis, junto con el tratamiento adyuvante con inhibidores de la esteroidogenia para normalizar las concentraciones de cortisol, representa una buena opción en pacientes con una enfermedad de Cushing que no pueden someterse a cirugía y en los que presentan enfermedad recidivante.

El inconveniente de la radioterapia es que necesita mucho tiempo para conseguir la respuesta completa (hasta 10 años), además de la posibilidad de hipopituitarismo.

Insuficiencia corticosuprarrenal crónica

La insuficiencia suprarrenal es un trastorno que puede causar la muerte, provocado por la insuficiencia suprarrenal primaria o la enfermedad suprarrenal secundaria a la alteración del eje hipotálamo-hipofisiario. Es la manifestación clínica de la deficiente producción o acción de los glucocorticoides, con o sin deficiencia de mineralocorticoides y andrógenos suprarrenales.

La enfermedad de Addison es un trastorno raro, cuya incidencia en el mundo desarrollado se estima en 0,8 casos/100 000, con una prevalencia de 4-11 casos/100 000 hab. Se asocia a unas tasas significativas de morbilidad y mortalidad, aunque, una vez establecido el diagnóstico, se pueda tolerar sin problemas.

Clasificación

La secreción insuficiente de cortisol puede ser primaria o secundaria. La afectación primaria de ambas glándulas suprarrenales, o enfermedad de Addison, por procesos inflamatorios, metastásicos, vasculares o degenerativos produce también déficit mineralocorticoide. En la forma secundaria, la secreción inapropiada de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (insuficiencia suprarrenal secundaria) o de hormona hipotalámica estimulante de la secreción de la hormona adrenocorticotropa (CRH) (terciaria) conduce a la atrofia cortical. La inhibición suprarrenal debida a tratamientos crónicos con glucocorticoides es una causa frecuente de secreción insuficiente.

La insuficiencia suprarrenal se clasifica en:

- Insuficiencia suprarrenal primaria:
  - Destrucción autoinmunitaria idiopática.
  - Insuficiencia poliglandular de tipo 1.
  - Insuficiencia poliglandular de tipo 2.
  - Infecciones: tuberculosis, enfermedades fúngicas sistémicas e infecciones oportunistas asociadas con el sida como citomegalovirus.
  - Lesiones suprarrenales ocupantes de espacio.
  - Suprarrenalectomía bilateral o tratamiento con inhibidores de la esteroidogénesis (metirapona, ketoconazol y aminoglutetimida) o fármacos citotóxicos (mitotano).
  - Adrenoleucodistrofia.
- Insuficiencia suprarrenal secundaria:
  - Inhibición del eje suprarrenal por glucocorticoides exógenos o endógenos.
  - Lesiones estructurales del hipotálamo o de la hipófisis (tumores, destrucción por trastornos infiltrativos, radiación e hipofisitis linfocítica).
  - Deficiencia aislada de hormona adrenocorticotropa.

Diagnóstico

Se realiza mediante los datos que aportan los antecedentes, el cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Las características clínicas se relacionan con la velocidad de comienzo y la intensidad de la deficiencia suprarrenal. En muchos casos, la enfermedad empieza de manera insidiosa y el diagnóstico solo se establece cuando el paciente sufre una crisis aguda durante una enfermedad intercurrente.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria suelen mostrar una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides. En cambio, los que tienen insuficiencia suprarrenal secundaria presentan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) intacto. Se explican así las diferencias en el balance hidrosalino de estos dos grupos de pacientes que, a su vez, determinan presentaciones clínicas distintas. La característica más evidente que separa la hipofunción primaria de la secundaria es la pigmentación de la piel, presente en casi todos los casos de insuficiencia suprarrenal primaria y ausente en la secundaria (tabla 42.5).

Tabla 42.5. Características clínicas de la insuficiencia suprarrenal primaria

Síntomas	Frecuencia %	Signos	Frecuencia %
Debilidad, cansancio, fatiga	100	Pérdida de peso	100
Anorexia	100	Hiperpigmentación	94
Síntomas gastrointestinales	92	Hipotensión (<110 mm Hg sistólica)	88-94
Náuseas 86		Vitiligo	10-20
Vómitos	75	Calcificación auricular	5
Estreñimiento	33		
Dolor abdominal	31		
Diarrea	16		
Ansia de sal	16		
Mareos posturales	12		
Dolores musculares o articulares	13		

Exámenes complementarios

Para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal existen tres objetivos principales a confirmar:

- La secreción inapropiadamente baja de cortisol.
- La distinción entre insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria.
- La identificación de los procesos patológicos subyacentes.

La determinación de cortisol y la hormona adrenocorticotropa por la mañana, a las 8:00 a.m., permite establecer el diagnóstico en la gran mayoría de los pacientes. Las concentraciones de cortisol inferiores a 5 µg/dL y de hormonas adrenocorticotropas superiores a 250 pg/mL confirman el diagnóstico. En pacientes que padecen un estrés importante, un cortisol inferior a 20 µg/dL supone una respuesta inadecuada y hace sospechar una insuficiencia suprarrenal. Las concentraciones de aldosterona y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) suelen ser bajas; y las de renina y angiotensina II, elevadas.

Si no es posible realizar una determinación fiable de la hormona adrenocorticotropa o si las concentraciones de cortisol y la hormona

adrenocorticotropa no resultan concluyentes, debe realizarse una prueba de estimulación con la hormona adrenocorticotropa para confirmación. A los 60 min de administrar 250 µg de hormona adrenocorticotropa (cosintropina) por vía intravenosa o intramuscular, los valores de cortisol deben ser mayores que 18 µg/mL a los 30-60 min de administrar la hormona adrenocorticotropa, en condiciones normales.

La respuesta del cortisol normal excluye el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria. En el momento del diagnóstico, el 75% de los pacientes presentan alteraciones electrolíticas (hiponatremia o acidosis hiperpotasémica).

La glucemia en ayunas suele estar en el límite bajo de la normalidad y puede detectarse moderada hipercalcemia y elevación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Son frecuentes la eosinofilia, la linfocitosis relativa y la anemia, que puede corresponder a una anemia perniciosa asociada.

Los anticuerpos contrasuprarrenales se encuentran en el suero en cerca de 50 % de casos de enfermedad de Addison autoinmunitaria.

En los estudios de imágenes cuando la enfermedad de Addison no es claramente autoinmunitaria, se realizan rayos X de tórax en busca de tuberculosis pulmonar, infección por hongos o cáncer, como causas posibles.

En la enfermedad autoinmunitaria de Addison la tomografía axial computarizada de abdomen muestra suprarrenales pequeñas no calcificadas.

Las suprarrenales están aumentadas de tamaño en cerca de 87 % de los pacientes debido a enfermedad granulomatosa o metastásica. Se aprecia calcificación en casi el 50 % de los enfermos de Addison por tuberculosis, pero también se aprecia con hemorragia, infección por hongos, feocromocitoma y melanomas.

Tratamiento

Se recomienda el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (denominación del cortisol cuando se emplea como fármaco), aunque también pueden utilizarse preparados sintéticos (prednisona, prednisolona) en ambos casos por vía oral.

La dosis diaria de hidrocortisona (en adultos, 15-30 mg/24 h) se fracciona generalmente en tres tomas; por ejemplo, 10 mg al despertarse, 5 mg al mediodía y otros 5 mg por la tarde, antes de las comidas para asegurar su adecuada biodisponibilidad.

Estas dosis deben individualizarse, sobre todo, en sujetos con elevada superficie corporal, que requerirán dosis superiores. No se dispone de parámetros analíticos útiles para el ajuste preciso de las dosis, que se deberá basar fundamentalmente en la valoración del bienestar y la ausencia de síntomas.

Los nuevos preparados de hidrocortisona con liberación dual (rápida/prolongada), que reproducen mejor el ritmo circadiano de cortisol, son prometedores si bien su uso aún no está generalizado.

La actividad mineralocorticoide de la hidrocortisona resulta insuficiente en los casos de destrucción glandular extensa, que además requieren fludrocortisona en dosis variables entre 0,05-0,2 mg/día, ajustada según la respuesta clínica, el ionograma, la renina y la presión arterial.

El reemplazo de andrógenos suprarrenales está indicado en los pacientes con alteración de su bienestar y estado de ánimo a pesar de la terapia de reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides óptima, o en mujeres con síntomas y signos de insuficiencia de andrógenos suprarrenales. Se debe comenzar con una dosis única 25-50 mg de dehidroepiandrosterona a la mañana.

Medidas generales

Las medidas generales recomendadas son:

- Si la terapéutica de restitución es adecuada, la mayoría de los pacientes no requieren de dietas o precauciones especiales.
- Se aconseja tomar el glucocorticoide con las comidas o, si no es práctico, con leche o algún antiácido, porque el fármaco puede exagerar la acidez gástrica y ejercer efectos tóxicos sobre la mucosa del estómago.

- Hay que tratar todas las infecciones de inmediato y aumentar la dosis de hidrocortisona de manera adecuada.
- También se deben aumentar los glucocorticoides en caso de traumatismo, cirugía, procedimientos diagnósticos complicados u otras formas de estrés.
- El paciente o sus familiares deben notificar inmediatamente al personal de salud sobre su padecimiento, siempre que necesite atención médica.

Siempre se debe valorar si el proceso causal de la insuficiencia suprarrenal (tuberculosis, micosis profundas, neoplasias, etc.) requiere tratamientos específicos.

Insuficiencia suprarrenal aguda

La insuficiencia suprarrenal aguda o crisis adisoniana es una situación de urgencia grave que requiere un tratamiento rápido y enérgico. Es una emergencia médica y representa, junto con la hipoglucemia, la situación clínica más urgente que se origina como consecuencia de una disfunción hormonal.

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen es una insuficiencia de las glándulas suprarrenales debido al sangrado dentro de dichas glándulas. Es producido en la sepsis por meningococo, donde ocurre un cuadro clínico fulminante con cianosis periférica y abundantes lesiones petequiales y púrpuras. Es mortal en un gran porciento de los casos por lo que debe tratarse de inmediato.

Causas

La insuficiencia suprarrenal aguda puede desarrollarse en:

- Pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, secundaria o terciaria conocida, que interrumpen el tratamiento sustitutivo o no lo incrementan adecuadamente ante una complicación intercurrente.
- Pacientes portadores de una insuficiencia suprarrenal crónica no conocida que desarrollan un proceso intercurrente.
- Individuos previamente sanos en los que se produce una destrucción hemorrágica, masiva y rápida (apoplejía suprarrenal) de ambas glándulas suprarrenales debida a sepsis, coagulopatías o traumatismos.
- Casos de suprarrenalectomía bilateral o bien unilateral de un tumor secretor de cortisol, en los que no se instaure el tratamiento sustitutivo correspondiente.
- Interrupción brusca de un tratamiento glucocorticoide crónico.

Diagnóstico

Se realiza mediante los datos del cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Suele presentarse después de un periodo prolongado de manifestaciones inespecíficas y se observa con más frecuencia en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, por pérdida de la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides. En todos los pacientes con crisis suprarrenal hay que buscar una causa desencadenante.

La característica clínica más llamativa es la hipotensión arterial debida a la depleción de volumen plasmático y al déficit de mineralocorticoides; por este motivo es más frecuente en la forma primaria.

También se produce postración y anorexia intensa. La insuficiencia suprarrenal puede imitar manifestaciones de abdomen agudo con dolor abdominal, náusea, vómito y fiebre.

En algunos casos la presentación inicial puede asemejar una enfermedad neurológica, con menor reactividad que progresa a estupor y coma.

Una enfermedad concomitante, cirugías u otro factor de tensión fisiológica o aumento de la inactivación de glucocorticoides, como hipertiroidismo, pueden desencadenar una crisis suprarrenal.

Exámenes complementarios

El hallazgo de hiponatremia con hiperpotasemia supone una sólida sospecha diagnóstica. Es frecuente la hipoglucemia. Los cambios en el electrocardiograma son inespecíficos.

En caso de sospecha de apoplejía hipofisaria se practica una resonancia magnética o una tomografía axial computarizada craneal. Asimismo, se obtendrán muestras para realizar hemocultivo y urocultivo. Antes de iniciar el tratamiento hormonal se efectuará, si es posible, una extracción de sangre para determinación posterior de cortisol y hormona adrenocorticotropa. Concentraciones de cortisol inferiores a 18 µg/dL (496 nmol/L) prácticamente establecen el diagnóstico en la situación de shock en la que se encuentran estos pacientes.

Tratamiento

El tratamiento consiste en reponer las pérdidas de líquidos y sal mediante suero salino isotónico en ritmo de perfusión rápido, con monitorización de la presión venosa central, además de aporte de glucosa intravenosa.

Se administrarán glucocorticoides solubles (hidrocortisona) intravenosa en dosis de 100 mg iniciales en bolo seguidos de 50 mg/6 h. Si el paciente responde en 24 h, se reduce la hidratación parenteral, se inicia la ingestión oral de líquidos y se disminuye gradualmente la dosis de cortisol por vía intravenosa hasta alcanzar, al cabo de 3-5 días, la dosis sustitutiva de cortisol por vía oral.

Si es necesario administrar fludrocortisona (en las formas primarias), se añadirá cuando la dosis diaria de cortisol sea inferior a 50 mg/24 h. Una vez que el paciente se ha recuperado, se indican las dosis de mantenimiento, descritas previamente. Siempre que sea posible se instaurará el tratamiento de la causa desencadenante.

Debido a que, con frecuencia, la infección bacteriana es la responsable de la crisis suprarrenal aguda, se debe administrar antibióticos de amplio espectro mientras se aguardan los resultados de los cultivos iniciales.

Bibliografía

Arlt, W. (2018). Trastornos de la corteza suprarrenal. Fauci A.S., et al. (Eds.) Braunwald E., Kasper D. L., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L. et al (Eds.). Harrison Principios de Medicina Interna, 20ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill/Interamericana, pp. 2719-39. 9

Espinosa Reyes, T. M., Hernández Moreno, J. A., Domínguez Alonso, E. (2020). Obesidad abdominal y perfil lipídico en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. Rev Cubana Endocrinol, 31(2), e215.1-14. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532020000200003

González Álvarez V. A., Blanco Escalona, H. R (2016). Enfermedades corticosuprarrenales. En Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 334-41. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_43.pdf

Halperin Rabinovich, I., Hanzu, F. A., Mora Porta, M. (2020). Enfermedades de las glándulas suprarrenales. Rozman C., Cardellach López, F, Farreras Rozman. (Eds.). Medicina Interna. 19ª ed. Barcelona: Elsevier, pp. 2000-20.

Nieman, L. K. (2017). Corteza suprarrenal. Goldman, L, Schafer, A. I. (Eds.). Cecil Textbook of Medicine. 25ª ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier España, pp. 1514-21.

Stewart, P. M., y Newell-Price, John, D. C. (2017). Corteza suprarrenal. Shlomo Melmed, Kenneth, S. Polonsky, P. Reed Larsen y Henry, M. Kronenberg, W. (Eds.). Tratado de Endocrinología, 13ª ed. España: Elsevier, pp. 490-546.

Vilorio Haza, P., Silvera García, R., Díaz Calderín, J. M., Fernández Santiesteban, R., Pérez Marrero, G., Martínez Colete, O. (2018). drenalectomía laparoscópica. Rev Cubana Cir, 57 (1), 40-48. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932018000100005

Capítulo 43

Enfermedades hipofisarias

Víctor Arnaldo González Álvarez / Cormac J. Bustillo Tur

La hipófisis se divide en los lóbulos anterior (adenohipófisis) y posterior (neurohipófisis). La adenohipófisis también es conocida con frecuencia como "glándula matriz" pues es, junto con el hipotálamo, la que organiza la compleja función reguladora de muchas otras glándulas endocrinas.

La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: prolactina (PRL), hormona del crecimiento (GH), hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona luteinizante (LH), hormona foliculostimulante (FSH) y hormona estimulante de la tiroides (TSH).

La hipófisis posterior está formada por tejido nervioso y consta de los axones distales de las neuronas magnocelulares hipotalámicas que constituyen la neurohipófisis.

Las hormonas neurohipofisarias, oxitocina y vasopresina, se sintetizan en su mayor parte en neuronas magnocelulares específicas individuales, aunque un pequeño número de neuronas (aproximadamente un 3 %) expresan ambos péptidos.

Hipopituitarismo

El hipopituitarismo se define como la pérdida total o parcial de la función hipofisaria anterior y posterior, provocada por patologías que interesan el área hipotálamo hipofisaria.

Clasificación

Se divide en cuatro categorías clínicas, según la zona anatómica afectada y la cantidad de grupos hormonales afectados:

- Hipopituitarismo primario: causado por enfermedades que afectan directamente la hipófisis, provocando pérdida de la función de los grupos celulares que secretan las diferentes hormonas hipofisarias.
- Hipopituitarismo secundario: producido por lesiones que afectan el hipotálamo o el tallo hipofisario, interrumpiendo las conexiones vasculares y nerviosas con la glándula y provoca una reducción de hormonas hipofisarias.
- Hipopituitarismo parcial o selectivo: cuando se afectan una o más hormonas de la hipófisis.
- Panhipopituiarismo: todos los grupos hormonales de la adenohipófisis están afectados.

Clasificación etiológica

Puede clasificarse en:

a. Hipopituitarismo primario:
   - Tumores que producen destrucción de la hipófisis:
     - Intracelulares (adenomas, craneofaringeomas).
     - Parasellares (meningiomas, gliomas del nervio óptico).
     - Metastásicos (mamas, pulmón, melanomas, carcinoma de células renales).
   - Necrosis isquémica de la hipófisis.
   - Posparto (síndrome de Sheehan).
   - Diabetes **mellitus**.
   - Otras enfermedades sistémicas (sicklemia, arteritis temporal, eclampsia, aterosclerosis, fiebre hemorrágica con síndrome renal).
   - Apoplejía hipofisaria (secundaria a tumor hipofisario).
   - Trombosis del seno cavernoso.
   - Aneurisma de la carótida interna intracraneal.

- Enfermedades infecciosas (meningitis tuberculosa, micosis, malaria, VIH).
- Enfermedades infiltrativas (hemocromatosis, amiloidosis secundaria).
- Síndrome de silla turca vacía primario.
- Iatrogénico.
- Cirugía hipofisaria.
- Irradiación de áreas hipofisaria, cerebral, nasofaríngea.
- Genético (factor de trascripción PIT-1, hormona del crecimiento, BETA-hormona luteinizante, mutaciones o delaciones).

b. Hipopituitarismo secundario: producido por lesiones que afectan, tallo hipofisario, hipotálamo u otras zonas del sistema nervioso central):
   - Tumores: craneofaringioma, tumor de células germinales, metástasis, linfomas, leucemia).
   - Traumas craneales (base de cráneo).
   - Inducida por fármacos (uso prolongado de corticoides, esteroides gonadales).
   - Iatrogénicas (irradiación, cirugía).
   - Infecciosas (VIH, tuberculosis).
   - Nutricional (ayuno prolongado, obesidad mórbida).
   - Anorexia nerviosa.
   - Infiltrativas (hemocromatosis, enfermedad por almacenamiento de lípidos).
   - Enfermedad sistémica severa (mediada por interleukinas).
   - Psiconeuroendocrina (enanismo psicosocial, amenorrea asociada a estrés).
   - Genéticas (deficiencias en el gen de vasopresina-neurofisina, déficit gen KAL1).

Diagnóstico

Para un diagnóstico eficez deben ternerse en cuenta los datos del cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización anatómica de la lesión, de los ejes hormonales afectados (hormona del crecimiento, hormona foliculostimulante, hormona luteinizante, hormona estimulante de la tiroides, hormona adrenocorticotropa, prolactina, hormona antidiurética), así como del tiempo de evolución y la severidad de la patología causal.

En muchos pacientes existe una pérdida lenta y progresiva de las funciones hormonales por lo que la sintomatología es poco llamativa. En pacientes con lesiones tumorales hipofisarias el cuadro clínico es de aparición progresiva, siendo la amenorrea disminución de la libido y además frecuentes la cefalea, los trastornos visuales, las astenias y la sequedad de la piel.

En pacientes poscirugía hipofisaria, postrauma craneal, por supresión brusca de fármacos con uso prolongado como los glucocorticoides o apoplejía hipofisaria, la aparición de síntomas y signos es más rápida (déficit de la hormona adrenocorticotropa, hormona antidiurética), siendo la hipotensión refractaria y la poliuria los signos más llamativos.

Las hormonas que muestran con frecuencia deficiencias de manera selectiva son la hormona del crecimiento y las gonadotropinas, siendo el déficit de la hormona del crecimiento clínicamente más evidente en los niños mientras que en los adultos las manifestaciones clínicas iniciales están relacionadas más con el déficit de las gonadotropinas.

En pacientes con déficit parciales el cuadro clínico no es florido, pero debe mantenerse la sospecha clínica; por ejemplo, en el déficit parcial de la hormona adrenocorticotropa solo aparece hipotensión severa en condiciones de estrés severo tales como cirugía, trauma craneal o supresión brusca de glucocorticoides administrados por más de tres semanas. Esto es debido a que la secreción residual del mineralocorticoide aldosterona, regulada por el sistema renina angiotensina, es capaz de mantener estables tanto el volumen plasmático y la tensión arterial en situaciones normales.

El síndrome de Sheehan, que afecta a puérperas, es una necrosis hipofisaria secundaria a hipovolemia y shock que se produce en el periodo posparto inmediato. Después del parto, la paciente no puede

comenzar a amamantar al bebé y puede experimentar cansancio y pérdida del vello pubiano y axilar.

El infarto hipofisario es un complejo de síntomas causado por el infarto hemorrágico de una glándula hipofisaria normal o, con mayor frecuencia, de un tumor hipofisario. Los síntomas agudos incluyen cefalea intensa, rigidez cervical, fiebre, defectos del campo visual y parálisis del nervio oculomotor.

El edema resultante puede comprimir el hipotálamo y generar somnolencia o coma. Diversos grados de hipopituitarismo pueden desarrollarse súbitamente y el paciente puede experimentar un colapso vascular debido a la deficiencia de la hormona adrenocorticotropa y cortisol. El líquido cefalorraquídeo suele contener sangre y la resonancia magnética (RM) documenta una hemorragia (tabla 43.1).

Exámenes complementarios

Entre los exámenes complementarios está la confirmación de los déficits de hormonas hipofisarias se realiza a través de la medición basal en ayunas de las mismas y de pruebas dinámicas de estimulación en pacientes con sospecha de déficits de la hormona adrenocorticotropa y la hormona del crecimiento. Se estudian, además, las hormonas producidas por las glándulas diana (tabla 43.2).

Tabla 43.1. Síntomas, signos clínicos y de laboratorio de acuerdo al tipo de hormona hipofisaria afectada

Déficit hormonal	Síntomas	Signos y hallazgos de laboratorio
ACTH	- Agudos: astenia, debilidad, mareos, náuseas, vómitos - Crónicos: astenia, anorexia, pérdida de peso, palidez	- Hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia, shock - Anemia normocitica, linfocitosis, eosinofilia
TSH	Astenia**,** intolerancia al frío, constipación, enlentecimiento del pensamiento, voz gruesa	Sequedad de la piel, caída del cabello, palidez, bradicardia, ganancia de peso, hiponatremia
FSH/LH	- Hombres: disminución de la libido, impotencia, astenia, pérdida de peso - Mujeres: disminución de la libido, astenia, pérdida de peso	- Hombres: caída del vello axilar y pubiano, atrofia testicular, disminución de la masa muscular, osteoporosis - Mujeres: caída del vello axilar y pubiano, amenorrea secundaria, oligoamenorrea, hipolactación, osteoporosis
GH	- Niños: retraso en el crecimiento - Adultos: fatiga, disminución de la fuerza muscular y tolerancia al ejercicio, trastornos del sueño, trastornos en la atención	- Hipoglicemias - Aumento de la grasa visceral y de peso, reducción de la masa muscular, hipoglicemia, dislipidemia, aterosclerosis
HAD	Poliuria, polidipsia. Síntomas relacionados con deshidratación severa (confusión excitabilidad neuromuscular, convulsiones), coma	Hipernatremia, hipoosmolaridad urinaria

Leyenda: ACTH: hormona adrenocorticotropa, TSH: hormona estimulante de la tiroides, FSH: hormona foliculostimulante, LH: hormona luteinizante, GH: hormona del crecimiento, HAD: hormona antidiurética.

Tabla 43.2. Tipo de hormona hipofisaria en déficit y pruebas de laboratorio recomendadas

Hormonas	Pruebas de laboratorio recomendadas y resultados
ACTH	ACTH basal. Resultado: valores normales o disminuidos
Cortisol	Dosificación de cortisol matinal en ayunas (8-9 a.m.). Resultados: valor <3 mcg/mL: diagnóstico positivo y valor >15 mcg/mL: descartar déficit Cortisol matinal entre 3-15 mcg/mL Pruebas dinámicas: realizar prueba de estimulación con ACTH si a los 30-60 min cortisol <18 mcg/mL Déficit de ACTH
TSH T4t (total) T4L (libre) T3L (libre)	Dosificación de TSH, T4L, T4t, T3l. Resultados: valores de T4L bajos con valores de TSH normales o bajos: diagnóstico positivo Se realiza por correlación T4L/TSH (normalmente a valores bajos de T4L hay valores de TSH elevados) No se recomienda prueba de estimulación con TRH
GH	Las dosificaciones basales de GH no son de utilidad para el diagnóstico de déficit Pruebas dinámicas: prueba de sensibilidad a la insulina. Resultados: valores de GH entre 3-5 g/L normales Prueba de estimulación con GHRH-Arginina. Resultados: valores de GH hasta 4 g/L normales Prueba de estimulación con glucagón. Resultados: valores de GH hasta 3 g/L normales La respuesta de GH en las pruebas dinámicas debe correlacionarse con el índice de masa corporal, ya que la obesidad anula la respuesta de GH
Hombres FSH/LH Testosterona	Resultados: valores disminuidos de testosterona libre o total con FSH y LH en rango normal o bajo Tener en cuenta que los valores de testosterona pueden modificarse durante enfermedades sistémicas, ejercicio, fármacos e hiperprolactinemia El estudio debe repetirse si los valores de testosterona no son excesivamente bajos
Mujeres FSH/LH Estradiol	Resultados: valores de estradiol disminuidos con FSH y LH rango normal o bajo Correlacionar con la clínica (trastornos menstruales del tipo de oligoamenorrea o amenorrea secundaria) Descartar otras causas fisiológicas como el embarazo y patológicas como hiperandrogenismo y trastornos de la función tiroidea En mujeres, en etapa menopaúsica, la ausencia del pico de gonadotropinas es suficiente para el diagnóstico

Leyenda: ACTH: hormona adrenocorticotropa, TSH: hormona estimulante de la tiroides, FSH: hormona foliculostimulante, LH: hormona luteinizante, GH: hormona del crecimiento, GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento.

Estudios imagenológicos

Se considera que la resonancia magnética nuclear es más útil que la tomografía axial computarizada en la identificación de las lesiones en región sellar y para sellar, ya que el diagnóstico es más preciso logrando una mejor evaluación de sus relaciones anatómicas

Tratamiento

El tratamiento del hipopituitarismo depende del tipo hormonal en déficit, de la severidad clínica del mismo y de las características clínicas del paciente. En pacientes etapa infantil, con retraso en el crecimiento, el tratamiento estará dirigido a sustituir la hormona en déficit para potenciar el

mismo, luego de realizar estudios de laboratorio, basales y dinámicos, para confirmar la deficiencia de la hormona del crecimiento y asegurar una buena calidad de vida. Por otra parte, en los casos con sospecha clínica de déficit de la hormona adrenocorticotropa en pacientes con tumores hipofisarios, o sometidos a cirugía o a otro tipo de estrés, la sospecha clínica se impone y el tratamiento de reemplazo con glucocorticoides debe ser inmediato, aun sin el resultado de estudios de laboratorio, para evitar crisis adrenal.

En mujeres en etapa fértil con déficit de gonadotropinas el tratamiento sustitutivo estará dirigido de acuerdo a los intereses de las pacientes, es decir, inducción de ovulación o tratamiento hormonal de reemplazo. En los hombres con hipogonadismo estará dirigido a mejorar la potencia sexual y la libido, y en ambos sexos a evitar la osteoporosis secundaria.

En pacientes con panhipopituitarismo se debe sustituir primeramente el déficit de la hormona adrenocorticotropa con la dosis de glucocorticoides correspondiente para, posteriormente, iniciar tratamiento con hormonas tiroideas. De este modo se evita crisis adrenal en pacientes con baja reserva de la hormona adrenocorticotropa. Debido al variado espectro de déficit hormonales aislados, parciales o totales el tratamiento debe ser individualizado, utilizando las dosis fisiológicas de la hormona que corresponde para evitar sobredosis.

Es importante mantener una buena relación médico-paciente y un seguimiento adecuado, lo que contribuirá a mejorar el cumplimiento de las prescripciones y la educación del paciente (tabla 43.3).

Tabla 43.3. Tratamiento del hipopituitarismo en adultos

Eje hormonal afectado	Tratamiento farmacológico
Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal ACTH; cortisol	Hidrocortisona, dosis total de 10-20 mg/día Prednisona, 7,5 mg/día. Dosis dividida matutina: 1 tableta y $^1/_2$ tableta en la tarde o 1 tableta mañana, $^1/_2$ al almuerzo, $^1/_2$ a la cena. Ajuste individualizado Dosis de estrés: se duplica o triplica la dosis oral Si hay intolerancia digestiva o cirugía o toma del sensorio: dosis de hidrocortisona 100 mg vía endovenosa c/8 horas Ajuste de dosis de acuerdo a clínica y cortisol plasmático
Hipotálamo-Hipofiso-Tiroideo TSH T4L	Levotiroxina sódica, dosis de 1,4-1,6 µg/kg = 0,075-0,15 mg/día Individualizar la dosis de acuerdo a características clínicas del paciente Ajustes de la dosis de acuerdo a valores de T4 libre, no de TSH
Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal Masculino FSH/LH Testosterona	Pacientes con déficit de GnRH Se utiliza el análogo en pulsos con bomba de infusión Enantato de testosterona Propionato de testosterona 100-300 mg vía intramuscular cada $^1/_3$ semanas Testosterona parches transdérmicos 5 mg dos veces al día Testosterona en gel al 1 % $^1/_2$ veces por día
Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal Femenino FSH/LH Estradiol	Inducción de ovulación Referir a consulta especializada Tratamiento hormonal de reemplazo en premenopaúsicas Estrógenos conjugados: dosis de 0,625-1,25 mg/día de 1-25 días junto con medroxiprogesterona 5-10 mg/día, del día 15 al 25 Tabletas anticonceptivas

Tabla 43.3. (cont.)

Eje hormonal afectado	Tratamiento farmacológico
Neurohipófisis Déficit de HAD	Desmopresina intranasal, dosis de 0,5-0,2 mL = 5-20 mg, 1 o 2 veces al día, vía oral En tableta, dosis de 0,1-0,4 mg c/8 o 12 h Vía subcutánea de 0,5 mg (2 mcg)

Leyenda: ACTH: hormona adrenocorticotropa, TSH: hormona estimulante de la tiroides, FSH: hormona foliculostimulante, LH: hormona luteinizante, GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

Hipersecreción de hormona de crecimiento en el adulto

La acromegalia es una enfermedad multisistémica causada por secreción inapropiada de hormona de crecimiento, en la gran mayoría de los casos provocada por un tumor hipofisario. Se inicia después del cierre de los cartílagos de crecimiento al finalizar la pubertad y durante la vida adulta. Cuando se desarrolla en la infancia y la adolescencia produce un cuadro de talla elevada denominado gigantismo.

Causas

El 95-98 % de los pacientes con acromegalia presentan un exceso primario de la hormona del crecimiento por un adenoma hipofisario derivado de la línea celular del factor de trascripción PIT-1, fundamentalmente de células somatotropas. La producción ectópica de la hormona del crecimiento es excepcional (tumores de islotes pancreáticos o linfomas). También es inhabitual el exceso iatrogénico de la hormona del crecimiento como consecuencia de su administración con objeto de mejorar el rendimiento físico o como tratamiento supuestamente antiedad (tabla 43.4).

Tabla 43.4. Causas de la acromegalia

Exceso de secreción de GH	Exceso de producción de GHRH Menos de 1 % de casos
- Tumores hipofisarios (99 % casos) - Adenoma productor de GH (60 % casos) - Adenoma mixto productor de GH y prolactina (20-25 % casos) - Otros: adenoma mamosomatotropo, plurihormonal; tumores extrahipofisarios (páncreas, ovarios, mama, pulmón)	- Tumor hipotalámico: • Hamartoma • Ganglioneuroma • Coristoma - Tumor extrahipotalámico - Tumor carcinoide - Tumor de islotes pancreáticos - Carcinoma medular del tiroides

Leyenda: GH: hormona del crecimiento, GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento.

Diagnóstico

Para un diagnóstico eficaz deben tenerse en cuenta los datos del cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos son de aparición insidiosa y muchas veces evolucionan durante diez años antes de la detección del cuadro clínico completo,

por lo que es necesario un alto índice de sospecha clínica ante la asociación de cambios somáticos y metabólicos.

Se considera que las manifestaciones clínicas son debidas a efectos del tumor hipofisario y a cambios debidos al efecto del exceso de la hormona del crecimiento y factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1) a nivel sistémico. Esto provoca una estimulación del crecimiento en tejidos como la piel, tejido conectivo, cartílago, huesos vísceras, otros tejidos epiteliales y alteraciones metabólicas.

Las formas clínicas son:

- Acromegalia típica.
- Gigantismo.
- Acromegalia predominio artropático.
- Acromegalia en el embarazo (tabla 43.5).

Tabla 43.5. Manifestaciones clínicas

Tipo	Manifestación
Efectos compresivos del tumor hipofisario	Cefalea Defectos campimétricos Hiperprolactinemia Hipopituitarismo (parcial o total)
Efectos sistémicos del exceso de GH/IGF-1	Crecimiento de labios, nariz región frontal, diastema, mala oclusión crecimiento lingual mandibular y prognatismo Crecimiento de partes acrales Visceromegalia Cambios en piel y tejidos blandos (hipertrofia, hiperhidrosis, papilomas y acantosis nigricans)
Cardiovasculares	Hipertensión arterial Cardiomiopatía Enfermedad coronaria Arritmias
Digestivos	Divertículos Neoplasia de colon
Metabólicos	Insulino-resistencia Tolerancia a la glucosa alterada Diabetes mellitus Hipertrigliceridemia Hipercalciuria
Respiratorios	Macroglosia Mala oclusión mandibular Obstrucción de vías aéreas superiores Apnea de sueño
Articulaciones y huesos	Engrosamiento de cartílagos articulares Artritis y dolores óseos Síndrome del túnel carpiano Osteopenia

Tabla 43.5. (cont.)

Tipo	Manifestación
Otras	Bocio Galactorrea Disminución de la libido, disfunción eréctil Amenorrea secundaria

Leyenda: GH: hormona de crecimiento, IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1.

Exámenes complementarios

Estas pruebas confirman la presunción clínica, que consiste en la evaluación de las concentraciones del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y la medición de la respuesta de la hormona de crecimiento ante el estímulo de una sobrecarga de glucosa.

Es importante señalar que las mediciones basales de la hormona del crecimiento no son de utilidad en el diagnóstico, ya que fluctúan durante el día y se modifican por múltiples factores (tabla 43.6).

Tabla 43.6. Diagnóstico de laboratorio

Pruebas basales	Resultados
Concentración de IGF-1 en plasma	Elevada (de acuerdo edad y sexo)
Concentración de IGFBP-3	Elevada
Pruebas dinámicas	
Prueba de tolerancia a la glucosa midiendo GH y glicemia PTG (sobrecarga de glucosa de 75 g) GH Glicemia Min 0 30 60 90 120	La no supresión de los valores de GH en presencia de sobrecarga de glucosa confirma hipersecreción Supresión de los valores de GH en el rango 0,3 mcg/L la descartan Valorar causas de no supresión de GH tales como malnutrición, anorexia diabetes **mellitus** descontrolada embarazo, terapia con estrógenos.

Leyenda: GH: hormona del crecimiento, IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1, PTG: prueba de tolerancia a la glucosa, IGFBP-3: concentración de esa proteína que es el principal transportador de IGF-1.

Estudios imagenológicos

La resonancia magnética nuclear con gadolinio del área hipotálamo hipofisaria contribuye visualizar y localizar lesiones tumorales mayores de 2 mm y su relación con otras estructuras. En la mayoría de los pacientes se definen lesiones mayores de 10 mm (macroadenomas). En pacientes sin lesión hipofisaria demostrable se indicara tomografía axial computarizada de tórax y abdominal para descartar origen de la hipersecreción.

La tomografía computarizada, la resonancia magnética o las radiografías del cráneo revelan el engrosamiento de la corteza, el agrandamiento de los senos frontales y el aumento de tamaño y la erosión de la silla turca. Las radiografías de las manos muestran formaciones tipo penachos en las falanges terminales y engrosamiento de los tejidos blandos (Fig. 43.1).

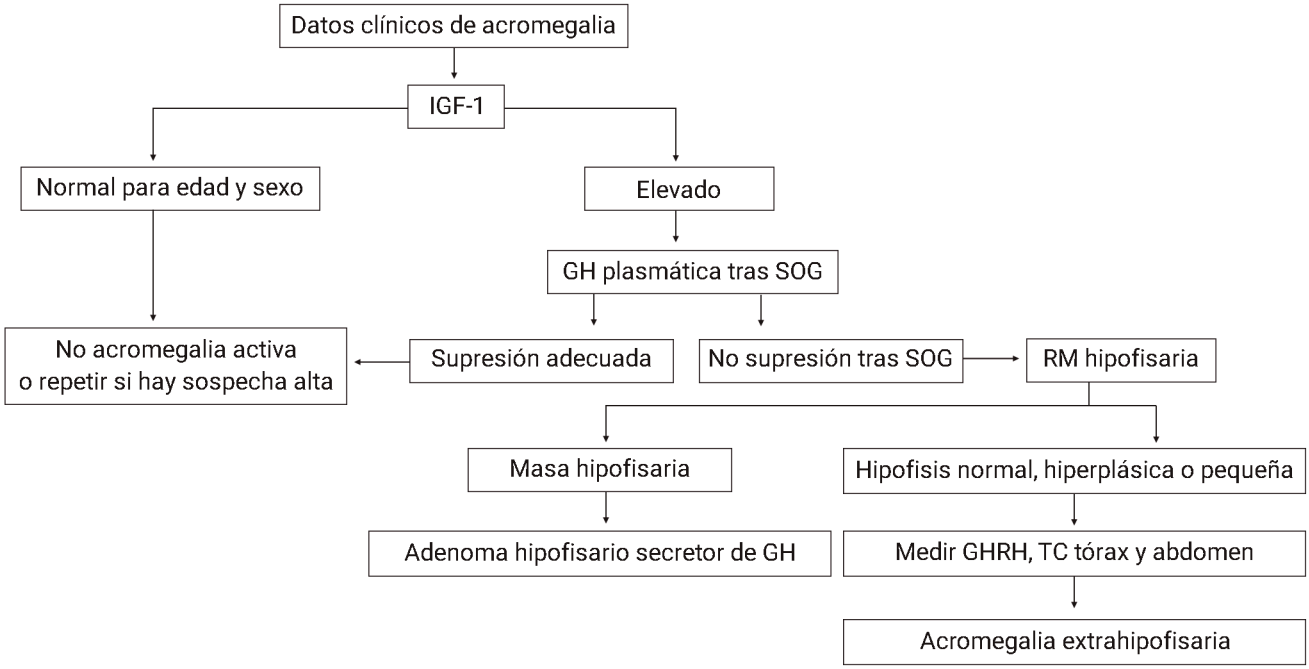

Fig. 43.1. Algoritmo de diagnóstico.

Leyenda: IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo 1, GH: hormona de crecimiento, SOG: sobrecarga oral de glucosa, RM: resonancia magnética, GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento, TC: tomografía computarizada.

Fuente: Endocrinol Nutr. (2013).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es controlar el crecimiento tumoral, así como disminuir los síntomas y signos derivados del exceso de secreción de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento insulínico tipo 1, sus efectos deletéreos sistémicos y complicaciones en caso de que estén presentes tales como hipertensión arterial, diabetes **mellitus**, miocardiopatías, déficits hormonales por hipopituitarismo, artropatías dolorosas, despistaje de neoplasias asociadas al colon, diverticulosis.

Se considera que el tratamiento adecuado en fases tempranas de la enfermedad ayuda a mitigar las manifestaciones clínicas, así como el riesgo por mortalidad cardiovascular que es elevada en estos pacientes.

Modalidades de tratamiento

Se utilizan de forma única, secuencial o combinada de acuerdo a las características de la patología y la respuesta terapéutica (tabla 43.7).

Las modalidades de tratamiento de la acromegalia son:

a. Cirugía:
   - Tratamiento de primera línea en pacientes con microadenomas y macroadenomas hipofisarios con o sin síntomas compresivos.
   - En lesiones no completamente resecables favorece la respuesta a otros tipos de tratamiento.
   - La cirugía facilita la obtención de muestras tisulares para estudios inmunohistoquímicos, ultraestructurales y moleculares.
   - Técnica transepto-esfenoidal o con neuronavegador por neurocirujanos con experiencia.

b. Tratamiento médico está indicado como:
   - Tratamiento en pacientes con alto riesgo quirúrgico o que rechazan esta opción.
   - Tratamiento suplementario poscirugía o antes de radioterapia.

- Tratamiento previo a cirugía.
- Los fármacos a utilizar son:
  - Análogos de la somatostatina: octreotide (sandostatin).
  - Lanreotide.
  - Agonistas de la dopamina: cabergolina (dostinex).
  - Antagonistas de los receptores de la hormona del crecimiento: pegvisomant (PEG).

c. Radioterapia:

- Considerada como tercera línea de tratamiento en pacientes que no son controlados por la cirugía o no responden a tratamiento farmacológico.
- Se utiliza, en algunos pacientes, como segunda línea de tratamiento.
- Tipos:
  - Radioterapia convencional.
  - Radioterapia estereotáxica.
  - Radiocirugía.
  - Radioterapia estereotáxica fraccionada.

Tabla 43.7. Criterios de control de la enfermedad postratamiento (evaluación cuatrimestral)

Acromegalia controlada	Acromegalia activa
Signos clínicos mejorando	Signos clínicos activos
GH basal menor de 2,5 µg/mL	GH basal elevada
PTG midiendo GH con valores menores de 1-0,4 ni/mL	PTG midiendo GH con valores mayores de 1-0,4 ni/mL
Valores normales de IGF-1 (de acuerdo a edad y sexo)	Valores elevados de IGF-1 (de acuerdo a edad y sexo)

Leyenda: GH: hormona del crecimiento, IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1, PTG: prueba de tolerancia a la glucosa.

Diabetes insípida

La principal acción fisiológica de la vasopresina es su función como hormona de retención hídrica. El sistema de detección central (osmostato) para el control de la liberación de vasopresina se localiza desde el punto de vista anatómico en un área pequeña del hipotálamo, justo por delante del tercer ventrículo.

El osmostato controla la liberación de vasopresina, que retiene agua y también estimula la sed para recuperar agua. La regulación osmótica de la liberación de vasopresina y la de la sed suelen estar muy relacionadas, pero pueden disociarse en condiciones patológicas.

Clasificación

La diabetes insípida se clasifica en deficiencia absoluta o parcial de la secreción de vasopresina u hormona antidiurética (HAD) de la neurohipófisis, o pobre resultado a su acción biológica en respuesta a estímulos osmóticos normales. Los tipos pueden ser:

- Hipotalámica, también denominada diabetes insípida craneal o central.
- Diabetes insípida nefrogénica, secundaria a disminución de la sensibilidad de la hormona antidiurética a nivel renal.
- Polidipsia primaria o potomania debido a la ingestión de cantidades excesivas de agua, provocando disminución de la secreción de hormona antidiurética.

Clasificación etiológica

Se clasifica en:

a. Diabetes insípida central hipotalámica o central.

Deficiencia de la hormona antidiurética:

- Familiar:
  - Hereditaria (ligada al cromosoma por dominante o recesiva).

    - Asociada a diabetes **mellitus**, atrofia óptica, sordera central, atonía uretral y vesical (síndrome de DIDMOAD).
  - Adquirida:
    - Trauma craneal.
    - Cirugía intracraneal.
    - Tumores intracraneales (craneofaringioma, germinoma, metástasis hipotalámicas).
    - Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, histiocitos, sarcoidosis).
    - Infecciones del sistema nervioso central (encefalitis, meningitis).
    - Afecciones vasculares (síndrome de Sheehan, hemorragia subaracnoidea).
    - Autoinmune.
    - Posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica.
    - Idiopática.

b. Diabetes insípida nefrogénica. Resistencia a la hormona antidiurética:
  - Familiar:
    - Hereditaria (ligada al sexo, recesiva o dominante).
  - Adquirida:
    - Enfermedad metabólica (hipercalciuria, hipopotasemia).
    - Fármacos (carbonato de litio, demeclociclina, metoxiflurano).
    - Anemia de células falciformes.
    - Pielonefritis.
    - Posobstructiva.
    - Sarcoidosis.
    - Enfermedad renal poliquística.

c. Polidipsia primaria (potomanía):
  - Idiopática.
  - Asociada a psicosis.
  - Sarcoidosis.

Diagnóstico

El diagnóstico se realizará teniendo en consideración el cuadro clínico y los complementarios indicados. La sospecha clínica se fundamenta en los siguientes hallazgos:

- Diuresis elevada: >3000 mL/24 h o >40-50 mL/kg de peso o un volumen >200-300 mL/h durante 2-3 h consecutivas.
- Osmolalidad urinaria <100 mOsm/kg o una densidad específica <1005.
- Natremia normal o aumentada.
- Osmolalidad sérica normal o aumentada.

En pacientes ingresados en salas abiertas para estudio de síndrome poliúrico polidípsico, los siguientes estudios adicionales confirmarán el diagnóstico:

- Prueba de la sed o supresión de líquidos: puede ser útil para diferenciar la polidipsia psicógena o potomania de la diabetes insípida.
- Prueba de carbamazepina: útil para el diagnóstico del déficit parcial de hormona antidiurética.
- Prueba de vasopresina: permite establecer el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida vasopresina sensible y las formas nefrogénicas (vasopresina resistente).
- Determinación de hormona antidiurética (ADH) por radioinmunoensayo (RIA): útil en el diagnóstico diferencial entre la diabetes insípida de la nefrogénica.
- Radiografía simple de cráneo, o selectiva de silla turca, y el estudio con tomografía computarizada, o resonancia magnética nuclear de cráneo, determinarán la presencia o no de tumor hipofisario.

En pacientes con toma de la conciencia debido a trauma craneal o en posoperatorio el diagnóstico se confirma cuando los complementarios muestran la presencia de poliuria hipotónica, osmolalidad <100 mOsm/kg o densidad <1005 o inapropiadamente baja en relación con la plasmática. La hiperosmolalidad plasmática y la hipernatremia apoyan el diagnóstico.

Una vez confirmada la diabetes insípida en estos pacientes se debe realizar lo siguiente:

- Balance hidromineral diario.
- Ionograma sérico c/12 h.
- Osmolalidad urinaria diario.

Cuadro clínico

En pacientes consientes se manifiesta como un síndrome poliúrico de polidipsia con baja densidad urinaria, con diuresis de más de 4 L/24 h y polidipsia que protege al paciente del desarrollo de desequilibrio hidromineral.

Cuando la enfermedad tiene un tiempo de evolución prolongado, sin tratamiento sustitutivo específico, puede presentarse además dilatación vesical, ureteral e hidronefrosis debido a la excesiva cantidad de agua excretada.

En enfermos con ingesta insuficiente de líquidos, por ejemplo en aquellos con trastornos de la conciencia por posoperatorio o trauma craneal o con un acceso limitado de aporte hídrico, puede desarrollarse una deshidratación hipertónica.

Pueden coexistir síntomas relacionados con hipopituitarismo en pacientes con afecciones tumorales de la región hipotálamo hipofisaria.

Formas clínicas de presentación en situaciones especiales

Las formas clínicas poscirugía intracraneal (hipofisaria) pueden ser:

- Diabetes insípida transitoria: suele aparecer a las 24-48 h de la cirugía y resolverse durante los 10 días siguientes. Se produce por disfunción transitoria de las neuronas productoras de la hormona antidiurética, como consecuencia de la manipulación quirúrgica o por reducción del aporte sanguíneo al tallo y la hipófisis posterior.
- Diabetes insípida permanente: se produce cuando más del 80-90 % de las neuronas hipotalámicas productoras de hormonas antidiuréticas degeneran.
- Patrón trifásico: relativamente infrecuente, se caracteriza por tres fases consecutivas: la primera con diabetes insípida de 5-7 días de duración, seguida de una segunda fase de duración variable (2-14 días) de antidiuresis inapropiada (SIADH), con tendencia a la hiponatremia y la hipoosmolalidad. La tercera fase consiste en la reaparición de la diabetes insípida que con frecuencia es permanente.
- Patrón bifásico: la aparición exclusiva de las 2 primeras fases es más frecuente que el patrón trifásico.
- Secreción inadecuada de la hormona antidiurética aislada sin que se preceda o continúe de diabetes insípida.
- Diabetes insípida con adipsia/hipodipsia: puede aparecer cuando la cirugía hipofisaria (debida a craneofaringeomas) daña los osmoreceptores que regulan la sed y la secreción de hormona antidiurética. Difícil manejo posoperatorio, los pacientes pasan de situaciones de hipernatremia a hiponatremia por sobrecarga de líquidos por tratamiento. Requiere dosis fijas de hormona antidiurética e hidratación controlada, así como monitoreo hidromineral continuado. Pueden asociarse síntomas de daño hipotalámico que empeoran el pronóstico, así como flebotrombosis por hipernatremia crónica

Diagnóstico diferencial

Se caracteriza por:

- Las poliurias osmóticas, ocasionadas por excreción de solutos en cantidades mayores de lo normal, se caracterizan por osmolalidad urinaria >300 mOsmol/kg y densidad urinaria >1015 (sodio, calcio, bicarbonato, glucosa, urea y manitol).
- Excreción en posoperatorio de excesiva cantidad de líquidos endovenosos suministrados en el perioperatorio. En estos casos la natremia es normal o baja y no hay manifestaciones de polidipsia.

Tratamiento

Al tratarse de una urgencia médica, el tratamiento no se debe demorar en espera de los resultados hormonales confirmativos (tabla 43.8).

Tabla 43.8. Tratamiento general

Fármaco a utilizar/dosis	Defecto total de HAD	Defecto parcial de HAD	Déficit de HAD en pacientes con TC	Déficit de HAD en pacientes posoperatorio	DI nefrogénica
Desmopresina (DDAVP) en gotas nasales. Dosis de 0,1 mg/mL / 20-40 µg, 1-2 veces al día. Equivale a 0,1 mL = 10 µg = 2 gotas. Ajustar dosis matinal y nocturna de acuerdo a la ingestión de líquidos	xxx				
Desmopresina parenteral, vía subcutánea o intramuscular de dosis 1-4 mcg, 1-2 veces al día. Ajustar dosis según volumen urinario y natremia	xxx		xxxx	xxxx	
Desmopresina oral liofilizado (minurin flas), dosis de 60 mcg, 1-3 veces al día. Desmopresina oral, comprimidos de 0,1-0,2 mg/0,1 mg, 3 veces al día. Ajustar dosis según respuesta	xxx	xx			
Tanato de vasopresina (PITRESIN). Solución oleosa, por vía intramuscular de 5 unidades, 2-3 veces por semana. Poco utilizado actualmente por efectos vasoconstrictores severos si hay sobredosis. Acción prologada de 12-36 h. Ajustar dosis según respuesta diurética	x		xx	xx	
Carbamazepina, tableta de 200mg/dosis inicio. Ajustar dosis según respuesta diurética y efectos secundarios. Dosis total de 1200 mg diarios, dosis divididas		xxx			

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 43.8. (cont.)

Fármaco a utilizar/dosis	Defecto total de HAD	Defecto parcial de HAD	Déficit de HAD en pacientes con TC	Déficit de HAD en pacientes posoperatorio	DI nefrogénica
Clofibrato, tableta de 400 mg/1-2 g/día. Ajustar dosis según respuesta		xxx			
Tiazidas, dosis de 50-100 mg/día. Ajustar dosis según respuesta de AINE. Ajustar de dosis de acuerdo con respuesta al tratamiento y tolerancia de los fármacos		x			xxxx

Leyenda: HAD: hormona antidiurética, TC: tomografía computarizada, DI: diabetes insípida, AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Bibliografía

Caputo, M., Mele, C., Prodam, F., Marzullo, P., Aimaretti, G. (2019). Clinical picture and the treatment of TBI-induced hypopituitarism. Pituitary, 22(3), 261-269. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929220/

Casanueva Freijo, F., Bernabeu Moroni, F., Schwarzstein, D. (2020). Enfermedades del hipotálamo y de la adenohipófisis. Rozman, C., Cardellach López, F., Farreras Rozman. (Eds.). Medicina Interna. 19a ed. Barcelona: Elsevier.

Molitch, M. E. (2017). Adenohipófisis. Goldman, L., Schafer, A. I. (Eds.). Cecil Textbook of Medicine. 25ª ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, pp. 1479-94.

Vilar, L., Vilar, C. F., Lyra, R., Lyra, R., Naves, L. A. (2017). Acromegaly: Clinical features and diagnosis. Pituitary, 20(1), 22-32. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812777/

Villabona Artero, C. (2020). Enfermedades de la neurohipófisis. Rozman, C, Cardellach López, F. (Eds.) Farreras Rozman. Medicina Interna. 19a ed. Barcelona: Elsevier, pp.1953-58. I

Yamamoto, M., Iguchi, G., Bando, H., Kanie, K., Hidaka Takeno, R., Fukuoka, H., **et al.** (2020). Autoimmune pituitary disease: New concepts with clinical implications. Endocrine Reviews, 41(2), bnz003 Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31513261/

Yelioso, O., Gangat, M. (2019). Diagnosis and management of hypopituitarism. Current Opinion in Pediatrics, 31(4), 531-536. Recuperado de: https://sci-hub.se/10.1097/MOP.0000000000000779

Zahr, R., Fleseriu, M. (2018). Updates in diagnosis and treatment of acromegaly. European Endocrinol, 14(2), 57-61. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182922/

Capítulo 44

Dislipidemias

Beatriz Irene Stusser Iglesias

Las dislipidemias son alteraciones del metabolismo lipídico que ocurren con concentraciones alteradas de lípidos, tanto por defecto como por exceso. Estas alteraciones están fuertemente asociadas a procesos ateroescleróticos y se ha demostrado que el control de las mismas consigue disminuir la incidencia de eventos isquémicos.

Clasificación

Las dislipidemias se pueden clasificar de acuerdo con:

- Fenotipo.
- Etiología (primaria y secundaria).
- Según el tipo de lípidos alterados.

Clasificación fenotípica

La clasificación fenotípica está basada en los patrones de lipoproteínas asociados con altas concentraciones de colesterol, de triglicérido o de ambos. Esta clasificación no aporta datos acerca de la posible etiología de las alteraciones y no establece separación entre trastornos primarios y secundarios (tabla 44.1).

Tabla 44.1. Clasificación fenotípica de Fredrickson

Fenotipo	Lipoproteína elevada	Elevación lípidos	Aterogenicidad	Frecuencia (%)
I	Quilomicrones	Triglicéridos	Ninguna	<1
IIa	C-LDL	Colesterol	+ + +	10
IIb	C-LDL y C-VLDL	Colesterol y triglicéridos	+ + +	40
III	C-IDL y quilomicrones	Triglicéridos y colesterol	+ + +	<1
IV	C-VLDL	Triglicéridos	+	45
V	C-VLDL y quilomicrones	Triglicéridos y colesterol	+	5

Leyenda: C-LDL: colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad, C-VLDL: colesterol asociado a lipoproteína de muy baja densidad, C-IDL: colesterol asociado a lipoproteína de densidad intermedia.

Clasificación etiológica

Las dislipidemias primarias se ven en familias con antecedentes de trastornos lipídicos desde la infancia, con enfermedad cardiovascular precoz, muerte súbita y marcadores de ateroesclerosis temprana. La mayoría son de causa genética y afectan de un 5-10 % de la población general. Un número importante de ellas son de origen poligénico; es decir, su aparición se debe a variantes genéticas y las diferencias individuales se deben a factores dietéticos, medioambientales o médicos que marcarían la diferencia en la expresión de la dislipidemias a igualdad en la susceptibilidad genética. Sin embargo, existen también dislipidemias

causadas por trastornos en un solo gen (monogénicas) y que exhiben un patrón de herencia mendeliana.

Las primarias monogénicas suelen cursar con concentraciones extremas de colesterol y triglicéridos, se asocian a historia familiar de ateroesclerosis precoz, enfermedad cardiovascular y cursan con síntomas y signos característicos como xantomas eruptivos, xantelasmas y arco corneal en menores de 40 años.

Las dislipidemias poligénicas son las más habituales y se deben a diferentes variantes genéticas (polimorfismos de nucleótido único, fundamentalmente) (tabla 44.2).

Tabla 44.2. Dislipidemias primarias

Dislipidemias primarias	Gen/genes	Fenotipo
Monogénicas		
Hipercolesterolemias		
Hipercolesterolemia familiar	LDLR	HC (IIa)
Apo B-100 defectuosa familiar	APOB	
Hipercolesterolemia asociada a la enzima PCSK9	PCSK9	
Hipercolesterolemia autosómica recesiva	LDLRAP1	
Hiperlipoproteinemia (A)	LPA	
Hipercolesterolemia asociada a sistosterolemia	ABCG5 y ABCG8	
Deficiencia de colestrol-7-alfa-hidroxilasa	CYP7A1	
Hiperalfalipoproteinemia-déficit CEPT	CEPT	
Hiperlipemias mixtas		
Disbetalipoproteinemia familiar	APOE	HC, HTG (IIa, IIb IV)
Deficiencia de lipasa ácida lisosomal A	LIPA	HC, HTG
Hipertrigliceridemia familiar		
Déficit familiar de lipoproteín-lipasa	LPL	HTG, QM
Déficit de ApoC-II, de ApoA-V, de GPIHBP1, de LMF1	APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1	

Las dislipidemias secundarias son las más frecuentes, se deben a factores ambientales o malos hábitos dietéticos o también la presencia de otra enfermedad (Tabla 44.3). Su diagnóstico es fundamental, ya que constituye un elevado riesgo cardiovascular y de enfermedad endocrina.

Tabla 44.3. Dislipidemias secundarias

Dislipidemias secundarias	Factores/enfermedades		
Síndrome nefrótico	Disgammaglobulinemias	Obesidad	Diabetes mellitus
Trasplante renal	Hipotiroidismo	Alcoholismo	Tabaquismo
Gammapatías	Diabetes mellitus	Hepatitis aguda	
Colestasis	Obesidad	Insuficiencias renal crónica	

Tabla 44.3. (cont.)

Dislipidemias secundarias	Factores/enfermedades	
Porfiria aguda intermitente	Gammapatías	Trasplante renal
Anorexia nerviosa		Síndrome de Cushing
		Lupus eritamotoso
		Pancreatitis

Dislipidemias secundarias	Factores/enfermedades
Síndrome nefrótico	Disgammaglobulinemias, obesidad, diabetes **mellitus**, hipotiroidismo, alcoholismo, tabaquismo, hepatitis aguda, insuficiencias renal crónica, gammapatías, trasplante renal, síndrome de Cushing, lupus eritamotoso, pancreatitis
Trasplante renal	
Gammapatías	
Colestasis	
Porfiria aguda intermitente	
Anorexia nerviosa	

Para el tratamiento de dislipidemias secundarias se pueden utilizar fármacos de progestágenos, glucocorticoides, β bloqueadores, ciclosporinas, anticonceptivos orales, tiazidas, fenitoína, corticoides, inhibidores de proteasas, andrógenos, isotretinoína y amiodarona.

Clasificación según el tipo de lípidos alterados

Se puede clasificar como:

- Hipercolesterolemia aislado.
- Hipertrigliceridemia aislada.
- Dislipidemias mixta.
- Colesterol asociado con lipoproteína de alta densidad bajo.

Las dislipidemias secundarias varían en dependencia de la causa:

- Diabetes **mellitus**: la hiperlipidemia en asociación con la resistencia a la insulina es común en pacientes con diabetes tipo 2. Estas están asociadas a hipertrigliceridemia, incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las anormalidades en las lipoproteinemias se relacionan con la severidad de la resistencia a la insulina.
- Enfermedad hepática colestásica: en la colangitis biliar primaria hay hipercolesterolemia, aparecen xantomas en palmas y extremidades.
- Síndrome nefrótico: ocurre aumento de las lipoproteínas de baja densidad colesterol y caída de la presión oncótica de las proteínas.
- Enfermedad renal crónica: asociada a elevaciones de la lipoproteína de baja densidad y triglicéridos, así como bajos valores de lipoproteínas de alta densidad.
- Hipotiroidismo: muchos pacientes hipotiroideos tienen elevados colesterol, triglicéridos y bajas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad. Por su parte otros tienen aumento de los triglicéridos, de apolipoproteina A1 y apolipoproteina B. Esta situación constituye un marcador de ateroesclerosis temprana. En algunos pacientes al comenzar tratamiento con levotiroxina se normaliza el perfil lipídico, sin embargo, en otros se mantiene inamovible.
- Hipertiroidismo: por el aumento del catabolismo los pacientes cursan con colesterol bajo, así como cifras de cortisol en el rango inferior de la normalidad.
- Obesidad: está asociada a cambios importantes en el metabolismo lipídico. Tiene valores

elevados de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteína de muy baja densidad. Al mismo tiempo existe una reducción de las lipoproteínas de alta densidad casi un 5 %. Esto, conjuntamente con otros criterios, constituye el síndrome metabólico.
- Hábito de fumar: el consumo de cigarro produce disminución de las lipoproteínas de alta densidad colesterol e induce resistencia a la insulina. El cigarro impide la función de las lipoproteínas de alta densidad, reduciendo su capacidad antioxidante y antinflamatoria, así como el normal metabolismo del colesterol.
- Consumo de alcohol: el consumo diario de alcohol aumenta los valores de triglicéridos. Recientemente se ha comprobado que solo pequeñas cantidades de vino tinto tienen efecto beneficioso en el perfil lipídico.
- Tratamiento en el sida: los antirretrovirales utilizados en el tratamiento del VIH, en particular los inhibidores de proteasas, se asocian a anomalías en el metabolismo glúcido, lipídico y producen lipodistrofia.
- Síndrome de ovarios poliquísticos: en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) ocurre modificación de la lipasa hepática, disminución de la adiponectina, por lo tanto, tienen mayor riesgo de tener aumento de triglicéridos, disminución de lipoproteínas de alta densidad y aumento de lipoproteínas, pequeñas y densas, de baja densidad. Se recomienda perfil lipídico cada 2 años y más si tiene otro elemento de síndrome metabólico, como resistencia a la insulina.

Hipogonadismo masculino

El déficit de testosterona disminuye el metabolismo basal, aumenta adiposidad abdominal incrementando leptina, citoquinas inflamatorias y el colesterol. Todo esto produce resistencia a la insulina y aumento de los lípidos.

Diagnóstico

Con frecuencia se está frente a una patología que no da síntomas, con excepción de las formas severas. Por tal motivo el diagnóstico se hace de manera casual, durante exámenes de rutinas o en presencia de una complicación clínica usualmente de aterosclerosis; por ejemplo, infarto agudo de miocardio (IMA) y enfermedad cerebrovascular (ECV). También se puede ver en el curso de enfermedades crónicas.

Se recomienda realizar perfil lipídico a todo adulto mayor de 30 años, al menos una vez cada 5 años. La evaluación de las dislipidemias requiere la realización de un perfil lipídico que incluye:
- Aspecto del suero.
- Colesterol total (CT).
- Triglicéridos (TG).
- Colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad (C-HDL).
- Colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (C-LDL): fórmula de Friedewald (C-LDL = CT - C-HDL - TG/5, si los niveles de triglicéridos <400 mg/dL). Se utiliza para el cálculo del colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad, cuando no tenga posibilidad de medirlo directamente.
- Fórmula de colesterol no asociado a lipoproteína de alta densidad (C-NO-HDL) = CT - C-HDL.
- Índice del colesterol total/colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad (CT/C-HDL).
- Índice del colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad/colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad (C-LDL/C-HDL).
- Siempre debemos buscar una causa secundaria por la frecuencia de la misma. Se debe evaluar también la hormona estimulante de la tiroides, glucemia, ácido úrico, creatinina y doppler carotideo.

Para el diagnóstico de certeza se requieren al menos dos perfiles lipídicos alterados con un intervalo de 2-3 semanas.

El concepto de normalidad en lípidos está relacionado con el riesgo cardiovascular global (RGC) del individuo, por lo que se prefiere el término de valores deseables de lípidos que se traduce en metas de manejo, refiriéndose a dislipidemias, si esos valores están por fuera de las metas para cada paciente según categoría de riesgo (tabla 44.4).

Tabla 44.4. Valores deseables de los componentes del perfil lipídico

Componentes del perfil lipídico mg/dL (mmol/L)	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
C-LDL	<100 (2,6)	<130 (3,4)	<160 (4,1)
C-HDL	>40 (1)	>40 (1)	>40 (1)
C-NO HDL	<130 (3,4)	<160 (4,1)	<190 (4,9)
Triglicérido*	<150 (1,7)	<200 (2,3)	<200 (2,3)
Colesterol**	<180 (4,7)	<200 (5,2)	<200 (5,2)

Para llevar mg/dL a mmol/L:
- Triglicérido* dividido entre 88,5.
- Colesterol** dividido entre 38,7.

Leyenda: C-LDL: colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad, C-HDL: colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad, C-NO HDL: colesterol no asociado a lipoproteína de alta densidad.

Las condiciones que afectan la concentración de los lípidos son:
- Falta de ayuno.
- Ejercicio.
- Embarazo y lactancia.
- Ingesta de alcohol.
- Tratamiento farmacológico.

El paciente debe estar con un peso estable y una dieta habitual 2 semanas antes de la prueba. Si ocurre enfermedad aguda debe esperar 3 semanas para evaluar.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son:
- Disminuir la progresión de la enfermedad coronaria arterial por angiografía.
- Disminuir eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, angina.
- Disminuir al máximo todas las causas de mortalidad. Se busca reducir la mortalidad en un 50 %.

Tratamiento no farmacológico

Los cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV) son el primer paso en el tratamiento de las dislipidemias, los cuales pueden resultar suficientes en el 90 % de los pacientes tratados. Incluye los aspectos siguientes:

- Modificaciones de la dieta: cualquier recomendación dietética se debe individualizar e ir precedida de una valoración del estado nutricional del paciente y mantenerse por un periodo no menor de 12 semanas para evaluar la respuesta. Con esta se puede lograr una reducción entre el 5-10 % en la colesterolemia y hasta un 50 % para la hipertrigliceridemia.
- Reducción paulatina de peso en personas que lo requieran (ejercicios): el programa de ejercicios se debe individualizar teniendo en cuenta las condiciones físicas y el estado cardiovascular; la meta inicial es la reducción de un 10 % del peso corporal. El objetivo es alcanzar un índice de masa corporal menor que 25 kg/m^2.
- Proscribir el hábito de fumar.
- Manejo nutricional:
  - Calorías totales (importante reducir el aporte energético).
  - Grasa total (reducir el 30 %).
  - Hidrato de carbono (55-60 % del valor calórico total).
  - Sustituir por proteínas de origen vegetal.
  - Fibras (provoca sensación de saciedad y aumenta el tiempo de vaciamiento gástrico).
  - Incluir frutas y vegetales frescos.
  - Alcohol (solo 30-60 mL).
- Recomendaciones en el orden práctico:

- Sustituir manteca por aceite vegetal y mantequilla por margarina.
- Evitar alimentos fritos; se debe preferir asar, hervir y cocinar al vapor. Utilizar leche descremada.
- Quesos desgrasados.
- Seleccionar carnes magras como pescado, consumir 2 veces por semana. Eliminar la piel del pollo y la grasa de la carne.
- Disminuir el consumo de vísceras y embutidos, así como alimentos enlatados y procesados. Botar el agua de los mismos.
- Disminuir azúcar y mieles.
- Se pueden consumir 2 yemas de huevos semanales y las claras que se deseen.
- Comer frijoles, garbanzos y lentejas, pues son fuentes de proteínas en cantidades moderadas.
- Reducir el consumo de sal de la dieta, retirar los saleros de la mesa a la hora de comer.

Tratamiento farmacológico

La farmacoterapia es un complemento y no un sustituto de los cambios terapéuticos en el estilo de vida. Las guías actuales de tratamiento farmacológico de las dislipidemias se centran en la reducción del riesgo cardiovascular, abandonando las metas de valores del colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (que con anterioridad eran recomendables como blanco terapéutico). Para ello recomiendan el uso de estatinas como tratamiento de primera línea, tanto en prevención primaria como secundaria, proponiéndose que la elección de la dosis de tratamiento con esta droga se realiza en función de la población objeto:

- Dosis alta de estatinas:
  - Personas con historia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
  - Personas con diabetes **mellitus** con edad mayor de 40 años, que tengan un factor de riesgo cardiovascular asociado y el colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad >70 mg/dL.
  - Personas con el colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad >190 mg/dL.
  - Personas con riesgo cardiovascular global >10 %.
- Dosis intermedia de estatinas: pacientes que no clasifican en el grupo anterior y tienen:
  - Historia de eventos ateroscleróticos cardiovasculares o cerebrovasculares tempranos en familiares de primer grado.
  - Niveles del colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad >160 mg/dL.
  - Pacientes con riesgo cardiovascular global calculado entre 5-7 % (tabla 44.5).

Tabla 44.5. Resumen del tratamiento farmacológico de las dislipidemias

Drogas	Dosis y uso	Efectos e interacciones
	Estatinas	
Atorvastatina	10-80 mg, comenzar con 20 mg en comida nocturna	Cefalea, náuseas, insomnio, aumento de enzimas hepáticas, rabdomiolisis, dolores musculares e insuficiencia renal aguda
Fluvastatina	20-80 mg o si se toma más de 40 mg dividir en 2 dosis mañana y noche	Los mismos efectos de atorvastatina y potencia, efecto de guarfarina. Puede haber efecto en metabolismo de digoxina
Lovastatina	20-80 mg nocturna con la comida	Ídem
Simvastatin	5-40 mg/día	Ídem
Pitavastatin	1-4 mg/día	Ídem

Tabla 44.5. (cont.)

Drogas	Dosis y uso	Efectos e interacciones
Pravastatin	10-80 mg/día	Ídem
Rosuvastatin	5-40 mg/día	Ídem
PCSK9 inhibidores		
Alirocumab	75-150 mg c/2 semanas	
Evelocumab	140 mg c/2 semanas o 420 mg mensual	
Ácido fibrico y derivados		
Fenofibrato	Nanocristal 145 mg/día, micronizado 160-200 mg/día	Mialgias, rash, náuseas. No utilizar en enfermedades renales crónicas
Genfibrosilo	600 mg 2 veces al día	Potencia acción de la warfarina y disminuye acción de secuestradores de ácidos biliares.
Ácido nicotínico	1-6 g diarios. Comenzar con 100 mg 3 veces al día. A las 6 semanas hacer bioquímica y subir dosis	Flushing, cefalea, prurito, hiperpigmentacion, piel seca, náuseas
Secuestradores de ácidos biliares		
Cholestipomine	4-24 mg/día, 30 min luego de comida	Náuseas, vómitos y constipación
Colestipol	5-30 mg/día	Disminuye absorción de amiodarona, digoxina y warfarina
Colesserdom	3,75 mg/día	
Inhibidores de la absorción del colesterol		
Ezetimibe	10 mg/día	Aumenta transaminasas al combinar con estatinas
Neomycen	1 g 2 veces al día	Ototóxico y nefrotóxico
Probucol	500 mg 2 veces al día	Eosinofilia, prolongación del QT, edema angioneurótico

Se debe realizar mediciones de transaminasa glutámico pirúvica (TGP), creatinfosfoquinasa (CPK) y ácido úrico antes del tratamiento y periódicamente, sobre todo antes de combinar fármacos e incrementar dosis.

En caso de síntomas musculares durante el tratamiento con estatinas se debe:

- Si la creatinfosfoquinasa es menor que 4 descontinuar tratamiento durante 2-4 semanas. Si después de este periodo persisten los síntomas, reanudar tratamiento con estatinas y buscar otra causa de mialgias.
- Si los síntomas han remitido iniciar tratamiento con otra estatina a dosis normal, si reaparecen mialgias utilizar dosis más bajas o dar el medicamento c/2 días o 2 v/semana.
- Si la actividad de creatinfosfoquinasa es mayor o igual que 4 interrumpir el tratamiento durante 6 semanas hasta que se normalicen los valores. Después utilizar otra estatinas a dosis bajas.

Condiciones especiales

Se puede recomendar el uso de las estatinas en estos pacientes:

- En personas de edad avanzada y con enfermedad cerebrovascular aterotrombótica administrar estatinas a la misma dosis que los jóvenes.
- En personas entre 66-75 años administrar estatinas como prevención primaria y según riesgo estimado.
- A personas mayores de 75 años se debe considerar prevención primaria sino tiene riesgo cardiometabólico muy alto. En caso de presentar enfermedad renal crónica o interacción medicamentosa se debe comenzar con dosis más bajas.
- En diabéticos con riesgo alto o muy alto administrar estatinas; si no cumple objetivos de tratamiento, combinar con ezetimibe.
- No se recomienda utilizar estatinas a mujeres diabéticas en edad reproductiva, que deseen quedar embarazadas o no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
- En diabéticos tipo 1 y tipo 2 con daño a órganos dianas y niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) mayor que 2,5 mmol/L puede considerarse el uso de estatinas.
- Los pacientes con enfermedad renal crónica que no se dialisan administrar estatinas en monoterapia, si el filtrado glomerular es menor que 60 mL/min/1,73 m.

En pacientes con contraindicaciones o intolerancia a estatinas se puede valorar el uso de otras opciones terapéuticas como:

- Terapia de reemplazo hormonal.
- Técnicas de eliminación extracorpórea de colesterol.
- Suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3, como el ácido eicosapentaenoico (EPA, siglas en inglés).
- Terapia génica.
- Modalidad quirúrgica: la derivación (bypass) parcial ileal y la portocava, como tratamiento alternativo de algunas dislipidemias severas y refractarias.

Bibliografía

Alvirde García, U. (2016). Dislipidemias e hipertensión arterial. Gaceta Médica de México, 152 (Supl.1), 56-62. Recuperado de: https://sci-hub.se/10.1097/MOP.0000000000000779

Casulaa, M., Olmastronia, E., Pirilloc, A., Catapanob, A. L., Arcae, M., Avernaf, M., et al. (2018). Evaluation of the performance of Dutch Lipid Clinic Network score in an Italian FH population: The LIPIGEN study. Atherosclerosis, 277, 413-418. Recuperado de: https://air.unimi.it/handle/2434/611374

López Jaramillo, P., Calderón, C., Castillo, J., Dario Escobar, I., Melgarejo, E., Parra, G. A. (2017). Prediabetes in Colombia: Expert Consensus. Colombia Médica (Cali), 48(4),191-203. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v48n4/es_1657-9534-cm-48-04-00191.pdf

Milke García, M. P. (2016). Adulto. Gaceta Médica de México, 152(Supl.1),35-9. Recuperado de: https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/s1/GMM_152_2016_S1_035-039.pdf

Oliosa, P. R., Zaniqueli, D. D. A., Barbosa, M. C. R., Mill, J. G. (2019). Relationship between body composition and dyslipidemia in children and adolescentes. Ciencia & Saude Coletiva, 24(10), 3743-3752. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577005/

Tamayo Ojedaa, C., Parellada Esquius, N., Salvador González, B. D., Oriol Toróne, P. A., Rodríguez Garridof, M. D., Muñoz Segurag, D. (2017). Seguimiento de las recomendaciones en prevención secundaria cerebrovascular en atención primaria. Atención Primaria, 49(6), 351-358. Recuperado de: https://medes.com/publication/122079

Teixeira de Macedol, L. E., Faerstein, E. (2017). Cholesterol and prevention of atherosclerotic events: limits of a new frontier. Revista Saude Pública, 51(0), 2. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099551/

Capítulo 45

Síndrome metabólico

Beatriz Irene Stusser Iglesias / Bárbara Calderin Sharp

El síndrome metabólico (SM) se ha ido desarrollando con relación a los estudios de los años 80. Ahora se ha reorganizado en una combinación de obesidad abdominal, anomalías en el metabolismo de la glucosa, hipertensión, dislipidemias, que se acompañan de estado protombótico y proinflamatorio como la diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

El síndrome metabólico es el resultado de la influencia de factores genéticos, medioambientales, así como malos hábitos dietéticos e inactividad física. Es posible que un número de genes candidato influya en el metabolismo de la glucosa, lo cual aumenta la susceptibilidad a este síndrome.

Los componentes nutricionales que tiene la patogenia de la enfermedad controlan la expresión de algunos genes por modulación epigenética.

Epidemiología

En el mundo, la prevalencia del síndrome va en aumento al parecer debido al incremento de la obesidad y la adopción de estilos de vida sedentarios. Igualmente, esta varía según la edad, el sexo, el color de la piel, la condición socioeconómica, la población estudiada y los criterios empleados para su diagnóstico.

Numerosos factores se han asociado con un incremento en la aparición del síndrome metabólico, entre estos:

- Historia familiar.
- Obesidad, fundamentalmente abdominal.
- Tabaquismo.
- Consumo diario de alcohol.
- Trastornos del metabolismo de la glucosa e ingestión excesiva de bebidas azucaradas.
- Diabetes gestacional, parto pretérmino.
- Inactividad física.
- Capacidad cardiorrespiratoria baja.
- Hipertensión arterial.
- Dislipidemias.

Fisiopatología

La hipótesis más aceptada es que la obesidad y la resistencia a la insulina son factores fundamentales en su etiología. El hiperinsulinismo producto de la sobrenutrición y la resistencia insulínica en etapas temprana de la vida son factores para la progresión a la diabetes tipo 2; también los pacientes con síndromes metabólicos comunes con consumo de alto contenido energético, vida sedentaria, estrés y condiciones socioeconómicas obesogénicas. Está presente, además, la resistencia a la leptina, la desregulación del sistema hipotálamo hipófisis adrenal y el sistema nervioso autónomo, así como el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y los estados de hipercuagubilidad.

Componentes del síndrome metabólico

Estos son:

- Obesidad: se origina por balance energético positivo. La hipertrofia adiposítica ocasiona adipocitos disfuncionales y macrófagos. Esto aumenta la adipoquinas proinflamatorias que incluye factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-6 (IL-6), inhibidor del activador del plasminógeno y ácidos grasos libres. De esta

manera se produce una inflamación subclínica que se propaga a todo el organismo.
- Dislipidemias: se caracteriza por aumento de triglicéridos, ácidos grasos libres, disminución de la lipoproteína C-HDL y aumento de la lipoproteína de baja densidad (LDL) pequeñas y densas.
- Hipertensión arterial: la hiperglucemia e hiperinsulinemia activan el sistema renina aldosterona provocando HTA. La resistencia insulínica incrementa reabsorción de sodio y la actividad simpática, entre ambos se eleva la tensión arterial.
- Resistencia a la insulina: causa lipotoxicidad dentro de la célula que puede llegar hasta la apoptosis. Ocurre estrés celular con disfunción mitocondrial.

Diagnóstico

No existe un consenso para la definición del síndrome metabólico, varios criterios diagnósticos han sido propuestos, lo cuales se diferencian en cuanto a los componentes que incluye, la contribución de cada uno de estos, los métodos para definirlo y los puntos de cortes para identificar los pacientes con riesgo. Sin embargo, en la práctica médica asistencial se ha extendido el uso de los criterios del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y el Panel III de tratamiento del Adulto (NCEP-ATP III), el cual lo define por la presencia de, al menos, tres de los cinco componentes siguientes:
- Obesidad central: circunferencia de la cintura >102 cm en hombre y >88 cm en mujeres. Hay sugerencias en cuanto a que en poblaciones latinoamericanas la circunferencia abdominal a considerar sea >90 cm en hombres y 80 cm para mujeres.
- Concentraciones elevadas de triglicéridos ≥150 mg/dL (≥1,70 mmol/L), o que el paciente esté recibiendo tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia.
- Niveles de colesterol de alta densidad (C-HDL) ≤40 mg/dL (<1,04 mmol/L) para los hombres y ≤50 mg/dL (<1,29 mmol/L) para las mujeres, o que esté recibiendo tratamiento farmacológico para el hipercolesterolemia.
- Tensión arterial elevada ≥130/85 mm Hg, o fármacos específicos.
- Niveles de glucosa en ayuno elevados ≥100 mg/dL (≥5,6 mmol/L) o fármacos específicos, o diabéticos tipo 2 diagnosticado previamente.

Además de estos elementos clínicos y bioquímicos se han visto asociados a la presencia de resistencia a la insulina y al síndrome otros elementos, como síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, esteatosis hepática no alcohólica, hiperuricemia, cálculos biliares, acantosis nigricans, hidradenitis supurativa, osteoporosis, depresión, resistencia a la leptina, hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis e hiperandrogenismo.

Factores de riesgo para desarrollar prediabetes

Entre los factores están:
- Sobrepeso u obesidad.
- Edad superior a los 45 años.
- Familiares de primer grado con diabetes.
- Grupos étnicos afroamericanos, asiáticos, ameroindios, hispanos y latinos.
- Inactividad física.
- Historia de diabetes gestacional.
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Historia de enfermedades cerebrovasculares.

A los pacientes con síndrome metabólico se les debe realizar anualmente bioquímica y prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) lo menos c/3 años, midiendo glucemia e insulinemia, además de la hemoglobina glucosilada (HbA1C).

Tratamiento

La atención del síndrome metabólico comprende dos objetivos fundamentales:

a. Reducción de causas subyacentes: obesidad e inactividad física:

- La reducción de peso y el incremento de la actividad física constituyen estrategias primarias en el abordaje del síndrome, porque al mejorar la sensibilidad a la insulina promueve mejora favorable de los factores de riesgo cardiovasculares que lo componen. Debe caminarse al menos 20 min de forma continua diariamente.
- Las modificaciones dietéticas, en este sentido, debe incluir: reducción de la ingestión de grasas saturadas (menos de 7 % del total de calorías), eliminar las grasas trans, minimizar los azúcares simples, aumentar la ingestión de fibras, frutas, vegetales, pescado, etc.
- Cambios terapéuticos en el estilo de vida (dieta y ejercicio) en aquellos enfermos que no logran reducción de peso, existen opciones terapéuticas para el abordaje de la obesidad tales como:
  - Fármacos anorexígenos e inhibidores de la absorción (orlistat, sibutramine, rimonabant y phentermine).
  - Cirugía bariátrica metabólica en pacientes con obesidad mórbida.

b. Tratamiento de los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos asociados.

Tratamiento de la dislipidemia

El síndrome metabólico es considerado como una condición de riesgo intermedio de enfermedad cardiovascular (riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular del 10-20 % proyectado a 10 años), de manera que las metas a lograr con el tratamiento hipolipemiante se corresponden con las de los pacientes en esta categoría de riesgo (tabla 45.1).

Tabla 45.1. Valores deseables del perfil lipídico para los pacientes con síndrome metabólico

Componente del perfil lipídico	Valor deseable (mg/mL)	(mmol/L)
Colesterol de baja densidad (C-LDL)	<130	3,36
Colesterol de alta densidad (C-HDL)	>40	1,03
Colesterol no HDL	<160	4,13
Triglicéridos	<200	2,28

Leyenda: C-LDL: colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad.

Para lograr estas metas se proponen:

a. Cambios terapéuticos en el estilo de vida (CTEV): restricción de grasas saturadas, trans y colesterol (menos 200 mg/día), promover la práctica del ejercicio físico diario, disminuir la ingestión de bebidas alcohólicas y proscribir el hábito de fumar.

b. Tratamiento farmacológico, si después de 3 meses con cambios terapéuticos en el estilo de vida no se alcanzan las metas deseables, de preferencia con:
   - Inhibidores de la enzima hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa (estatinas):
     - Atorvastatina: 10-80 mg/día.
     - Simvastatina: 5-40 mg/día.
     - Fluvastatina: 10-40 mg/día.
     - Lovastatina: 10-80 mg/día.
     - Pravastatina: 5-40 mg/día.
     - Rosuvastatina: 80 mg/día.
   - Como alternativa o en combinación:
     - Ezetimibe: 10 mg/día.
     - Derivados del ácido fíbrico (fibratos): gemfibrosil 1-2 g/día y fenofibrato 2 g/día.
     - Derivados ácido nicotínico (niacina): niacina 2-6 g/día.

Control de la glucemia

La resistencia a la insulina se considera el defecto patológico principal en individuos con diabetes

mellitus tipo 2, fundamentalmente durante las primeras etapas de la enfermedad. Los esquemas de tratamiento en la diabetes se basan en programas que incluyen dieta, ejercicios, monoterapia con agentes antidiabéticos, combinaciones de tratamiento oral y, finalmente, tratamiento combinado con insulina. La metformina mejora significativamente la sensibilidad a la insulina, con efectos favorables adicionales sobre el perfil lipídico al reducir de manera moderada los niveles de colesterol y triglicéridos. Se recomienda como fármaco de primera elección, en especial si su índice de masa corporal es mayor del 27 % (metformina 500-2550 mg/día).

Las tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina, no solo en diabéticos tipo 2, sino también en condiciones no diabéticas asociadas con insulinorresistencia como la obesidad. También contribuyen a mejorar el pronóstico cardiovascular de estos pacientes:

- Rosiglitazona: 2-4 mg/día.
- Pioglitazona: 15-30 mg/día.

Control de la hipertensión arterial

El tratamiento farmacológico debe ir siempre acompañado de medidas no farmacológicas como reducción del peso y del consumo de alcohol, abandono del tabaquismo, restricción de sal a menos de 3 g/día y educación continuada sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y automonitoreo frecuente de la tensión arterial.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinas (IECA) y los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARA-II) se recomiendan como antihipertensivos de elección en los pacientes con síndrome metabólico, ya que al producir vasodilatación y disminuir los niveles de noradrenalina circulantes (efecto simpaticolítico) originan un incremento en la sensibilidad a la insulina y disminución en los niveles de insulina circulante. Además, se demuestra que disminuyen los niveles de colesterol total y de triglicéridos en plasma:

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinas:
  - Captopril: 25-50 mg/día.
  - Enalapril: 10-40 mg/día.
  - Ramipril: 5-20 mg/día.
  - Quinapril: 10-40 mg/día.
- Bloqueadores del receptor de la angiotensina:
  - Losartan: 25-100 mg/día.
  - Valsartan: 80-320 mg/día.
  - Irbesartan: 75-300 mg/día.
  - Candesartan: 8-32 mg/día.

Otras opciones que pudieran ser utilizadas en pacientes con síndrome metabólico e hipertensión arterial son diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 25-50 mg/día), bloqueadores de canales del calcio (amlodipino 5-10 mg/día) y β-bloqueadores (atenolol 25-50 mg/día).

Tratamiento con aspirina

Los metaanálisis de estudios y ensayos clínicos a gran escala soportan la prescripción de aspirina a bajas dosis (75-325 mg/día), como estrategia en la prevención secundaria de complicaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

Bansal, R., Gubbi, S., Muniyappa, R. (2019). Metabolic syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course Arthritis. Endocrinology, 161(10), bqaa112. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337756/

Dickson, B. M., Roelofs, A. J., Rochford, J. J., Wilson, H. M., De Bari, C. (2019). The burden of metabolic syndrome on osteoarthritic joints. Arthritis Research & Therapy, 21, 289. Recuperado de: https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-2081-x

Guio de Prada, V., Ortega, J. F., Morales Palomo, F., Ramírez Jiménez, M., Moreno Cabañas, A., Mora Rodríguez, R. (2019). Women with metabolic Síndrome show similar health benefits from high-intensit y interval training than men. PLoS One, 14(12), e0225893. Recuperado de: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0225893

Jeong, J., Suh, Y. J. (2019). Association between serum uric acid and metabolic syndrome in Koreans. J Korean Med Sci,34(48), e307. Recuperado de: https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2019.34.e307

Lear, S. A., Gasevic, D. (2019). Ethnicity and metabolic syndrome: Implications for asessment, management and prevention. Nutrients, 12(1),15. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7019432/

Lee, H., Kong, G., Tran, Q., Kim, C., Park, J., Park, J. (2020). Relationship between ginsenoside Rg3 and metabolic syndrome. Front Pharmacol, 11, 130. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052819/

Liu, K., Luo, M., Wei, S. (2019). The bioprotective effects of polyphenols on metabolic syndrome against oxidative stress: Evidences and perspectives. Oxid Med Cell Longev, 30, 6713194. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6914975/

Renninger, M., Hansen, B. H., Steene Johannessen, J., Kriemler, S., Froberg, K., Northstone, K., et al. (2020). Associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and the metabolic syndrome: A metaanalysis of more than 6000 children and adolescents. Pediatr Obes, 15(1), e12578. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003500/

Sasya, M., Devi, K, S, S., Babum, J. K., Balaguru Rayappan, J. B., Krishnan, U. M. (2019). Metabolic syndrome an emerging constellation of risk factors: Electrochemical Detection Strategies. Sensors, 20(1), 103. Recuperado de: https://www.mdpi.com/1424-8220/20/1/103

Wang, H. H., Lee, D. K., Liu, M., Portincasa, P., Wang, D. Q. H. (2020). Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. Pediatr Gastroenterol, Hepatol Nutr, 23(3), 189-230. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231748/ .

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE VI

Enfermedades del sistema hemolinfopoyético

CONTENIDO

527 **Capítulo 46.** Anemia ferropénica (deficiencia de hierro)

530 **Capítulo 47.** Anemia megaloblástica

537 **Capítulo 48.** Drepanocitosis

541 **Capítulo 49.** Anemia aplásica

545 **Capítulo 50.** Trombopenia inmune primaria

550 **Capítulo 51.** Vasculitis por inmunoglobulina A

555 **Capítulo 52.** Hemofilias

560 **Capítulo 53.** Leucemia aguda en el adulto

575 **Capítulo 54.** Leucemia crónica

585 **Capítulo 55.** Linfomas

592 **Capítulo 56.** Discrasias de células plasmáticas

599 **Capítulo 57.** Coagulación intravascular diseminada

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 46

Anemia ferropénica (deficiencia de hierro)

Luis Fernández Fajardo

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia, la cual se desarrolla cuando los depósitos del mineral son tan bajos que no pueden soportar la producción normal de hematíes. Estos tienden a ser microcíticos e hipocrómicos y se asocian a concentraciones bajas de hierro y ferritina sérica.

Fisiopatología

El hierro es un elemento esencial en el metabolismo de los seres vivos, su concentración corporal total es de 3,5 g en hombres y 2,5 g en mujeres. Se almacena como ferritina (soluble) y hemosiderina (insoluble). Se distribuye en:

- Hemoglobina 2 g en hombres y 1,5 g en mujeres.
- Ferritina 1 g en hombres y 0,6 g en mujeres.
- Hemosiderina 300 mg.
- Mioglobina 200 mg.
- Enzimas tisulares 150 mg.
- Compartimento de transporte de hierro 3 mg.

La deficiencia de hierro evoluciona por etapas; en la primera, el requerimiento supera la ingesta y causa depleción progresiva en la médula ósea, lo que se compensa con un aumento de la absorción del mineral en la dieta. En estadios tardíos se altera la síntesis de eritrocitos y provoca anemia.

La deficiencia intensa y prolongada de hierro causará, además, disfunción de las enzimas celulares que lo contienen (ribonucleótido reductasa), alteración del grupo heme, necesario como transportador de electrones de los citocromos y citocromoxidasa, coenzimas del ciclo de Krebs. El heme garantiza, también, el transporte de oxígeno en la mioglobina y la hemoglobina, garantizando la oxigenación tisular.

Etiología

El hierro incorporado a la dieta apenas cubre los requerimientos por su pobre absorción, sin embargo, con una dieta occidental es poco probable su deficiencia por déficits alimentarios.

La causa más frecuente en hombres y mujeres posmenopáusicas son los sangramientos, generalmente ocultos y crónicos del aparato digestivo (úlcera péptica, hernia hiatal, gastritis, hemorroides, parasitismo, angiodisplasias, divertículo de Meckel y neoplasias), hemoptisis recurrentes (hemorragia alveolar difusa), hemólisis intravascular crónica y en mujeres premenopáusicas la pérdida de sangre menstrual (0,5 mg de hierro diario). También los sangramientos por miomas uterinos, así como afectaciones del tracto urinario y riñones (litiasis, tumores, etc.). Otras causas son anemia por exceso de ingestión de leche de vaca (enteropatía perdedora de proteína y sangramiento digestivo), trastornos de la coagulación, anemia nosocomial por análisis repetitivos y donaciones de sangre frecuentes.

El embarazo y el parto, lactancia y periodos de crecimiento rápido como desde el nacimiento hasta los dos años y durante la adolescencia aumentan los requerimientos de hierro.

Puede disminuirse la absorción de hierro en casos de gastrectomías o síndromes de malabsorción (enfermedad celiaca, gastritis atrófica, aclorhidria, etc.). Se ha descrito la anemia ferropénica facticia

por sangramientos autoinfligidos o síndrome de Lasthénie de Ferjol.

Los vegetarianos y veganos pueden desarrollar ferropenia si no añaden suplementos férricos a su dieta; igualmente se puede observar en ancianos con pobres recursos económicos.

Diagnóstico y cuadro clínico

En ocasiones el paciente puede ser asintomático hasta que la depleción de hierro es severa. Pueden determinarse síntomas generales de anemia o de la enfermedad que la ha provocado, se describen cansancio, pérdida de resistencia, disnea, debilidad, mareos y palidez. Puede estar presente el síndrome de piernas inquietas, intolerancia al calor, trastornos vasomotores, dolor neuropático, parestesias o un síndrome de pseudotumor cerebral. En los niños se produce un estado de disminución de atención y su coeficiente intelectual es significativamente menor. Tienen, además, un riesgo mayor de padecer de trastornos psiquiátricos.

En casos severos aparece la pica, glositis, queilosis y coiloniquia.

La disfagia, asociada o no a membranas esofágicas poscricoideas (síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly), es rara. En casos graves y crónicos se puede identificar esplenomegalia.

La ferropenia disminuye la inmunidad y puede facilitar la aparición de infecciones, sobre todo en asociación a otras comorbilidades.

Diagnóstico de laboratorio

Las pruebas a realizar son:

- La cuantía de la anemia varía grandemente, pero será hipocrómica y microcítica, puede asociarse a poiquilocitosis y anisocitosis. No es rara la trombocitosis.
- La distribución eritrocitaria aumenta a más de 15 %.
- El hierro sérico disminuye (valor normal: entre 13-27 mmol/L).
- La ferritina sérica disminuye (valor normal: entre 30-300 ng/mL).
- Saturación de transferrina baja (valor normal: entre 20-50 %).
- El recuento de reticulocitos se reduce.
- Se produce una disminución de RT-Hb (hemoglobina en reticulocitos).
- La protoporfirina libre y la protoporfirina zinc aumentan.
- La hemoglobina glucosilada aumenta en ocasiones, algo a valorar en pacientes diabéticos.
- Ausencia de depósitos de hierro en médula ósea (aunque raramente es necesario realizar este examen).

Diagnóstico etiológico

Los exámenes a realizar son:

- Fibrogastroscopia (con biopsias gástricas y de segunda porción de duodeno, así como determinación de H. pylori) y fibrocolonoscopia.
- Para intestino delgado se usa enteroscopio o cápsula enteroscópica complementada con tomografía axial computarizada abdominal.
- La sangre oculta en heces no se considera un estudio estándar, el método inmunológico sirve solo para tracto inferior y la prueba médica del guayaco da numerosos falsos negativos.
- El método de hemoporfirina (HemoQuant), útil para sangramientos altos y bajos, no está generalizado.

Tratamiento

Su objetivo inicial y básico es tratar la causa. Es un error el tratamiento con hierro sin investigar antes la causa, debe buscarse el sitio de la hemorragia aun cuando sea leve la anemia. Junto a esto se actuará sobre la misma administrando hierro elemental en cantidades de 150-200 mg diarias. Puede ser administrado por vía oral y en pocas ocasiones se usará el hierro parenteral.

Hay distintas sales de hierro (sulfato, gluconato, fumarato) que se deben administrar 30 min antes de las comidas. Usar dosis de sulfato ferroso 325 mg de 1-3 veces al día. Se facilitará la absorción con vitamina C una vez al día. Algunos estudios sugieren que dosis menores de hierro y su administración en días alternos maximizan su absorción intestinal. Las

formulaciones de fumarato y gluconato son mejor absorbidas y tienen menos morbilidades. El fumarato ferroso 200 mg se administra 3 veces días.

Aunque la anemia puede curarse en seis semanas, el tratamiento se mantendrá por 4-6 meses para restituir depósitos de hierro, lo cual se comprobará con una cifra normal de ferritinemia. Se han aprobado también el citrato ferroso 1 g (210 mg de hierro), así como el carbonyl ferroso.

El uso del hierro parenteral (hierro dextrano) se limita a pacientes con intolerancia o malabsorción ferrosa o que a pesar del tratamiento oral no mejora la anemia. La dosis total se calcula con la siguiente fórmula, que debe administrarse en mg:

hemoglobina ideal - hemoglobina del paciente × 0,255 = hierro

En 2019 se aprobó el uso de maltol y carboximaltosa férrica como alternativas exitosas al uso del hierro dextrano. En 2020, otras generaciones de hierro parenteral incluyen al isomaltósido, el ferumoxytol solo o combinado con la carboximaltosa y la derisomaltosa férrica.

Se reserva el uso de transfusiones para pacientes con sangramiento agudo o con riesgo de hipoxia o insuficiencia coronaria.

Finalmente, se comienzan a utilizar nanopartículas de hierro en suplementos y como terapéutica, siendo expresión del desarrollo progresivo y aplicación de la nanotecnología en la medicina.

Bibliografía

Argentina. Ministerio de salud. Nutrición y embarazo Recomendaciones en nutrición para los equipos de salud. Recuperado de: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000315cnt-a11-nutricion-y-embarazo.pdf

Bain, B. J., Bates, I, Laffan, M. A., Lewis, S. M. (2017). Dacie and Lewis practical hematology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Limited. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/book/9780702034084/dacie-and-lewis-practical-haematology

Cappellini, M. D., Motta, I. (2015). Anemia in clinical practice-definition and classification: Does hemoglobin change with aging? Semin Hematol, 52(4), 261-9. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404438/

Domellof, M., Braegger, C., Campoy, C., Colomb, V., Decsi, T., Fewtrell, M., **et al.** (2014). ESPGHAN Committtee on Nutrition. Iron requirements of infants and toddlers. J Pediat Gastroenterol Nut, 58(1), 119-29. Recuperado de: https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/106040/1/Domell%C3%B6f%20M%2C%202014.pdf

Farreras-Rozman. (2016). Tratado de Medicina Interna. ed. España: Elsevier.

Hillman, R. S., Kenneth, A., Leporrier, M., Rinder, H. M. (2011). Hematology in clinical practice. New York: McGraw-Hill Medical.

Hughes-Jones, N. C., Wickramasinghe, S. N., Hatton, C. S. R. (2004). Lecture notes on haematology, 8th ed. Malden, Mass., Blackwell Pub.

Kaushansky, K., Prchal, J. T., Burns, L. J., Marshall, A., Lichtman, M. L., Linch, D. C. (s/a). Williams. Hematology. 10ª ed. McGraw-Hills MedicaL Access Medicine.

Merck-Sharp. (2020). Manual MSD, versión para profesionales. Recuperado de: https://www.msdmanuals.com/es/professional

Provan, D. (2018). ABC of clinical haematology. Hoboken: NJ, John Wiley & Sons, Inc.

Rodgers, G. P., Young, N. S. (2013). Bethesda handbook of clinical hematology. 3ª ed. Editorial: Wolters Kluwer.

Short, M. W., Domegalski, J. E., Short, L. T. C., Domagalski, J. E., Maj, MC, USA, Madigan Healthcare System, Tacoma, Washington (2013). Iron deficiency anemia: Evaluation and management. Am Fam Physician, 87(2), 98-104. Recuperado de: https://www.aafp.org/afp/2013/0115/p98.html

Watson, R. R., Collier, R. J., Preedy, V. R. (2017). Nutrients in dairy and their implications on health and disease. London: United Kingdom; Cambridge, MA, Elsevier/Academic Press.

Capítulo 47

Anemia megaloblástica

Liz Hernández Nicholas

Las anemias megaloblásticas son un grupo de anemias arregenerativas, debido a la síntesis defectuosa de ácido desoxirribonucleico (ADN) en los eritoblastos, en la médula ósea.

Generalmente se debe por déficit de vitamina B_{12}, ácido fólico o interferencia en su metabolismo. Estos déficits producen un enlentecimiento de la división celular de los precursores hematopoyéticos sin alterarse el desarrollo citoplasmático, por lo que las células suelen ser grandes (megaloblastosis), ovaladas o en forma de disco y mueren antes de los 120 días de expectativa de vida normal de estas células.

Se presenta con anemia macrocítica, que puede ser severa, asociada o no a bicitopenia. La anemia megaloblástica por déficit de B_{12}, con poca frecuencia se diagnostica antes de los 35 años; es más común en mujeres por encima de los 60 años y en vegetarianos estrictos. La anemia por déficit de ácido fólico es más frecuente en ancianos y alcohólicos.

Epidemiología

La cobalamina es una vitamina hidrosoluble roja con una estructura compleja, que generalmente se parece a la molécula del hemo.

La dosis diaria recomendada de cobalamina es 2,4 mg en hombres y mujeres no gestantes, 2,6 mg en las gestantes, 2,8 mg durante la lactancia y entre 1,5-2 mg en niños de 9-18 años. La cobalamina se produce en la naturaleza solo por los microorganismos y las personas reciben la cobalamina exclusivamente a partir de la dieta. La carne de los órganos parenquimatosos es la más rica en cobalamina (>10 mg/100 g de peso seco); el pescado y el músculo de los animales, los lácteos y la yema de huevo contienen entre 1-10 mg/100 g de peso seco.

Una dieta media occidental no vegetariana con abundante carne, leche y otros productos lácteos y huevos contiene entre 5-7 mg/día de cobalamina, cantidad adecuada para conseguir mantener el equilibrio normal de cobalamina. Esta se almacena excepcionalmente bien en los tejidos. Del contenido corporal total de 2-5 mg en adultos, la mitad se encuentra en el hígado. Con una pérdida diaria de 1 mg, se pueden tardar entre 5-10 años en desarrollar una deficiencia de cobalamina.

Sin embargo, se tardan unos 3-4 años en agotar los depósitos de cobalamina si se produce malabsorción abrupta de la cobalamina de la dieta (por ejemplo, resección ileal), lo que interfiere con una circulación enterohepática eficiente, responsable del recambio de 5-10 mg de cobalamina diarios y de la reabsorción de un 75 % de la cobalamina secretada hacia la bilis.

La prevalencia de la deficiencia de vitamina B_{12} varía entre 5-60 %, pero en países industrializados es aproximadamente el 20 %.

Las características en sangre periférica y médula ósea de estas anemias son:

- Sangre periférica (no necesarias para el diagnóstico:
  - Macrocitosis (volumen corpuscular medio elevado y normal o hemoglobina corpuscular media elevado) con forma ovalada

(macroovalocitos), neutrófilos hipersegmentados (desaparecen tras el tratamiento), reticulocitos normales o disminuidos.
  - Aumento de bilirrubina, enzima lactato deshidrogenasa (se correlaciona con el grado de anemia), hierro y ferritina debido al aborto intramedular.
  - Puede haber una pancitopenia por trastorno de los precursores de otras líneas celulares (hacer diagnóstico diferencial con la aplasia medular).
- Médula ósea: hipercelular con aumento de la serie eritroide y mieloide por el retardo de la división celular. Depósitos de hierro aumentados por la eritropoyesis ineficaz.

Causas

Las causas de la anemia megaloblástica son:

a. Déficit de vitamina B_{12}:
   - Disminución de la ingesta:
     - Vegetarianos estrictos o dietas veganas que excluyen toda proteína animal.
   - Disminución de la absorción:
     - Autoinmune: anticuerpos anticélulas parietales y antifactor intrínseco en pacientes con gastritis atrófica (anemia perniciosa).
     - Insuficiencia pancreática.
     - Unión de B_{12} a las bacterias intestinales como ocurre en el síndrome de asa ciega, diverticulosis, estenosis, fístulas, anastomosis y por disminución de la motilidad intestinal, como la esclerodermia o seudoobstrucción; hipogammaglobulinemia.
     - Infección por Diphyllobothrium latum.
     - Alteración de la mucosa ileal: enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, esprue tropical, linfoma o amiloidosis.
     - Déficit de factor intrínseco por ingestión de cáusticos o gastrectomía parcial o total.
     - Cáncer gástrico.
     - Fármacos: biguanidas.
   - Alteraciones en la utilización:
     - Inactivación de la vitamina B_{12} de almacén, mediante el óxido nitroso de la anestesia.

b. Déficit de ácido fólico:
   - Déficit en la ingestión: poco frecuente debido a la fortificación de los alimentos.
   - Aumento de las demandas: embarazo, lactancia e infancia.
   - Aumento de las demandas por situaciones patológicas, como anemias hemolíticas crónicas, leucemias, linfoma, metaplasia mieloide o psoriasis.
   - Síndromes de malabsorción con afectación duodenal, como enfermedad celiaca, esprue tropical y enfermedad de Crohn.
   - Medicamentos que afectan el metabolismo del folato, como metrotexate, alcohol, sulfasalazina, triamtereno, pirimetamina, trimetoprim-sulfametoxazol, difenilhidantoína, barbitúricos y óxido nítrico.
   - Malabsorción congénita de folato.
   - Anemia aplástica familiar.

Los factores de riesgo para déficit de B_{12} son:
- Edad mayor de 65 años.
- Enfermedades autoinmunes como enfermedad de Crohn, diabetes **mellitus**, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, vitiligo y enfermedad de Addison.
- Gastritis crónica con disminución de secreción gástrica.
- Cirugía bariátrica.

Los factores de riesgo para déficit de folato son:
- Cirugía bariátrica.
- Alcohólicos.
- Ancianos que residen en instituciones.
- Condiciones socioeconómicas de pobreza.

Diagnóstico y cuadro clínico

Típicamente la anemia megaloblástica sigue un curso insidioso. Desde que el enfermo tiene los primeros síntomas hasta que acude al médico suele pasar largo tiempo, un año y a veces más, por

lo que generalmente al momento del diagnóstico la anemia suele ser grave, aunque tolerada por su lenta instauración. Son muy frecuentes las manifestaciones cutáneomucosas.

Clínicamente se manifiesta por la triada de debilidad, glositis y parestesias en el caso del déficit de B_{12} y sin parestesias en el caso de folatos.

Si se trata de déficit de ácido fólico, además de la debilidad y la glositis se ha descrito hepatoesplenomegalia.

El déficit de B_{12} se caracteriza por:

- Anemia asociada a síntomas neuropsiquiátricos (pueden existir manifestaciones neurológicas sin anemia).
- Lengua depapilada "roja, lisa, brillante" (glositis de Hunter).
- Anosmia.
- Atrofia óptica.
- Pérdida del gusto.
- Piel seca y sin elasticidad.
- Manifestaciones cutáneomucosas (por ejemplo, manchas hipercrómicas, a veces hipercromía generalizada o, por el contrario, son aparentes las manchas hipocrómicas de un vitiligo concomitante).
- Trastornos digestivos (malabsorción).

El déficit de folatos se caracteriza por:

- Alteraciones hematológicas (pancitopenia con médula ósea megaloblástica).
- Cardiopulmonares (secundarias a la anemia).
- Digestivas (megaloblastosis asociada o no a malabsorción).
- Dermatológicas (hiperpigmentación de la piel, aparición prematura de canas).
- Infertilidad (esterilidad).
- Psiquiátricas (afecto plano, principalmente) (tabla 47.1).

Tabla 47.1. Funciones nerviosas afectadas en la anemia megaloblástica

Región o lugar afectado	Funciones afectadas
Cordones posteriores	- Sensibilidad profunda (vibratoria, propiocepción inconsciente, palestesia, disminución de los reflejos osteotendinosos
Fascículos corticoespinales	- Tono muscular (espasticidad), aumento de los reflejos osteotendinosos, reflejos primitivos (Babinski presente)
Fascículos espinotalámicos (raro)	- Sensibilidad superficial (temperatura y dolor)
Nervios periféricos	- Sensibilidad superficial (polineuropatías)
Daño cortical	- Retraso mental, incapacidad motriz, trastornos emocionales (depresión, angustia, estrés) - Locura megaloblástica (depresión, manía, irritabilidad, paranoia, alucinaciones y labilidad afectiva) - Demencia.
Sistema nervioso autónomo	- Hipotensión postural, incontinencia e impotencia

Exámenes complementarios

Se indican las pruebas siguientes:

- Hemograma completo: anemia macrocítica, el conteo de leucocitos y plaquetas puede estar disminuido.
- Lámina periférica: neutrófilos hipersegmentados 1 % con 6 lóbulos o 5 % con 5 lóbulos. Anisocitosis.
- Volumen corpuscular medio (VCM): aumentado.
- Enzima lactato deshidrogenasa (LDH): elevada, debido a eritropoyesis ineficaz.
- Homocisteína: elevada.
- Haptoglobina: disminuida.
- Bilirrubina indirecta: elevada.
- Medulograma: médula hipercelular con cambios megaloblásticos.

Los complementarios específicos para el déficit de B_{12} son:
- Vitamina B_{12} sérica: <200 pg/mL (puede ser normal en estadios iniciales).
- Ácido metilmalónico sérico: >400 nmol/L 98 % de sensibilidad para el diagnóstico de déficit de B_{12}.

Los complementarios para determinar la causa del déficit de B_{12} son:
- Anemia perniciosa:
  - Anticuerpos antifactor intrínseco.
  - Anticuerpos anticélulas parietales.
- Gastritis atrófica del cuerpo:
  - Gastrina sérica en ayunas >100 pmol/L.
  - Pepsinógeno I sérico <30 µg/L.
- Malabsorción de B_{12}:
  - Test de Schilling: en desuso en la actualidad, por la poca disponibilidad de B_{12} radiomarcada y por la dificultad en la interpretación de los resultados en pacientes con insuficiencia renal. Clásicamente usada para determinar si el déficit de B_{12} se debe a falta de factor intrínseco o trastorno de la absorción. En caso de ser de la absorción, saber si se corrige o no con B_{12} oral.

Los complementarios específicos para el déficit de folato son:
- Folato sérico: solo muestra valores de folato a corto plazo que rápidamente se normalizan con la ingesta. Valores normales de 3 o 16 ng/mL.
- Folato eritrocitario: más específico, ya que refleja los niveles de folato durante la vida media del eritrocito. Valores normales de 5 o 15 ng/mL.

Diagnóstico diferencial

Otros estudios para el diagnóstico consisten en lo siguiente:
- Síndromes mielodisplásicos (cursan con citopenias en la periferia y cambios megaloblásticos en la médula. La vitamina B_{12} está normal o aumentada).
- Aplasia medular.
- Hipotiroidismo: puede estar asociado a anemia perniciosa y es causa de macrocitosis.
- Hemólisis.
- Leucemia: causa déficit de folato por consumo de los leucocitos inmaduros.
- Alcoholismo.
- Drogas y medicamentos
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Esplenectomía.
- Hepatopatía aguda y crónica.
- Ictericia obstructiva.
- Macrocitosis benigna familiar.
- Mieloma.
- Leucemia aguda.
- Reticulocitosis elevada.

Tratamiento

Las dosis altas, que llegan hasta 1000 µg, constituyen un tratamiento efectivo y normalizan los niveles séricos de cobalamina.

Otra alternativa de tratamiento es por vía oral y parenteral, las cuales tienen el mismo efecto que la intramuscular, pero en un periodo de tiempo más corto.

La terapia por vía parenteral e intramuscular es recomendada únicamente para pacientes con imposibilidad de recibir alimentos o medicamentos vía oral o para aquellos que adquieren enfermedad diarreica o que cursan con emesis frecuente.

Para el déficit de B_{12} se recomienda:
- Cianocobalamina o hidroxocobalamina:
  - 1000 µg por vía intramuscular o subcutánea una vez al día por 7 días, seguido de 1000 µg semanal por 4 semanas y 1000 mg c/2 meses durante toda la vida después 1000 µg una vez al mes de por vida (aunque se admite que serían suficientes de 100-200 mg).
  - 2000 mg por vía oral diario o 1000 mg por vía oral diario inicialmente por 10 días, después semanal por 4 semanas y después una vez al mes de por vida.

Para el déficit de ácido fólico se recomienda:

- Ácido fólico 1 mg por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea u oral una vez al día hasta que aparezca mejoría.
- Mantenimiento: ácido fólico 0,4 mg/día.
- Una pauta propone 5-10 mg/día durante 3 meses, que puede prolongarse si persiste la causa.

El seguimiento se realiza de la forma siguiente:

- Monitorizar niveles de potasio durante los cuatro primeros días de tratamiento con B_{12}.
- Monitorizar de forma semanal la hemoglobina y los reticulocitos.
- Determinar la causa subyacente en lo que se corrige la anemia.
- Si no ocurre mejoría en dos semanas, sospechar déficit de hierro concomitante o descartar otro proceso hematológico. No se debe usar el ácido fólico como monoterapia de forma empírica, ya que enmascara el déficit de B_{12} que puede llevar a daño neurológico irreversible.

La respuesta al tratamiento se evidencia antes de que finalice la primera semana, disminuye gradualmente el volumen corpuscular medio (VCM), aumentan los niveles de hemoglobina, se normalizan las concentraciones de las células de la línea blanca y, a medida que avanza el tratamiento, el conteo de eritrocitos alcanza los valores normales.

El volumen corpuscular medio se normaliza durante las primeras semanas y se mantiene estable durante todo el tratamiento, sin embargo, los síntomas neurológicos pueden o no mostrar un avance en tan corto tiempo, requieren de un periodo de tratamiento más largo y constante que normalice todos los procesos fisiológicos y metabólicos que se vieron afectados.

Las transfusiones de sangre no están indicadas de rutina, ya que es una anemia crónica bien tolerada que mejora rápido con el tratamiento. Solo se indican en pacientes con inestabilidad hemodinámica y en la insuficiencia cardiaca, donde se deben administrar con diuréticos.

Anemia perniciosa o de Addison-Biermer

Es la anemia macrocítica por déficit de B_{12}, resultado de una gastritis atrófica asociada a anticuerpos antifactor intrínseco y anticélulas parietales. Se describió clásicamente en adultos mayores de piel clara y ojos azules, en la actualidad se han descrito casos en menores de 50 años y en todas las etnias. Se asocia con frecuencia a otros trastornos autoinmunes como enfermedades tiroideas, diabetes **mellitus** tipo 1 y vitiligo.

Patogenia

La patogenia fundamental de la enfermedad está dada por la gastritis atrófica, que es la que conlleva déficit de factor intrínseco y a la malabsorción de B_{12}. Si bien se considera el mecanismo autoinmune, debido a la asociación que presenta con otras enfermedades autoinmunes y que en la biopsia gástrica se observan infiltrados linfoplasmocitarios.

En la actualidad se le ha dado un papel en la patogenia a la infección por **Helicobacter pylori**. Este germen provoca daño a las células parietales, que expone la bomba H/K-ATPasa a las células presentadoras de antígenos, lo que inicia la respuesta inmune en individuos susceptibles. Además, algunos de los péptidos de esta bacteria son similares a los de la bomba H/K-ATPasa, lo cual también favorece la autoinmunidad.

Por lo anterior, en estos momentos la bacteria **H. pylori** se considera como patógeno inicial de la gastritis tipo A (autoinmune del cuerpo y del fondo) y como patógeno fundamental en la gastritis tipo B (antral). Al existir anticuerpos contra la bomba H/K-ATPasa se produce, además, aclorhidria y la inflamación crónica con atrofia predispone al desarrollo de cáncer gástrico.

Diagnóstico y cuadro clínico

Es una enfermedad de curso insidioso que evoluciona durante años. Puede presentarse como una anemia severa al momento del diagnóstico. Además de los síntomas y signos propios de la anemia

megaloblástica como astenia, palidez con ictericia ligera y glosistis, los pacientes pueden presentar encanecimiento precoz, esplenomegalia y fiebre de bajo grado. Las manifestaciones neurológicas descritas pueden llegar a ser prominentes, como el cuadro clínico psicótico denominado psicoanemia de Weil.

Exámenes complementarios

Se indican las pruebas siguientes:

- B_{12} sérica: por debajo de 100 pg/mL, es inequívoco.
- Determinación de homocisteína y de ácido metilmalónico.
- Anticuerpos antifactor intrínseco, sensibilidad de 50-70 %, especificidad de 100 %.
- Elevación de los niveles de gastrina, disminución del pepsinógeno I y disminución de la relación pepsinógeno I/pepsinógeno II.
- Anticuerpos frente a células parietales y antibomba de protones (anti-ATPasa H+/K+) son más sensibles, pero menos específicos.
- Gastroscopia con biopsia para demostrar la gastritis atrófica y descartar el carcinoma gástrico o un tumor carcinoide relacionado con la elevación de gastrina persistente.
- Test de Schilling, actualmente en desuso, permite valorar la absorción de B_{12} con la administración de factor intrínseco.
- Medulograma: indica cambios megalobásticos que apoyan el diagnóstico y permite descartar otras causas de anemia.

Tratamiento

Se indica la vitamina B_{12} en las pautas citadas en el apartado de anemia megaloblástica. En caso de anemia grave en ancianos, se recomienda iniciar el tratamiento hospitalizado por riesgo de hipopotasemia que puede ser fatal. Se realiza seguimiento por el conteo de reticulocitos, este se incrementa en la primera semana y se debe realizar control semanal con hemograma. Al mes y medio se corrige la anemia, pero las plaquetas pueden tardar más en regenerarse. Se recomienda medir el hierro sérico debido a que aumenta su consumo por la eritropoyesis acelerada.

Bibliografía

Bizzaro, N., Antico, A. (2014). Diagnosis and classification of pernicious anemia. Autoimmunity Reviews, 13(4-5), 565-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424200/

Cabrera de León, A., Almeida González, D., Almeida, A. A., González Hernández, A., Carretero Pérez, M., Rodríguez Pérez, M. C., et al. (2012). Factors associated with parietal cell autoantibodies in the general population. Immunology Letters, 147(1-2), 63-6. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771341/ doi: 10.1016/J.IMLET.2012.06.004

Carmel, R., Agrawal, Y. P. (2012). Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. New Engl J Med, 367(4), 385-6. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22830482/ DOI: 10.1056/NEJMC1204070

Daniel, S., Shervin, I. (2020). Anemia megaloblástica grave. IntraMed. Cleveland Clin J Med,87(3) Recuperado de: https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95702

Farrera-Rozman. (2017). Medicina Interna, XVIIa ed. Enfermedades de la serie roja: Anemias. (197), pp 1523-27.

García, A., Obeso, G. (2019). Manual CTO de Medicina y Cirugía. Hematología. Madrid: Grupo Editorial CTO.

Goldman-Cecil. (2017). Tratado de Medicina Interna 25ª ed. Elsevier.

Guidelines and Protocols Advisory Committee (2012). Cobalamin (vitamin B12) deficiency-investigation & management. Colombia: Medical Association. Recuperado de: https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/vitamin-b12

Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Loscalzo, J. (2018). Harrison´s 20ª ed. Principles of Internal Medicine.

Marín Castro, M. J. (2019). Anemia megaloblástica. Generalidades y su relación con el déficit neurológico. Rev Arch Med (Manizales). 19(2), 420-429. Recuperado de: https://www.redalyc.org/journal/2738/273860963022/html/

Martínez, L., Núñez, A., Forrellat, M., De León, N. E., López, J. C. (2018). Trastornos neurológicos graves en lac-

tantes con anemia megaloblástica. Revisión de caso. Rev Cubana Hematol, Inmunol, Hemoter, 34(1), 75-82. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892018000100009g

Nielsen, M. J., Rasmussen, M. R., Andersen, C. B., Nexø, E, Moestrup, S. K. (2012). Vitamin B (12) transport from food to the body's cells-a sophisticated, multistep pathway. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 9(6), 345-54. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22547309/

Pascual, A., **et al.** (2010). AMIR. Manual de Hematología. 12ª ed.

Posselt, G., Backert, S., Wessler, S. (2013). The functional interplay of **Helicobacter pylori** factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. Cell Communication and Signaling (CCS), 11, 77. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3851490/

Sociedad Argentina de Hematología. (2015). Guía de Diagnóstico y Tratamiento. T, 1. Eritropatías, 31,40.

Soykan, I., Yakut, M., Keskin, O., Bektas, M. (2012). Clinical profiles, endoscopic and laboratory features and associated factors in patients with autoimmune gastritis. Digestion, 86(1), 20-6. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710370/ doi: 10.1159/000338295.

Toh, B. H. (2014). Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. Autoimmun Rev., 13(4-5), 459-62. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424193/ doi: 10.1016/J.AUTREV.2014.01.048

Toh, B. H., Chan, J., Kyaw, T., Alderuccio, F. (2012). Cutting edge issues in autoimmune gastritis. Clin Rev Allerg Immunol, 42(3), 269-78. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21174235/ doi: 10.1007/S12016-010-8218-Y

Varbanova, M., Frauenschlage, K., Malfertheiner, P. (2014). Chronic gastritis an update. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 28(6), 1031-1042. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691814001565

Yang, D. T., Cook, R. J. (2012). Spurious elevations of vitamin B12 with pernicious anemia. New Engl J Med, 366, 1742-1743. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551146/.

Zhang, Y., Weck, M. N., Schottker, B., Rothenbacher, D., Brenner, H. (2013). Gastric parietal cell antibodies, **Helicobacter pylori** infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent, 22(5), 821-6. Recuperado de: https://aacrjournals.org/cebp/article/22/5/821/282911/Gastric-Parietal-Cell-Antibodies-Helicobacter.

Capítulo 48

Drepanocitosis

Daniel Blanco Bouza

La drepanocitosis (una hemoglobinopatía) causa una anemia hemolítica crónica que afecta casi exclusivamente a individuos de raza negra. Es causado por herencia homocigota de genes para la hemoglobina S. Los eritrocitos en forma de hoz ocluyen el vaso y son propensos a la hemólisis, lo que provoca crisis de dolor intenso, isquemia orgánica y otras complicaciones sistémicas. Las exacerbaciones agudas (crisis) pueden ser frecuentes. A veces aparece una infección, una aplasia de la médula ósea o el compromiso agudo pulmonar (síndrome torácico agudo), que pueden ser fatales. Ocurre anemia y las células falciformes suelen ser evidentes en el frotis periférico. El diagnóstico requiere electroforesis de la hemoglobina. Las crisis dolorosas se tratan con analgésicos y otras medidas de apoyo. A veces se requieren transfusiones. Las vacunas contra infecciones bacterianas, la profilaxis antibiótica y el tratamiento intensivo de las infecciones prolongan la supervivencia. La hidroxiurea puede reducir la frecuencia de las crisis y del síndrome torácico agudo.

Diagnóstico

Las personas con enfermedad de células falciformes comienzan a tener signos de la enfermedad durante el primer año de vida, por lo general alrededor de los cinco meses de edad. Los primeros síntomas pueden incluir:

- Hinchazón dolorosa de las manos y los pies.
- Fatiga o irritabilidad por la anemia.
- Ictericia.

Los efectos de la enfermedad de células falciformes varían de persona a persona y pueden cambiar con el tiempo. La mayoría de sus signos y síntomas están relacionados con complicaciones de la enfermedad.

Crisis drepanocítica

Cualquier factor que reduzca la cantidad de oxígeno en la sangre, como el ejercicio fuerte, el alpinismo, volar a grandes alturas sin suficiente oxígeno o una enfermedad, puede desencadenar una crisis drepanocítica (también denominada exacerbación). Esta crisis de dolor (vaso-oclusiva) en la anemia de células falciformes es un episodio de aumento de los síntomas y puede consistir en un empeoramiento repentino de los síntomas de la anemia, tales como dolor (a menudo en el abdomen o en los huesos largos de brazos y piernas), fiebre y a veces dificultad respiratoria. El dolor abdominal es intenso y puede producir vómitos. A veces, las complicaciones adicionales ocurren junto con una crisis de dolor, incluyendo:

- Crisis aplástica: la producción de glóbulos rojos en la médula ósea se detiene durante la infección con algunos virus.
- Síndrome torácico agudo: causado por la obstrucción de los capilares de los pulmones.
- Secuestro hepático: rápida hipertrofia del hígado.

El síndrome torácico agudo puede darse en personas de todas las edades, pero es más frecuente en niños. El síndrome torácico se caracteriza por un fuerte dolor en el pecho y dificultad respiratoria. Los

episodios repetidos de síndrome torácico predisponen a sufrir hipertensión pulmonar (hipertensión en el vaso sanguíneo que transporta la sangre desde el corazón hasta los pulmones). El síndrome torácico agudo puede ser mortal.

Complicaciones

La mayoría de las personas que padecen anemia de células falciformes presentan agrandamiento del bazo durante la infancia porque las células falciformes se quedan atrapadas en dicho órgano. En la adolescencia suele estar tan lesionado que se contrae y deja de funcionar. Como el bazo ayuda a combatir la infección, las personas que padecen anemia drepanocítica son más propensas a desarrollar neumonía por neumococo u otras infecciones. Las infecciones, en especial las víricas, pueden reducir la producción de glóbulos rojos sanguíneos, de tal manera que la anemia se torna más grave.

El hígado se agranda progresivamente a lo largo de la vida (provocando plenitud abdominal) y a menudo se forman cálculos biliares a partir del pigmento que liberan los glóbulos rojos fragmentados.

El corazón suele aumentar de tamaño y un corazón hipertrofiado es menos eficaz en el bombeo de sangre al cuerpo, lo que posiblemente acabará provocando una insuficiencia cardiaca. Los soplos cardiacos son frecuentes.

Los niños que padecen anemia drepanocítica suelen tener un torso relativamente corto, pero sus brazos, piernas, dedos de las manos y dedos de los pies son largos. Las alteraciones en los huesos y la médula ósea causan dolor óseo, especialmente en las manos y en los pies. Pueden presentarse episodios de dolor articular acompañados de fiebre y es probable que la articulación de la cadera llegue a dañarse tanto que, finalmente, tenga que ser reemplazada.

La falta de circulación en la piel causa úlceras en las piernas, sobre todo en los tobillos. Con frecuencia, los varones jóvenes padecen erecciones persistentes y dolorosas (priapismo). Estos episodios pueden dañar permanentemente el pene, de manera tal que el hombre afectado puede perder la capacidad de erección en adelante. El bloqueo de los vasos sanguíneos provoca accidentes cerebrovasculares, que dañan el sistema nervioso. En las personas mayores se deterioran las funciones pulmonar y renal.

Exámenes complementarios

Las pruebas complementarias que confirman el diagnóstico son:

- Estudios de la hemoglobina: se utilizan para definir el tipo de hemoglobinopatía como electroforesis, enfoque isoeléctrico o cromatografía líquida de alto rendimiento que informa resultados cuantitativos.
- Análisis del ADN: estudio en familiares, aunque no es necesario en la mayoría de los casos.

Las pruebas complementarias que apoyan el diagnóstico y detectan complicaciones son:

- Hematocrito: 20-30 %: anemia leve a moderada, leucocitos por encima de la media y trombocitosis.
- Conteo de reticulocitos: elevado.
- Lactato deshidrogenasa (LDH): elevada.
- Haptoglobina: disminuida.
- Bilirrubina no conjugada: elevada.
- Lámina periférica: drepanocitos, policromasia, cuerpos de Howell-Joly. Células en diana en la hemoglobina SC.
- Constantes corpusculares: anemia normocítica normocrómica; si es microcítica, se debe sospechar talasemia o déficit de hierro.
- Test de solubilidad de la hemoglobina: poco específico ya que no distingue entre el rasgo siklémico y la enfermedad.
- Estudio del hierro sérico y capacidad de saturación.
- Análisis de orina: hematuria y proteinuria. Es necesaria para descartar infección, litiasis o trombosis renal en episodios agudos.
- Electrólitos, especialmente el potasio por alteración en la secreción renal.

- Urea, creatinina, ácido úrico: detección de enfermedad renal crónica.
- Hemocultivos: en pacientes febriles con sospecha de bacteriemia.
- Rayos X de tórax: sospecha de síndrome torácico agudo, bronconeumonía y atelectasias.
- Rayos X óseos: indicados en crisis dolorosas que no responden al tratamiento, para descartar necrosis avascular u osteomielitis.
- Ultrasonido abdominal: determinar el tamaño del bazo y litiasis vesicular.
- Doppler transcraneal: valoración del flujo de los vasos intracraneales, indicador de riesgo de ictus.
- Ecocardiograma: pesquisa de hipertensión pulmonar y evaluación de función cardiaca.
- Resonancia magnética nuclear: permite diferenciar infartos óseos de la osteomielitis.

Tratamiento

Se sustenta en la prevención, las medidas generales y específicas, así como en la terapéutica de las complicaciones:

- Los tratamientos se dirigen a la prevención de las crisis.
- Tratamiento de las crisis y de los trastornos que las causan.
- Control de la anemia.
- Aliviar los síntomas.

Un trasplante de células madre puede curar la anemia de células falciformes (anemia drepanocítica o drepanocitosis). La persona afectada por esta enfermedad puede ser receptora de un trasplante de médula ósea o de células madre de un miembro de su familia o de otro donante, que no tenga el gen de la anemia drepanocítica. Aunque tal trasplante puede ser curativo es arriesgado, por lo que no se hace a menudo. Los beneficiarios deben tomar medicamentos que inhiben el sistema inmunitario durante el resto de su vida.

Actualmente está en estudio la terapia génica (genoterapia), una técnica en la cual se implantan genes normales en las células precursoras (células que producen glóbulos sanguíneos).

Prevención de las crisis por anemia de células falciformes (anemia drepanocítica o drepanocitosis)

Las personas que padecen enfermedad de células falciformes han de evitar las actividades que reducen la cantidad de oxígeno en la sangre y buscar atención médica inmediata aun cuando presenten enfermedades menores, como, por ejemplo, algunas infecciones víricas. Como tienen un mayor riesgo de infección, deben recibir las vacunas neumocócica, meningocócica y contra la gripe, haemophilus influenzae de tipo b. Los niños suelen tomar penicilina por vía oral desde los 4 meses de edad hasta los 6 años de edad.

Algunos fármacos ayudan a controlar la anemia drepanocítica. La hidroxiurea incrementa la producción de una forma de hemoglobina encontrada principalmente en fetos, que disminuye la cantidad de glóbulos rojos (eritrocitos) que adquieren forma de hoz. Por lo tanto, reduce la frecuencia de las crisis drepanocíticas y del síndrome torácico agudo.

Control de la anemia

Se suministra ácido fólico, una vitamina que ayuda al cuerpo a producir nuevos glóbulos rojos.

Pueden realizarse transfusiones de sangre para revertir la anemia.

Tratamiento de las crisis por anemia de células falciformes (anemia drepanocítica o drepanocitosis)

Las crisis drepanocíticas requieren, a veces, hospitalización. A las personas afectadas se les suministra gran cantidad de líquidos por la vena (vía intravenosa) y fármacos para aliviar el dolor. Cuando la anemia es tan grave como para suponer un riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o lesión pulmonar, se lleva a cabo una transfusión de sangre y se administra oxígeno. Asimismo, deben

tratarse los trastornos que provocan las crisis, como, por ejemplo, una infección:

- Crisis dolorosa aguda:
  - Hidratación adecuada de 3-5 L por día. No exceder en 1,5 veces el volumen calculado como mantenimiento de las necesidades de líquido diarias. Administrar, inicialmente, por vía intravenosa hidratación con dextrosa al 5 % más solución de cloruro de sodio al 0,45 % más cloruro de potasio 20 mEq/L.
  - Dolor leve a moderado: administrar paracetamol 500 mg c/4-6 h en combinación con codeína 15-60 mg c/4 h o ibuprofeno 200-800 mg c/6-8 h o naproxeno 500 mg inicial y continuar con 250 mg c/6-8 h o diclonfenaco 75 mg c/12h vía intramuscular.
  - Dolor moderado a severo: administrar tramadol 100 mg por vía intravenosa o intramuscular c/8 h.
  - Dolor severo: administrar morfina por vía intravenosa o intramuscular de 5-10 mg c/4-6 h.
- Síndrome torácico agudo:
  - Administrar oxígeno a 2 L/min por catéter nasal a pacientes con saturación de oxígeno entre el 92-95 % y gasometría arterial que muestre presión arterial de oxígeno entre 70-80 mm Hg. La transfusión y la exsanguíneo transfusión están indicadas con una presión parcial de oxígeno (PaO_2) menor que 70 mm Hg o más del 10 % por debajo de los valores basales. Se administra antibioticoterapia de amplio espectro que cubra gérmenes intracelulares (ceftriaxone y azitromicina).
- Crisis aplástica:
  - Transfusiones: uso de gammaglobulina a altas dosis 1 g/kg/día en infección por parvovirus B19.
- Crisis de secuestro:
  - Transfusiones y esplenectomía en individuos con crisis repetidas o en episodios potencialmente letales.
- Ictus:
  - Uso de activador del plasminógeno tisular en eventos isquémicos de menos de 3 h de evolución. Aspirina 325 mg/día en caso que no sea factible realizar la trombolisis.
- Nefropatía:
  - Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en pacientes con microalbuminuria. Eritropoyetina en pacientes que desarrollan enfermedad renal crónica terminal. Su uso en combinación con la hidroxiurea es seguro y produce incremento de la hemoglobina S y de la fetal.
- Hipertensión pulmonar:
  - El tratamiento no difiere del que se utiliza en el resto de los pacientes. Se recomienda la prostaciclina, anticálcicos, oxigenoterapia nocturna y el uso de anticoagulantes como wuarfarina. La hidroxiurea disminuye los eventos vasoclusivos en el pulmón.

Bibliografía

Benz, Jr., Edward, J. (2018). Disorders of Hemoglobin. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20ª Eds. J. Larry Jameson, **et al.** McGraw Hill.

Evan, M., Braunstein, M. D., PhD. (2020). Johns Hopkins School of Medicine. Última modificación del contenido. Recuperado de: https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lisis/drepanocitosis

Goldman-Cecil. (2017). Tratado de Medicina Interna. 25ª ed. Elsevier p. 366.

Hernández García, M. T., Hernández Nieto, L., Pereira Saavedra, A., Vives Corrons, J. L. (Eds.). (2017). Enfermedades de la Serie Roja. Anemias. En Farreras Rozman. Medicina Interna. 18ª ed. V. 1.

Matarama Peñate, M., **et al.** (2005). Medicina interna. Diagnóstico y Tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

Roca, G., **et al.** (2017). Anemia drepanocitica. En Temas de Medicina interna. 5ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/roca-goderich-temas-de-medicina-interna-tomo-2-5ta-ed/

Capítulo 49

Anemia aplásica

Cristóbal Valdés Otero

La anemia aplásica constituye, para muchos, un síndrome caracterizado por la insuficiencia de la médula ósea para producir células de la sangre periférica, debido a daños en la célula madre pluripotencial. Este tipo de anemia se asocia a ciertos factores ambientales y otras enfermedades. Existe una hipoplasia de las tres series eritroide, mielocítica y megacariocítica sin evidencia de infiltración neoplásica de la médula o de síndromes mieloproliferativos, por lo que en ocasiones resulta inexacto llamarla así. La anemia aplásica pura es poco frecuente y se caracteriza por una severa reducción del número de reticulocitos en sangre periférica, virtual ausencia de precursores eritroides en la médula ósea y presencia de los otros precursores con morfología normal.

Epidemiología

Se ha estimado que la anemia aplásica ocurre en 2-4 personas por millón de población al año; es más frecuente en el hemisferio oriental y tiene incidencia igual en ambos sexos con picos de presentación entre la segunda y tercera décadas de la vida, así como después de los 60 a los 65 años.

Causas

Las causas principales de la anemia aplásica y estados relacionados son:

- Anemia aplásica autoinmune:
  - Adquirida.
  - Inducida por fármacos: dependiente y no dependiente de la dosis y exposición.
  - Infecciones: hepatitis, virus de Epstein-Barr, parvovirus humano B19, VIH, etc.
- Insuficiencia autoinmunitaria de estirpes aisladas:
  - Agranulocitosis.
  - Aplasia eritroide pura.
- Toxicidad directa sobre las células madres:
  - Radiaciones.
  - Fármacos.
  - Sustancias químicas, bencenos y otros hidrocarburos.
- Otros estados:
  - Embarazo.
  - Hemoglobinuria paroxística nocturna.
  - Otros síndromes hereditarios.

Se considera que el 85-90 % de los casos no se conoce la causa.

Fisiopatología

Continúa siendo una interrogante los tres mecanismos causantes de la lesión medular que provoca una alteración del ADN de las células progenitoras, la participación inmunológica en el mantenimiento y progresión de la lesión, todo mediado por la expansión de los linfocitos T autoreactivos.

Se ha encontrado una asociación entre la aplasia medular y antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II DR2.

Se describen hipótesis inmunológicas como causa importante en muchos de estos enfermos, como activación irregular de linfocitos, quizás, unido a mutaciones o estados autoinmunes que implican

el número o función de CD4+/ CD25+/ células T reguladoras, que dan como resultado una inhibición de la hematopoyesis y que conduce a la apoptosis o muerte de las células madres hematopoyéticas en la médula ósea. Se ha encontrado, también, una disminución de las NKT (natural killer de células T) que tienen una función importante en el sistema inmune.

Las radiaciones producen daño en el ADN de los tejidos en actividad mitótica, lo que explica los casos de enfermos después de accidentes nucleares o personal expuesto en hospitales. En la aparición de anemia aplásica, en el curso de enfermedades congénitas o constitucionales, se ha responsabilizado a múltiples genes involucrados en los mecanismos reparadores del ADN. La razón por la que ciertos medicamentos en dosis usuales pueden causar aplasia medular continúa siendo un enigma, aunque se piensa que alteraciones en el metabolismo del fármaco pueden ser responsables. Las infecciones afectan las células de la médula ósea de forma directa o por medio de mecanismos inmunitarios. Por lo anterior se deduce que puede coexistir desde una lesión intrínseca o alteraciones congénitas de la célula madre progenitora pluripotencial que la hace vulnerable, unido a trastornos inmunológicos que desarrollan y mantienen la pancitopenia y cambios en el microambiente medular. El resultado final es una morfología de sustitución de la médula ósea por tejido graso, en ocasiones con reserva de células madres en menos de 1 % de lo normal en su forma más grave.

Diagnóstico

Para el diagnóstico hay que tener en cuenta el cuadro clínico y los resultados de los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Los síntomas pueden aparecer de forma súbita o de manera gradual y obedecen, por supuesto, a la afectación de las tres series: eritropoyética, megacariopoyética y granulopoyética.

Las manifestaciones hemorrágicas suelen ser las más precoces, como son el sangrado fácil de las encías con el cepillado, la epistaxis, la equimosis, el aumento del sangrado menstrual y los hematomas espontáneos como consecuencia de la trombocitopenia. Por lo general, la presencia de anemia es bien tolerada, con la consecuente palidez cutáneomucosa, adinamia, astenia, disnea y vértigos que tienen comienzo insidioso; todo por la disfunción de la eritropoyesis.

La vulnerabilidad a las infecciones por la granulocitopenia no es usual que sea el primer síntoma; pueden aparecer infecciones orofaríngeas, anorrectales y otras mucho más graves, en dependencia del grado de afección de los granulocitos.

Es poco frecuente encontrar linfadenopatías o esplenomegalia al examen físico, su presencia nos obliga a buscar otros diagnósticos diferenciales.

La anemia aplásica se debe distinguir de los síndromes mielodisplásicos, mieloptisis, leucemias aleucémicas, de la leucemia linfocítica aguda y de la mielofibrosis o enfermedades linfoproliferativas con infiltración medular.

Exámenes complementarios

Se indican las pruebas siguientes:

- Hemograma: hemoglobina disminuida, hay una anemia normocítica normocrómica, el recuento absoluto de leucocitos está disminuido con cifras de granulocitos menores de $0{,}2/10^9$/L, los linfocitos no están afectados.
- Conteo de reticulocitos: disminuido.
- Coagulograma: conteo de plaquetas disminuido y sin alteraciones de su función, el resto de los parámetros están normales.
- Hierrro sérico: puede estar elevado.
- Eritropoyetina: normal.
- Medulograma: hipoplasia severa de los tres sistemas con reemplazo por tejido graso.
- Biopsia de médula ósea: se observa gran cantidad de grasa y menos de 25 o 30 % de células

hematopoyéticas en el espacio de la médula ósea, las células hematopoyéticas residuales son desde el punto de vista morfológico normales y la hematopoyesis no es megaloblástica. En casos severos la biopsia es virtualmente 100 % grasa.
- Se pueden realizar otros estudios genéticos, inmunológicos y serológicos para excluir otros diagnósticos y para definir la causa que la provoca.

Pronóstico

La evolución natural de la enfermedad, en su forma más grave, es rápida y seguida de la muerte. El empleo de transfusiones de eritrocitos y plaquetas, así como el uso de antibióticos de amplio espectro, ha tenido cierta eficacia. Los inmunosupresores, los factores de crecimiento hematopoyéticos y el trasplante de células madres hematopoyéticas, hasta que el paciente recupere su función medular residual, han cambiado de manera favorable la supervivencia de los enfermos. La intensidad y la duración de la neutropenia es el factor que más se correlaciona con la supervivencia.

Tratamiento

Las consideraciones generales son:
- Eliminar el agente causal si se conoce.
- Soporte transfusional si la condición clínica del paciente lo permite, la terapia transfusional debe ser restrictiva en los candidatos a trasplante hematopoyético por la posibilidad de aloinmunización. Se deben utilizar hemoderivados irradiados si el paciente recibe o va a recibir tratamiento inmunosupresor o trasplante.
- Con el objetivo de prevenir el fallo del injerto se deben evitar los hemoderivados procedentes de sujetos emparentados.
- Alto índice de sospecha y tratamiento oportuno de las infecciones.
- Se recomienda la intervención terapéutica para evitar la sobrecarga de hierro.

Tratamiento específico

Sea cual fuere la alternativa terapéutica se debe iniciar el tratamiento lo antes posible, el tratamiento precoz ha demostrado un impacto claramente favorable en la respuesta y supervivencia de los pacientes. Al detenerse este, el ataque inmunológico más reversible es el daño del tejido hematopoyético:
- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: en un paciente joven con un hermano o familiar cercano donador con histocompatibilidad total, el trasplante alogénico proporciona una supervivencia a largo plazo aproximadamente de un 90 %. La mortalidad en adultos puede aumentar por el riesgo de enfermedad injerto huésped y las infecciones recurrentes.
- Inmunodepresores: continúan siendo eficaces para la recuperación hematológica con independencia de la transfusión y el recuento de leucocitos hasta en un 60-70 % de los pacientes y se mantienen los regímenes estándar.
- Globulina antimonocitos (ATG) 15-40 mg/kg/día por vía intravenosa durante 4-5 días.
- Globulina antilinfocítica (ALG) 3,5 mg/kg/día por vía intravenosa durante 4 días. Pueden provocar reacciones anafilácticas graves, por lo que se deben realizar pruebas de sensibilidad.
- Ciclosporina en combinación con globulina antimonocitos y globulina antilinfocítica, sobre todo en casos graves, a 12 mg/kg/día. Se puede corregir la dosis teniendo en cuenta su nefrotoxicidad, la hipertensión arterial y las infecciones oportunistas. Estas combinaciones han resultado más eficaces en adultos.
- Otros medicamentos utilizados son:
  - Metilprednisolona: 1 mg/kg/día para aliviar las reacciones inmunitarias por el uso de proteínas heterólogas (globulina antilinfocítica y globulina antimonocitos). No se recomienda su uso por periodos prolongados.
  - Actualmente se utilizan, también, el eltrombopag agonista del receptor de trombopoyetina para el tratamiento y el alemtuzumab

(anticuerpo que se dirige contra antígenos de linfocitos y otras células inmaduras de la sangre).

- Andrógenos: no se ha comprobado su eficacia, aunque se ha visto cierta mejoría del recuento leucocitario en pacientes en las formas más graves o cuando hay resistencia a los inmunosupresores.
- Factores de crecimiento hematopoyéticos: factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) se utilizan cuando el recuento de granulocitos es inferior a 500/mm^3, por lo que tienen una utilidad limitada.

Bibliografía

Babushok, D. V. (2018). A brief, but comprehensive guide to clonal evolution in aplastic anemia. Hematology-American Society of Hematology Education Program, 18(1), 457-66. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6245980/

Bakhshi, S. (2017). Aplastic anemia treatment and management. Medscape Reference. Recuperado de: https://emedicine.medscape.com/article/198759-treatment

Durrani, T., Maciejewski, J. P. (2019). Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 19(1), 97-104. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6913491/

Gómez Almaguer, D., Vázquez_Mellado, A., Navarro Cabrera, J. R., Abello Polo, V., Milovic, V., García, J., **et al.** (2017). The Latin American experience of allografting patients with severe aplastic anemia: real-world data on the impact of stem cell source and ATG administration in HLA-identical sibling transplants. Bone Marrow Transplantation, 52, 41-6. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27548465/ doi: 10.1038/BMT.2016.212

Grover, C. Bagby. (2020). Anemia aplástica y otros estados relacionados de insuficiencia de la médula ósea. En Saunders, G. T., Ruiz Arguelles. (Eds.). (2016). Goldman´s Cecil Medicine. 25ª ed. Cap. 165. pp. 1114-1121.

Farreras-Rozman (2020). Insuficiencias medulares. Aplasia medular. En Medicina Interna. 19ª ed. Gea Consultoría Editorial, p. 1611.

Means, R. T. (2016). Pure red cell aplasia. Blood, 21, 2504–2509. Recuperado de: https://ashpublications.org/blood/article/128/21/2504/35728/Pure-red-cell-aplasia

Sanz Alonso, M. A., Carreras, E., Carreras Pons, E; Montserrat Rovira (coord.), Jaime Sanz Caballer (coord.). (2015). Manual Práctico de Hematología Clínica, Insuficiencias Medulares, Aplasia Adquirida, Editores: Molins de Rei [Barcelona], 5ª ed.

Scheinber, P. (2018). Avances recientes y resultados a largo plazo del tratamiento médico de la anemia aplástica adquirida: ¿Se curan los pacientes? Hematol Oncol Clin North Am, 32(4), 609-18. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/journal/hematology-oncology-clinics-of-north-america/vol/32/issue/4

Vallejo, C. (2021). Aplasia medular adquirida. En Manual de Eritropatología. Madrid: Ambos Ed. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062412/

Capítulo 50

Trombopenia inmune primaria

Josefa Companioni Tamayo

El término púrpura trombocitópenica inmunológica (PTI), aunque generalizado, debe ser abandonado y en su lugar utilizar el de trombopenia o trombocitopenia inmune primaria (TIP).

Los valores de referencia para los conteos de plaquetas oscilan entre 150-450 x 10^9/L.

Aunque trombocitopenia es el término que se utiliza para referirse a los conteos plaquetarios por debajo de 150 x 10^9/L, se considera que aproximadamente un 2,5 % de la población puede tener valores más bajos. Aunque no existe una cifra de plaquetas estrechamente relacionada con la aparición de sintomatología, se acepta que:

- Por encima de 50 000/mm^3 son pocas las manifestaciones clínicas, a no ser que se asocie con una alteración de la calidad de las plaquetas.
- Entre 10 000-50 000/mm^3 las hemorragias son frecuentes, pero pueden ser leves.
- Por debajo de 5000-10 000/mm^3 la incidencia de las hemorragias espontáneas es alta y en ocasiones graves. Son particularmente peligrosas las del sistema nervioso central y las digestivas.

Hay que diferenciar una trombocitopenia verdadera del de seudotrombocitopenia que se reserva para la trombocitopenia ficticia, por la formación de agregados plaquetarios, secundaria a la recogida de sangre con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), por la presencia de macroplaquetas, y a la en lectura en contadores automatizados a más de 1 h de obtenida la muestra. En estos casos el examen del frotis establece el diagnóstico a la vez que permite descartar otras causas como la destrucción mecánica que se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome hemolítico urémico (SHU) o la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), al tener en común la presencia de esquistocitos por tratarse de anemias hemolíticas microangiopáticas.

Patogenia

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad hemorrágica adquirida, de naturaleza autoinmune. Se caracteriza por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de algunos de los complejos mayores de glicoproteínas plaquetarias (más frecuentemente contra las inmunoglobulinas IIb/IIIa), formando complejos, que son depurados, de la circulación por el sistema mononuclear fagocítico en el bazo y con menor frecuencia en el hígado. Esto ocurre debido a que los macrófagos esplénicos contienen receptores para la facción fracción cristalizable de la molécula de inmunoglobulina G (IgG). Igualmente se ha demostrado que las células T pueden producir directamente lisis de las plaquetas y los anticuerpos antiplaquetarios pueden ejercer un efecto directo sobre los megacariocitos al bloquear la trombopoyesis, contribuyendo a la trombocitopenia. El conocimiento de este último mecanismo ha permitido un nuevo enfoque terapéutico al posibilitar el uso de agonistas del receptor de la trombopoyetina.

Los términos de trombopenia inmune primaria y secundaria comparten la existencia de una trombocitopenia aislada (≤100 000/mm^3) y ambas son mediadas por autoanticuerpos. La diferencia estriba en que en los casos primarios no se encuentra la

causa, por lo que el diagnóstico es siempre por exclusión.

Diagnóstico

Hay que tener en cuenta el cuadro clínico y el resultado de los exámenes complementarios.

Los criterios diagnósticos son:

- Plaquetas <100 000/mm^3.
- Sistema megacariopoyético íntegro o hiperplástico.
- Sin afectación de las series eritro y granulopoyética.
- Exclusión de otras causas.

La trombocitopenia relevante tiene lugar cuando el conteo de plaquetas cae por debajo de 100 000/mm^3.

Cuadro clínico

La trombopenia o trombocitopenia inmune primaria es un trastorno heterogéneo con sintomatología de sangrado de grado variable (ligero a severo). Tiene dos formas clínicas. Una, la forma más aguda es propia de la infancia, afecta por igual ambos sexos, es autolimitada y en general remite de manera espontánea; dos, en su forma crónica afecta mayormente a adultos, con predominio en mujeres (2-3:1), es de inicio más gradual, más proclive a complicaciones y las remisiones espontáneas son poco frecuentes, por lo que casi siempre van a requerir tratamiento. En los niños se recoge el antecedente de infección viral o bacteriana hasta 6 semanas previas y, en algunos casos, se recoge el antecedente de inmunización reciente.

En adultos puede tener inicio insidioso y originarse por un episodio agudo, del cual entre un 70-80 % puede evolucionar a la cronicidad. Algunos estudios han evidenciado que hay una tendencia al diagnóstico de esta entidad después de los 60 años, más de lo que se creía con anterioridad.

Las manifestaciones hemorrágicas son las mismas, tanto en la forma aguda como crónica. Los enfermos sintomáticos presentan hemorragias petequiales y púrpuras repentinas. Pueden aparecer ampollas hemorrágicas en cavidad bucal, junto con epistaxis y hemorragias del tubo digestivo y genitourinario. La hemorragia cutánea es más frecuente en las porciones distales de las extremidades. Algunos autores utilizan el término de púrpura seca cuando predomina el sangrado en forma de petequias y equimosis. Si predomina el sangrado mucoso (epistaxis, gingivorragia, metrorragias) lo denominan púrpura húmeda. La presencia de púrpura húmeda se considera un predictor de hemorragia más grave.

La complicación más temida es la ocurrencia de una hemorragia intracraneal, pero esta rara vez ocurre.

Si se detecta esplenomegalia o aumento de volumen de los ganglios se debe poner en duda el diagnóstico de trombopenia inmune primaria.

Exámenes complementarios

Según los recuentos plaquetarios la trombopenia o trombocitopenia inmune primaria se clasifica en:

- Muy severa: menos de 20 000/mm^3.
- Severa: menos de 50 000/mm^3.
- Moderada: 51-100 000/mm^3.
- Leve: 101-149 000/mm^3.

Al tratarse de un diagnóstico de exclusión los complementarios están dirigidos, precisamente, a descartar las causas secundarias de trombocitopenia inmune.

En pacientes adultos requiere la exclusión de otras entidades como las enfermedades autoinmunes del tipo del lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoidea, los trastornos linfoproliferativos, anemia hemolítica autoinmune (síndrome de Evans), otras neoplasias no hematológicas (pulmón, ovario) y las infecciones por VIH, los virus de la hepatitis, tuberculosis, etc.

El estudio de la médula ósea no se recomienda de manera rutinaria en niños; sin embargo, el medulograma y la biopsia de médula ósea en adultos permite descartar leucemias, síndromes mielodisplásicos y otros procesos que invaden la médula.

Las guías americanas de hematología (ASH) no recomiendan el uso rutinario de pruebas para la detección de anticuerpos antiplaquetarios por

su poca sensibilidad y especificidad, porque su resultado no predice la evolución del paciente ni influyen en la decisión terapéutica.

La cuantificación de las inmunoglobulinas G, A y M en el paciente pediátrico con trombopenia persistente crónica pueden sugerir un estado de inmunodeficiencia. Se indicará prueba de Coombs directo si a la trombocitopenia la acompañan anemia y reticulocitosis.

Igualmente, por la asociación de trombocitopenia inmune con infección por Helicobacter pylori la indicación de la prueba del aliento o el antígeno fecal pueden ser de utilidad.

Tratamiento

Antes de adentrarnos en el tratamiento propiamente dicho se considera importante conocer la clasificación que propone el Comité de Expertos de la European Hematology Association, el cual dicta las pautas a seguir:

- Trombopenia inmune primaria de reciente comienzo: hasta 3 meses desde el diagnóstico.
- Trombopenia inmune primaria persistente: dura entre 3-12 meses.
- Trombopenia inmune primaria crónica: dura más de 12 meses.

Esta clasificación sugiere abandonar el término de púrpura trombocitopénica aguda.

Para la toma de la decisión terapéutica es necesario individualizar al paciente. Tener en cuenta que las metas del tratamiento son:

- Prevenir episodios severos de sangrado.
- Mantener conteos hemostáticos de plaquetas.
- Minimizar la toxicidad de los medicamentos.
- Permitir una buena calidad de vida.

En algunos pacientes adultos las decisiones óptimas de tratamiento pueden constituir un desafío. En los niños la remisión espontánea ocurre en un alto porcentaje de los casos por lo que la conducta en principio será expectante, además de observación y restringir la actividad física.

Por la asociación Helicobacter pylori y trombopenia o trombocitopenia inmune primaria varios autores recomiendan erradicar la infección en pacientes que provengan de zonas con alta prevalencia de infección por esta bacteria e incluir el tratamiento a aquellos pacientes resistentes a la administración de esteroides o que tengan recaídas y requieran tratamiento secundario, porque además de demostrar una respuesta favorable, el costo y los efectos secundarios de erradicación son bajos.

Los pacientes con conteos de plaquetas de 50 000 o más, los que no tienen sangrado espontáneo, que no van a someterse a un proceder quirúrgico o que no respondieron al tratamiento inicial con esteroides puede mantenerse una conducta expectante.

Los pacientes con síntomas y con recuentos plaquetarios por debajo de 30 000/mm^3, los glucocorticoides siguen siendo la primera línea de tratamiento. Estos son efectivos y baratos, pueden emplearse la prednisona a razón de 1-2 mg/kg/día por vía oral o la dexametasona a 40 mg/día durante 4 días c/4 semanas hasta 4 ciclos; una vez que se alcance la cifra de 100 000 se comienza a disminuir el esteroide que debe ser alrededor de los días 10 y 20. Estudios recientes sugieren que los tratamientos a base de dexametasona producen tasas de respuesta más altas y remisiones más prolongadas. Igualmente se ha utilizado el IgG4 a razón de 1 g/kg por 2 días con respuesta eficaz pero transitoria y en algunos países se ha autorizado el uso de Ig anti-Rh (anti-D) a una dosis de 50-75 µg/kg vía endovenosa para pacientes Rh positivos y que no hayan sido esplenectomizados, estos dos últimos medicamentos son costosos.

Si una vez suspendidos los esteroides las cifras de plaquetas permanecen alrededor de 50 000 se mantendrá al paciente en observación. Si una vez suspendidos los esteroides las cifras de plaquetas retornan a los valores iniciales de 30 000 o menos un segundo ciclo a dosis tope es discutido; no obstante, se han utilizado dosis bajas entre 10 y 20 mg diarios por vía oral como mantenimiento, se ha utilizado otros ciclos de Ig anti-Rh (anti-D) y se

preconiza el uso de anticuerpo monoclonal anti-CD 20 (rituximab) a dosis de 375 mg/m^2 vía endovenosa c/4 semanas. El uso del rituximab y de los agonistas del receptor de la trombopoyetina ha replanteado el tratamiento en pacientes con trombopenia o trombocitopenia inmune primaria crónica. El rituximab inicialmente utilizado en neoplasias linfoides para trombopenia o trombocitopenia inmune primaria crónica tiene un nivel de recomendación 2B y para trombopenia o trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria es de 2C.

Si una vez cumplidos las propuestas de tratamiento anteriores las cifras de plaquetas permanecen alrededor de 50 000 se mantendrá al paciente en observación; si por el contrario persisten los síntomas hemorrágicos o las plaquetas están ≤30 000, pudiera prolongarse el tratamiento con rituximab o considerar la esplenectomía (se debe observar que algunos años atrás después del fracaso del tratamiento esteroideo la cirugía era la opción inmediata).

En niños la esplenectomía, si es necesaria, debe considerarse hasta después de los 7 años de edad por el rol del bazo como órgano inmunológico. El nivel de recomendación de la esplenectomía actualmente en la trombopenia o trombocitopenia inmune primaria es 1C, los pacientes deben ser vacunados previamente contra el neumococo, Haemophilus y meningococo, de preferencia debe usarse la vía laparoscópica y una vez esplenectomizado el paciente se preconiza el uso precoz de antibióticos si aparecen procesos febriles. La esplenectomía no solo aumenta el riesgo ante infecciones, sino que aumenta también el riesgo de sufrir trombosis venosa.

Después de la esplenectomía si los conteos plaquetarios superan las cifras de las 50 000 se mantendrá al paciente en observación, si por el contrario el proceder fracasa y reaparecen la trombopenia muy severa y los síntomas hemorrágicos, estaremos en presencia de una trombocitopenia inmunitaria crónica refractaria, cuyas opciones de tratamiento serían las dosis bajas intermitentes de prednisona, el uso de otros agentes como vincristina a 1,4 mg/m^2/semana hasta 6 dosis en infusión continua, ciclofosfamida o azatioprina a 100-200 mg/kg/día vía oral, danazol 10-15 mg/kg/día vía oral y los agonistas del receptor de la trombopoyetina como eltrombopag a 30-75 mg/día 6 dosis vía oral. Otros agonistas del receptor de la trombopoyetina son el romiplostin que puede emplearse por vía subcutánea y el avatrombopag del que ya hay experiencias de su uso en pacientes con trombocitopenia en el curso de hepatopatías crónicas que van a ser sometidos a procederes. La utilización de estos se justifica al quedar demostrado que los niveles séricos de la trombopoyetina están disminuidos en estos pacientes y a la depresión de la producción plaquetaria. Entre sus efectos adversos destacan el aumento del riesgo de trombosis, la inducción de fibrosis medular, el riesgo de desarrollar cataratas y trombocitopenia de rebote. El nivel de recomendación es 1B para trombopenia o trombocitopenia inmune primaria crónica refractaria y 2C para su uso en segunda línea.

La decisión de tratamientos de segunda línea no depende tanto del conteo de plaquetas como de la posibilidad de riesgo de hemorragias por comorbilidades, edad, procedimientos, etc.

En la urgencia es donde único se justifica el uso de los concentrados de plaquetas, pero también se han utilizado la dexametasona, el intacglobin, el FVIIa Rh, aféresis y esplenectomía.

Los nuevos tratamientos en desarrollo son agentes antimoléculas CD38, anticuerpos antiligando CD40, inhibidores de proteosomas, inhibidores de kinasa y TPO Rh (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea).

En resumen, hay que cambiar el pensamiento que en el tratamiento de pacientes con trombopenia o trombocitopenia inmune primaria las cifras de plaquetas son la clave. La clave del tratamiento a la actualidad la deciden la triada siguiente: conteo de plaquetas + síntomas + minimizar la toxicidad de los efectos del tratamiento seleccionado.

Bibliografía

Alvarado Ibarra, M., Aguilar Andrade, C., Alvarez Vera, J. L., Amador Pérez, A.O., Anaya Cuéllar, I., Añorve Hernández, E., **et al.** (2016). Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex, 17(4), 268-286. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re164f.pdf

Castillo González, D. (2019). Trombocitopenia inmune primaria. En Enfermedades hematológicas. Diagnóstico y tratamiento. Cap. 21. La Habana, pp. 248-250. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros/enfermedades_hematologicas_diagnostico_tratamiento/enfermedades_hematologicas_seccion_v_cap21.pdf

Chaturvedi, S., Crae, K. R. (2016). Treatment of chronic immune thrombocytopenia in children with romiplostin. Lancet, 388(1039), 4-6. Recuperado de: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00589-4/fulltext

Frydman, G. H., Davis, N., Beck, P. L., Fox, J. G. (2015). **Helicobacter pylori** erradication in patients with immune thrombocytopenic purpura: a review and the role of biogeography. Helicobacter, 20(4), 239-251. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4506733/

Gómez Almaguer, D. (2014). Adult patients with immune thrombocytopenic purpura. New expectations. Elsevier. 16(65), 219-221. Recuperado de: https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-adult-patients-with-immune-thrombocytopenic-X1665579614676099

Lozano, M. L., Revilla, N., González López, T. J., Novelli, S., González Porras, J. R., Sánchez González, B., **et al.** (2016). Real-life management of primary immune thrombocitopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. Ann Hematol, 95(7), 1089-1098. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27098812/ DOI: 10.1007/S00277-016-2665-3.

Matzdorff, A., Meyer, O., Ostermann, H., Kiefel, V., Eberl, W., Kühne, T., **et al.** (2018). Immune thrombocytopenia-current. Diagnostics and therapy: Recommendations of a Join Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH and DGTI. Oncol Res Treatment, 41(supl 5), 1-30. Recuperado de: https://www.karger.com/Article/Fulltext/492187 https://doi.org/10.1159/000492187

Mazza, P., Minola, C., Melpignano, A., Polimeno, G., Cascavilla, N., Di Renzo, N., **et al.** (2016). The use of thrombopoietin-receptor agonists (TPO-Ras) in immune thrombocytopenia (ITP), a real-life retrospective multicenter experience of the Rete EmatologicaPugliese (REP). Ann Hematol, 95(2), 239-244. Recuperado de: https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-015-2556-z#citeas

Nava Gómez, J., Ortega Barnet, K. Y., Jiménez Báez, M. V. (2016). Infección por **Helicobacter pylori** en pacientes con trombocitopenia inmune primaria: ¿detección y tratamiento de erradicación rutinarios? Rev Hematol Mex, 17(2), 123-128. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2016/re162h.pdf

Provan, D., Newland, A. C. (2015). Current management of primary immune thrombocytopenia. Adv Ther, 32(10), 875-887. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635183/ DOI: 10.1007/S12325-015-0251-Z

Rojas Suárez, R., Richmond Navarro, J. (2015). Púrpura trombocitopénica inmunológica: tratamientos y resultados. 2008 - 2012. Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 5(1), 40-47. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=60728

Ruiz Gil, W. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Inmunológica. Revista Médica Herediana, 26, 246-255. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v26n4/a08v26n4.pdf

Zainal, A., Salama, A., Alweis, R. (2019). Immune thrombocytopenic purpura. J Communit Hosp Inter Med Perspect, 9(1), 59-61. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374974/

Alonso Rojas, Y. M. (2017). Púrpura de Henoch- Schönlein. Revista Médica Universidad de Ciencias Médicas de San José, Costa Rica, 2(6),15-9. Recuperado de: https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/84

Capítulo 51

Vasculitis por inmunoglobulina A

Josefa Companioni Tamayo

Actualmente la púrpura de Schölein-Henoch se le reconoce con el nombre de vasculitis por inmunoglobulina A, lo que destaca el papel de esta inmunoglobulina en la fisiopatología de esta enfermedad. Esta nueva denominación surgió en 2012 en la Conferencia Internacional de Chapel Hill.

La vasculitis por inmunoglobulina A pertenece al grupo de las vasculitis leucocitoclásticas, en la cual se afectan difusamente los capilares y arteriolas pequeñas. Esto ocurre con más frecuencia en los vasos de la piel, las articulaciones, el tubo digestivo y el riñón. Es más común en edades pediátricas, por lo que ha sido extensamente estudiada en niños, pero puede aparecer en adultos y para algunos autores en este grupo es más común de lo que se cree a pesar de la carencia de datos.

Causas

Aunque se desconoce la causa exacta, se sabe que la inmunoglobulina A interviene de forma decisiva en la inmunopatogénesis de este síndrome. Los depósitos de inmunoglobulina A desencadenan una respuesta inflamatoria local que conduce a una vasculitis leucocitoclástica con necrosis de pequeños vasos sanguíneos. Al parecer una disminución de la glicosilación de la IgA1 produce una mayor tendencia a la agregación, formando complejos macromoleculares que activan la vía alternativa del complemento.

Se han descrito factores precipitantes de la enfermedad como procesos infecciosos (M. pneumoniae, Legionella, Yersinia, parvovirus humano B19, Adenoviridae, virus de la varicela y hepatitis), fármacos (analgésicos, colchicina, dapsone, antiinflamatorios no esteroideos, macrólidos, antibióticos betalactámicos, quinolonas), alimentos y ocasionalmente se ha relacionado con tumores (linfomas, mieloma múltiple, pulmón, próstata, ovario), expresándose como un síndrome paraneoplásico.

Las personas con los haplotipos antígenos leucocitarios humanos (HLA)-DR B1 y HLA B41 parecen tener una mayor susceptibilidad, así como una evolución más tórpida.

También se ha asociado con mutaciones en el gen MEFV (gen relacionado con la fiebre mediterránea familiar) y en genes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Diagnóstico y cuadro clínico

Más del 90 % de los casos son pediátricos, siendo infrecuente en adultos. La presentación clínica en adultos comparada con los niños es similar, pero el pronóstico en mayores es menos favorable al ser estos propensos a desarrollar enfermedad renal avanzada y la enfermedad renal es el principal marcador pronóstico de la enfermedad.

El diagnóstico de la púrpura de Schölein-Henoch o vasculitis por inmunoglobulina A descansa en pilares clínicos, paraclínicos y anátomopatológicos con la demostración de depósitos vasculares de inmunoglobulina A en la inmunofluorescencia directa, tanto en la piel como cualquiera de las biopsias de los órganos afectados.

La edad promedio de aparición en el adulto es de 50 años. Al ser una vasculitis sistémica de pequeños vasos su afectación es multiórgano.

Criterios diagnósticos

Entre los criterios diagnósticos está la presencia de púrpura comúnmente palpable o petequias con predominio en miembros inferiores no relacionada con trombocitopenia (criterio obligatorio, por lo que tiene que estar presente) y uno de los siguientes:

- Dolor abdominal difuso tipo cólico, de comienzo agudo. Puede incluir invaginación y sangrado gastrointestinal.
- Artritis de comienzo agudo, definido como dolor con tumefacción o dolor con limitación del movimiento. Artralgia: dolor sin tumefacción y sin limitación del movimiento.
- Compromiso renal: proteinuria >0,3 g/24 h, cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina de la mañana >30 mmol/mEq, hematuria >5 hematíes/campo en el sedimento urinario o 2 o más en tira reactiva. Presencia de cilindros hemáticos en el sedimento.
- Histopatología: vasculitis leucocitoclástica típica con depósitos predominantemente de inmunoglobulina A o glomerulonefritis proliferativa con depósitos predominantemente de inmunoglobulina A.

Se debe observar que la edad se suprime de los criterios diagnósticos. En adultos las lesiones cutáneas son las más frecuentes y pueden observarse vesículas hemorrágicas o lesiones necróticas y, en general, tiene cierta predilección por los miembros superiores en su ubicación. La ausencia del clásico rash purpúrico hace que el cuadro pueda confundirse con otras enfermedades.

El dolor abdominal puede requerir la valoración de un cirujano. Las diarreas son frecuentes.

La afectación articular más frecuente se localiza en tobillos, caderas y rodillas. Los síntomas articulares son los segundos en frecuencia y la afectación suele ser oligoarticular. El dolor es migratorio y recurrente.

La presencia de afectación renal aumenta con la edad en la adultez, que van desde afectación del sedimento urinario hasta oliguria, hipertensión arterial o proteinuria. La insuficiencia renal es rara, pero es más frecuente en adultos cuando se comparan con niños.

Otros síntomas que pueden presentarse, pero en general son poco frecuentes, son cefalea, hemoptisis, conjuntivitis hemorrágica, miositis, compromiso testicular, neumonía intersticial, entre otros.

En los adultos es importante hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades sistémicas autoinmunes que producen síntomas similares como las poliangitis, el síndrome de Churg-Strauss, la enfermedad de Wegener, la crioglobulinemia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea y la enfermedad de Behcet.

Exámenes complementarios

Los datos de laboratorio en la púrpura de Schölein-Henoch son inespecíficos, sirven para determinar la extensión orgánica de la enfermedad y excluir otras enfermedades:

- Hemograma completo: suele ser normal. En pocos casos donde ha habido hemorragia puede mostrar anemia; también haber leucocitosis, neutrofilia, eosinofilia y trombocitosis reactiva.
- Eritrosedimentación: acelerada. Puede haber proteína C reactiva elevada.
- Estudios de coagulación: normales, salvo la prueba del lazo (Rumpel-Leede), que es moderadamente positiva en 25 % de los casos. En algunos pacientes se han encontrado disminución del factor XIII (estabilizante de fibrina), coincidiendo con la presencia de dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal.
- Parcial de orina: si hay compromiso renal, pueden aparecer cilindros, hematíes y albúmina dosificable.
- Sangre oculta en heces fecales: puede ser positiva y se debe estudiar siempre.
- Creatinina y urea: se welevan si hay compromiso renal.
- Inmunoelectroforesis: muestra elevación de la inmunoglobulina A y la inmunoglobulina G. Si

se cuantifican las IgG se observa una elevación de los isotipos IgG1 e IgG4.
- Anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoideo, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) tanto de inmunoglobulina G como de inmunoglobulina A son negativos en la mayoría de los casos.
- Biopsia de piel: vasculitis leucocitoclástica que afecta los pequeños vasos (arteriolas, vénulas y capilares). Ese término histológico describe una vasculitis neutrofílica que se manifiesta por la presencia de polimorfonucleares, desechos nucleares y depósitos de fibrina en la luz o en la pared del vaso y es patognomónica del Schönlein-Henoch cuando los complejos de inmunoglobulina A se identifican.
- El tejido fresco congelado en el medio de Michaelis puede examinarse por inmunofluorescencia para hallar depósitos de inmunoglobulina A en los vasos de la dermis.
- Biopsia renal: aspecto variable, puede ser desde una proliferación mesangial leve a una glomerulonefritis con semilunas características, pasando por proliferación mesangial difusa. Por inmunofluorescencia, lo característico son los depósitos mesangiales difusos de inmunoglobulina A; en ocasiones, también de C3 y properdina. Debe reservarse para pacientes con diagnóstico incierto y en aquellos con afectación renal grave.
- Los niveles séricos de inmunoglobulina A se encuentran elevados en la mitad de los pacientes, pero su determinación no confirma el diagnóstico y su concentración no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. En realidad es una prueba sobreutilizada que carece de sensibilidad y que puede aumentar en otros procesos patológicos.
- Rayos x de tórax: para descartar infección y hemorragia pulmonar.
- Ecografía de abdomen y tomografía axial computarizada: si se sospecha invaginación intestinal.

Muchos estudios coinciden en considerar como factores de mal pronóstico los siguientes:

- Ser paciente mayor de 8 años al debut.
- Afectación abdominal.
- Púrpura persistente.
- Presencia de síndrome nefrítico/nefrótico.
- Disminución de la actividad del factor XIII.
- Hipertensión arterial.
- Presencia de fallo renal al inicio de la enfermedad.
- Presencia de esclerosis glomerular/glomerulonefritis con más del 50 % de semilunas/atrofia y fibrosis túbulointersticial en la biopsia renal.

A pesar de tratarse de una enfermedad autolimitada, pueden ocurrir recurrencias que son más leves y de menor duración que el episodio original. La recurrencia no predice una peor evolución a largo plazo.

Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es prevenir, detectar y tratar precozmente las posibles complicaciones. En general no precisa de ningún tipo de tratamiento en la mayor parte de los casos, excepto observación, reposo, seguimiento clínico, búsqueda e identificación del posible agente causal. Los antiinflamatorios no esteroideos y los esteroides constituyen las primeras líneas de tratamiento.

En general, para el enfoque terapéutico, se toman en cuenta los criterios de expertos y los resultados de series de casos:
- Tratamiento de las lesiones cutáneas: suelen resolver con el reposo; si son muy extensas o con tendencia a la cronicidad, están indicadas las dosis bajas de esteroides, prednisona 15-30 mg/día. Cuando los síntomas cutáneos recurren se ha utilizado dapsone y colchicina con buena respuesta.
- En las artritis se prefieren de entrada los antiinflamatorios no esteroideos, aunque si estos se acompañan de afectación digestiva o renal es preferible usar dosis bajas de esteroides. Con el uso de los antiinflamatorios no esteroideos en estos pacientes no existe evidencia que aumenta

el riesgo de hemorragia digestiva. Los corticoides disminuyen la intensidad del dolor articular.

- El tratamiento de las manifestaciones digestiva y renal es controvertido. La afectación digestiva suele ser autolimitada, pero algunos autores defienden el uso de esteroides porque pueden acelerar la recuperación de los síntomas digestivos por su efecto antiinflamatorio en el control del dolor abdominal y al reducir el riesgo de invaginación. La prednisona puede usarse a dosis de 1-2 mg/kg/día, también se ha utilizado los pulsos de metilprednisolona entre 10-30 mg/kg, máximo 1 g por 3 días consecutivos.
- En pacientes con nefropatía se ha propuesto el uso de esteroides, uso de bolos de ciclofosfamida, azatioprina y plasmaféresis. Los pacientes con daño renal mantendrán seguimiento prolongado. Es importante que el paciente sea valorado por el Departamento de Nefrología. Pueden emplearse también los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores II de la angiotensina (ARA-II). En las formas más graves se ha combinado la metilprednisolona con ciclosporina y azatioprina como mantenimiento y esteroides.

En casos más graves se han utilizado otras terapias que necesitan más estudios, como el uso de anticoagulantes combinado con corticosteroides e inmunosupresores; la plasmaféresis, como medio para eliminar sustancias no deseadas, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y el rituximab.

Bibliografía

Andrade, R., Añón, X., Pérez, V., Amaral, M., Llambí, L., Baccino, C., **et al.** (2011). Púrpura de Schönlein-Henoch, presentación en el adulto. Arch Med Intern, 33(3), 71-75. Recuperado de: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2011000300004

Antonio Feu, S., Carabaño Aguado, I. (2017). Afectación articular en la púrpura de Henoch- Schönlein: revisión a propósito de un caso. Rev Pediat Atención Prim, 19(73), 71-73. Recuperado de: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322017000100011

Augusto, J. F., Sayegh, J., Delapierre, L. (2012). Adición de intercambio de plasma a gucocorticoides para el tratamiento de la púrpura de Schönlein-Henoch severa en adultos: una serie de casos. 2012. Am J Kidney Dis, 59, 663-669. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S027263861200008X?via%3Dihub

Borlan Fernández, S. (2020). Vasculitis por Inmunoglobulina A. (púrpura de Schönlein-Henoch). Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de Pediatría, 2, 225-238. Recuperado de: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_vasculitis_iga.pdf

Brogan, P., Eleftheriau, D. (2018). Vasculitis update: pathogenesis and biomarkers. Pediat Nephrol, 33(2), 187-198. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5769819/

Calvo Rio, V., Lorecera, J., Mata, C., Martin, L., Ortiz Sanjuan, F., Alvarez Blanco, L., **et al.** (2014). Henoch – Schönlein purpura in Nothern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. Medicine (Baltimore), 93(2), 106-113. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616305/

Camacho Lovillo, M. S., Cruz, Lirola. (2017). Púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis. Pediat Integr, XVI (3), 183-195. Recuperado de: https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2017-04/purpura-de-shonlein-henoch-enfermedad-de-kawasaki-y-otras-vasculitis/

Campos, S. R. (2014). Púrpura de Schönlein-Henoch. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de Pediatría, 1,131-140. Recuperado de: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13-purpura-SH.pdf

Charpentier Molina, R. J., Loaiza Quirós, K. V. (2021). Manejo clínico inicial de la esclerosis lateral amioatrófica, 6(2). Recuperado de: https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/index

Dalpiaz, A., Schwamb, R., Miao, Y., Gonka, J., Wolzter, W., Khan, S. A. (2015). Urological manifestations of Henoch- Schönlein Purpura: a review. Current Urology, 8(2), 66-73. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4748780/

Daripally, V. K., Shah, N. S. (2012). Henoch- Schönlein purpura: a rare vasculitis in older adults. J. R Coll Phys Edinb, 42(2), 124-127. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22693696/ DOI: 10.4997/JRCPE.2012.207

Do Young, J., Ye Rim, K., Min Heui, Y., Mee K., Namgoong, M. K., (2017). Características clínicas y pronósticas de la púrpura de Schönlein-Henoch en niños y adultos: estudio retrospectivo de 13 años en un solo centro. Childhood Kindey Dis, 21(2), 61-68. Recuperado de: https://www.koreascience.or.kr/article/JAKO201732060821498.page DOI. ORG/10.3339/JKSPN.2017.21.2.61

Gómez, S., Pérez, M., Pellegrini, M., Isern, E., Quintana, C., Artacho, P., **et al.** 2020). Púrpura de Schönlein-Henoch en pediatría: Diez años de experiencia en un consultorio de moderado riesgo en un hospital general. Portal Regional da BVS Informação e Conhecimento para a Saúde, 118(1), 31-37. Recuperado de: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1095338

Hee-Lee, Y., Bin Kim, Y., Wook Koo, J., Chung, J. K. (2016). Henoch- Schönlein purpura in children hospitalized at a tertiary hospital during 2004–2015 in Korea: epidemiology and clinical management. Pediat Gastroenterol, Hepatology & Nutrition, 19(3), 175-185. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061659/

Kaswala, D., Chodos, A., Ahlawat, S. (2016). Henoch-Schönlein purpura with gastrointestinal involvement in an adult patient. Gastroenterol Hepatol (N.Y), 12(5), 321-3. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4973562/

Krishnan, M., Nahas, J. (2016). Purpura de Henoch-Schönlein e invaginación de inicio en la edad adulta: una presentación rara. Informes de casos de Reumatología, 2016,3957605. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5056275/

Nicoara, O., Tnombley, K. (2019). Immunoglobulin A vasculitis. Pediat Clin North Am, 66 (1), 101-110. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30454736/ DOI: 10.1016/J.PCL.2018.08.008

Nwaneri, Ch. (2017). Púrpura de Schönlein-Henoch en adultos en el departamento de emergencias. Acta Méd Internac, 4(1), 92-95. Recuperado de: https://www.actamedicainternational.com/article.asp?issn=2349-0578;year=2017;volume=4;issue=1;spage=92;epage=95;aulast=Nwaneri

Oubaha, S., Lemfadli, Y., Brouchrit, S., Ait Errami, A., Samlani, Z., Krati, K. (2020). Endoscopic lesions of Henoch- Schönlein purpura in adults: about an unusual presentation. Gastroenterol Hepatol Open Acces, 11(3), 123-125. Recuperado de: https://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/manifestations_endoscopiques_du_purpura_rhumatoide_de_ladulte_318117/article.phtml

Ozen, S., Pistorio, A., Iusan, S. M., Bakkaloglu, A., Herlin, T., Brik, R., **et al.** (2010). Criterios EULAR/PRINTO/PRES para púrpura de Schönlein-Henoch, poliarteritis nudosa infantil, granulomatosis de Wegener infantil y arteritis de Takayasu infantil, Ankara 2008. Pte 2. Criterios de clasificación final. Ann Rheum Dis, 69(5), 798-806. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413568/ DOI: 10.1136/ARD.2009.116657

Piram, M., Mahr, A. (2013). Epidemiology of immunoglobulin. A vasculitis (Henoch- Schönlein): current state of knowledge. Current Opinion Rheumatol, 25(2), 171-178. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23318735/ DOI: 10.1097/BOR.0B013E32835D8E2A

Pohl, M. (2015). Henoch- Schönlein: purpura nephritis. Pediat Nephrol, 30(2), 245-252. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733586/ DOI: 10.1007/S00467-014-2815-6

Capítulo 52

Hemofilias

Josefa Companioni Tamayo

La hemofilia es un trastorno hereditario que se caracteriza por una producción disminuida o ausente de los factores de la coagulación VIII o IX secundaria a mutaciones en el cromosoma X, dando lugar a las hemofilias A y B, respectivamente. Es más frecuente en hombres, aunque puede ocurrir afectación en mujeres en presencia de fenómenos de inactivación del cromosoma X, isodisomia o la concomitancia con un síndrome de Turner.

En pacientes con neoplasias, enfermedades autoinmunes, en el embarazo y el posparto se ha descrito una deficiencia del factor que, a diferencia de la forma hereditaria, no cursa con hemartrosis.

Clasificación

La severidad de la enfermedad depende del nivel plasmático del factor y se clasifica como sigue:

- Hemofilia ligera: actividad del factor entre 5-40 % (la aparición de la hemorragia suele asociarse a traumas severos, cirugías, etc.).
- Hemofilia moderada: actividad del factor entre 1-5 % (la hemorragia es menos frecuente y una forma intermedia entre la ligera y la severa).
- Hemofilia severa: actividad del factor menor que 1 % (la hemorragia es frecuente, espontánea y suele haber compromiso de varias articulaciones).

Diagnóstico

Se fundamenta en las características clínicas y en los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Los síntomas clínicos de las hemofilias A y B son iguales. En los neonatos pueden aparecer hematomas musculares al administrarse la vitamina K o vacunas, también se han descrito cefalohematomas, aunque el sangrado por el cordón umbilical es infrecuente.

Cuando los niños comienzan a deambular aparecen hematomas en glúteos, en el tejido subcutáneo en las piernas, hemartrosis de tobillos o rodillas.

Las manifestaciones clínicas son:

- Hemorragias: las más frecuentes son los hematomas y las hemartrosis, aunque se pueden presentar otros tipos como las epistaxis, gingivorragia, hemorragia gastrointestinal, hematuria y sangrado intracraneal. Los episodios son intermitentes.
- Hemartrosis: se presenta en 75 % de los pacientes. Se manifiesta, sobre todo, en grandes articulaciones, las cuales se afectan en orden de frecuencia como sigue: rodillas, codos, tobillos, hombros, muñecas y caderas.
- Hematomas: se observan en el tejido subcutáneo y los músculos. Pueden ser superficiales o profundos. El mecanismo de origen, en ocasiones, está relacionado con el trauma, pero en otras oportunidades es espontáneo. Cuando el hematoma se localiza en el cuello representa una urgencia médica al provocar obstrucción de la vía aérea.
- Manifestaciones neurológicas: las más frecuentes son los sangrados intracraneales y extracraneales, la hemorragia subaracnoidea, el hematoma subdural y los hematomas en músculos con compresión de nervios periféricos.
- Sangrado posquirúrgico: relacionado con la cirugía, suele aparecer retardado, generalmente horas, y a veces días después.

Exámenes complementarios

Se deben indicar los siguientes:

- Tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa): se encuentra prolongado y corrige al agregar plasma normal.
- La determinación de los niveles del factor hace el diagnóstico.

Otros diagnósticos

Son los siguientes:

- Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares de hemofilia: se toma sangre del cordón umbilical y se realiza determinación del factor. El diagnóstico de hemofilia B leve suele ser más difícil por los niveles normalmente bajos en neonatos, se normalizan alrededor del sexto mes.
- Diagnóstico molecular: permite identificar la mutación responsable y es el método recomendado para identificar portadoras.
- Diagnóstico prenatal: se realiza a través de una biopsia de las vellosidades coriónicas obtenida entre la novena y oncena semana de gestación o de amniocentesis a la semana 20.

Tratamiento

Los pacientes deben ser atendidos en un centro especializado con el fin de evitar complicaciones a largo plazo. No debe retrasarse el comienzo del tratamiento sustitutivo, lo que se traduce en que los concentrados de factor deben estar disponibles. En pacientes con hemofilia A o B de fenotipo severo lo recomendable es que reciban profilaxis y que esta se inicie lo más temprano posible antes de que el daño articular se establezca, idealmente, antes de los 3 años. Comoquiera que los concentrados de factor son costosos para aquellos países con importantes limitaciones en la salud, se recomienda una profilaxis menos intensiva.

En el pasado un nivel mínimo de 1 U/dL (1 %) se consideraba un objetivo adecuado, ahora se aspira a niveles más altos (mínimo entre 3-5 %) porque está claro que mientras más elevado el nivel del factor menos posibilidades hay de sangrar.

Las medidas generales son:

- Fomentar la práctica de ejercicios (es preciso eliminar la idea de invalidez del paciente), evitar el sobrepeso, mantener controlada la tensión arterial.
- Mantener la atención de los pacientes hemofílicos, siempre que sea posible, por un grupo multidisciplinario que incluya hematólogo, ortopédico, psicólogo y estomatólogo.
- No se deben usar inyecciones por vía intramuscular. Debe realizarse compresión por 5 min en los sitios de venipunción.
- Evitar el uso de drogas que afecten la función plaquetaria como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos; de ser necesarios, asociar protección gástrica.
- Hacer una correcta selección de los procedimientos quirúrgicos en estos pacientes y prepararlos antes.
- Brindar educación sanitaria al paciente y familiares, involucrarlos en la medicación del paciente que se prefiere el tratamiento profiláctico sea autoadministrado y en el hogar.
- Los niños deben recibir el esquema de vacunación completo y todos los pacientes deben estar inmunizados para las hepatitis.

En mujeres portadoras de hemofilia embarazadas con un feto masculino hay que alertar a obstetras y neonatólogos para evitar el uso de fórceps, ventosas, la vía intramuscular; comprimir después de toda venipunción, realizar ecografía transcraneal y obtener sangre de cordón para medir el factor.

Tratamiento específico

La utilización de preparados como el crioprecipitado y el plasma fresco, solo recomendados si no hay factor, provocan aloinmunización y transmiten enfermedades, además de la sobrecarga de volumen. Los agentes hemostáticos más utilizados son los factores VIII y IX plasmáticos o recombinantes, estos últimos disponibles con tiempo de vida media prolongados.

Otras opciones de tratamiento son el acetato de desmopresina (DDAVP) en la hemofilia A leve a 0,3 µg/kg/día, no más de dos dosis, pero no deben usarse en menores de 2 años ni mayores de 65. Los antifibrinolíticos también se han utilizado como coadyuvantes en los sangrados mucosos y están contraindicados en la hematuria.

Existen dos modalidades de tratamiento:

- A demanda: los concentrados se administran ante la aparición de un evento.
- Profilaxis: en este caso los concentrados se utilizan para disminuir o evitar las hemorragias.

La vía de administración siempre es endovenosa, sea en bolo o en infusión continua; esta última modalidad se prefiere en las hemorragias graves en las cirugías, donde se necesita mantener un nivel estable del factor.

La dosis del factor a reponer depende del tipo de hemofilia y del tipo de sangrado. Se calcula como sigue:

$$\text{FVIII (UI)} = \text{peso (kg)} \cdot \%\ \text{nivel deseado} \cdot 0{,}5$$

$$\text{FIX (UI)} = \text{peso (kg)} \cdot \%\ \text{nivel deseado}$$

Si se utiliza factor IX recombinante y factor IX Rh, la dosis se multiplica por 1,2 en adultos y en niños por 1,5. En la tabla 52.1 se relacionan el sitio del sangrado con el porciento del nivel deseado y los mínimos de días.

Tabla 52.1. Relación de la localización del sangrado con el porciento del nivel deseado y la duración en días

Localización del sangrado	Nivel FVIII/IX deseado (%)	Duración (días)
Articular	30-50	1-3
Muscular superficial/ligero, pequeño	30-50	2-4
Muscular profundo/extenso o del psoas	Inicial >50 Mantenimiento 30-50	2-3 5-7, luego profilaxis 1-3 meses
Sistema nervioso central	Inicial 70-100 Mantenimiento 50	5-7 7-15, luego profilaxis 6 meses
Vía aérea superior	70-100	5-7
Gastrointestinal	Inicial 70-100 Mantenimiento 50	2-3 5-7, luego profilaxis 3-4 semanas

A continuación, algunas consideraciones:

- En las hemartrosis también son de utilidad la aplicación de hielo intermitente, reposo y analgésicos. Se debe movilizar la articulación tan pronto sea posible y completar el tratamiento con fisioterapia.
- Los hematomas musculares con afectación de las extremidades son importantes evaluar si existe compromiso neurovascular. Evitar procedimientos invasivos.
- El hematoma del músculo iliopsoas cuando afecta el derecho puede requerir interconsulta con cirugía al simular una apendicitis aguda. Puede acompañarse de parestesias en el muslo; en estos casos es obligatorio ingresar al paciente e indicar reposo absoluto. Es importante el uso de ecografía o tomografía para confirmar el diagnóstico y para el seguimiento.
- En la hematuria están contraindicados los antifibrinolíticos, hidratación amplia por 48-72 h. Si se acompaña de dolor tipo cólico están indicados los analgésicos y antiespasmódicos. Es importante aclarar que la administración del factor puede contribuir a la formación de coágulos en la vía urinaria.
- En la hemorragia de la cavidad bucal si es leve puede resolverse con antifibrinolíticos. Los niños

no deben usar chupete. Se debe indicar dieta blanda y fría.
- En las epistaxis, a veces, es suficiente el taponamiento y el uso de antifibrinolíticos, además de aplicar presión en la parte blanda de la nariz mínimo 20 min. Si continúa, entonces aplicar factor.
- Los hematomas subcutáneos, en general, no llevan tratamiento sustitutivo. Se debe usar hielo y presionar firme. Si no resuelve, entonces aplicar factor.
- En las heridas cortantes si son superficiales se recomienda limpiar la herida y hacer presión y si son profundas siempre reponer factor previo a la sutura y mantener por unos días.
- En el caso de fracturas hay que reponer factor por varios días y evitar la colocación de yeso completo.
- En el caso de las hemorragias graves, consideradas aquellas que ponen en riesgo la vida del paciente o la vitalidad de un órgano, tan pronto se reciba el paciente se comenzará el tratamiento de reposición. Aún sin confirmar el diagnóstico son consideradas hemorragias graves la hemorragia del sistema nervioso central, el traumatismo craneal, la hemorragia de la vía aérea y la digestiva.
- Antes del manejo odontológico reponer factor de 10-15 min antes de la anestesia, también están indicados los antifibrinolíticos. Si tiene inhibidores, se debe hospitalizar. Cuando se "mudan" los dientes temporales, a veces se yugula la hemorragia solo con compresión y hielo.

Hemofilia e inhibidores

Un aparte merece el tratamiento del paciente hemofílico con inhibidores. Estos son aloanticuerpos dirigidos contra el factor VIII o el factor IX y hacen que el tratamiento sustitutivo sea ineficaz. Su aparición implica utilizar otras alternativas. El desarrollo de inhibidores eclipsa el tratamiento de la hemofilia. El riesgo de desarrollar un inhibidor se presenta en las primeras 20 exposiciones al factor VIII/IX.

Según el título de aloanticuerpos los pacientes con inhibidores se clasifican en:
- Bajos respondedores: aquellos con títulos de menos de 5 UB/mL, aún después de exponerse al factor.
- Altos respondedores: presentan títulos superiores a 5 UB/mL en cualquier momento, que en general aumentan con la administración del factor. Estos pacientes pueden tener, en algún momento, títulos bajos o negativos como consecuencia de la falta de exposición al factor. En estos casos el uso de altas dosis del factor está indicado solamente cuando la hemorragia pone en riesgo la vida del paciente, la vitalidad de un miembro o en caso de cirugía.

En sentido general, para tratar estos pacientes se han utilizado tratamientos de inmunotolerancia, el uso de agentes baipaseantes o sorteadores (FVIIa Rh, CCPa) y el emicizumab (es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al factor IXa y al factor X, activando finalmente al factor X).

Nuevos agentes dirigidos a los anticoagulantes naturales (antitrombina y al inhibidor de la vía del factor tisular) están en desarrollo como el fitusiran y el concizumab.

Con respecto a la terapia génica, en ensayos se han obtenido resultados alentadores.

El futuro está en el desarrollo de un tratamiento sustitutivo con proteínas de fusión FVIII-nanocuerpo, coinfusión de factor de Von Willebrand (FvW) y variantes del factor VIII con mayor afinidad al factor de von Willebrand y los factores de coagulación "de diseño" y de tratamiento no sustitutivo con otros miméticos del factor VIIIa, nanoanticuerpos anti-anticuerpos antitrombina (anti-AT) con alta afinidad de unión, nanocuerpos anti-anticuerpos antitrombina para terapia génica y antitripsina modificada que inhibe la proteína C.

Bibliografía

Castillo González, D. (2019). Hemofilia. En: Colectivo de autores. Enfermedades hematológicas. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. pp. 233-241. Recuperado de: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/enfermedades-hematologicas-diagnostico-y-tratamiento/

Castillo González, D. (2012). Hemofilia: aspectos históricos y genéticos. Rev Cubana Hematol. Inmunol. 28 (1): 22-23. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Colectivo de autores (2019). Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Recuperado de: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Guia_2019-completa.pdf

Croteu, S. E. (2018). Evolving complexity in hemophilia management. Pediatr Clin North Am. 65(3): 407-425. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803274/

Franchini, M., Marano, G., Pupelle, S., Vaglio, S., Masiello, F., Veropalumbo, E., et al. (2018). Rare congenital bleeding disorders. Ann Transi Med. 6 (17): 331. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174186/

Gallo-Duran, S., Castillo-Jiménez, A., Villalobos-Alvarado, G., Caro-Pizarro, V., Arroyo-Quiros, A. (2020). Crónicas Científicas. Una revisión de la literatura. Vol.14. p. 6-21. Ed XIV ene-abril. Recuperado de: https://www.cronicascientificas.com/images/ediciones/edicion14/hemofilia.pdf

Laftan, M. (2016). New products for the treatment of Haemophilia.Br. J. Haematol. 172: 23-31. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26456702/

Ling, G., Nathwani, A. C., Tuddenham, E. G. D. (2018). Recent advances in developing specific therapies for Haemophilia. Br. J. Haematol. 181:161-172. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29359795/

Muñoz-Grass, L. F., Palacios-Espinosa, X. (2015). Calidad de vida y hemofilia: una revisión de la literatura. Revista CES Psicología. 8 (1):169-191. Recuperado de: https://www.redalyc.org/pdf/4235/423539425011.pdf

O´Hara, J., Hughes, D., Camp, C., Burke, T., Carroll, L., Diego, D. G. (2017). The cost of severe hemophilia in Europe: the CHESS study. Orphanet J Rare Dis. 12 (1):10. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28569181/

Poothong, J., Pottekat, A., Siirin, M., Campus, A. R., Paton, A. W., Paton, J. C., **et al.** (2020). Factor VIII exhibts chaperone-dependent and glucose-regulated reversible amyloid formation in the endoplasmic reticulum. Blood. 135(21). pp. 1899-1911. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243144/

Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., et al. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. Haemophilia. Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046. PMID: 32744769. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744769/

Vautier, M., de Boysson, H., Crevevil, C., Repesse, Y., Borel-Derlon, A., Troussard, X., **et al.** (2016). Influence of factor VIII level and its inhibitor titer on the therapeutic response to corticosteroids alone in the management of acquired hemophilia: A retrospective single-centerstudy. Medicine. 95:48 (e5232). Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243144/

Weyand, A. C., Pipe, S. W. (2019). New therapies for hemophilia. Blood. 133(5): 389-398. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559264/

Capítulo 53

Leucemia aguda en el adulto

José Carnot Uria

La hematopoyesis es todo el complejo proceso de formación, desarrollo y diferenciación de las células de la sangre (leucocitos, eritrocitos y plaquetas) y depende de la actividad regulada de células pluripotenciales localizadas en la medula ósea denominadas células madres, células tallo o stem cells. Estas células proliferan, se autorreplican lentamente y pueden diferenciarse y dar origen a células progenitoras comprometidas hacia cada una de las dos grandes líneas fundamentales de las células sanguíneas: la mieloide (origina los eritrocitos, granulocitos, plaquetas y monocitos) y la linfoide (origina los linfocitos B, T y NK).

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades y poco frecuentes (incidencia aproximada de 3-5 casos/100,000 hab/año), consecuencia de una serie de acontecimientos malignos genéticos que afectan a un precursor hematopoyético precoz de una de las dos líneas celulares y es por ello que se categorizan, al igual que las líneas hematopoyéticas, en dos grupos: mieloides y linfoides. Estas alteraciones genéticas llevan a una cascada de eventos moleculares en las células afectadas que dan lugar a un clon maligno que prolifera incontroladamente, pero que no se diferencian en células maduras funcionales.

La caracterización de las aberraciones genéticas se torna cada vez más importante para establecer el diagnóstico; definir el pronóstico y planificar el tratamiento en estas enfermedades, y por otro lado los avances en el conocimiento de las anomalías moleculares, ha permitido la clasificación en subgrupos de las mismas, lo que permite utilizar tratamientos más específicos. Estas clasificaciones están basadas en la integración de los resultados morfológicos, inmunohistoquímicos, inmunofenotipo por citometría de flujo, citogenéticos y estudios moleculares de las mutaciones genéticas.

La causa exacta de las leucemias agudas es desconocida, pero existen múltiples factores asociados como radiaciones ionizantes, sustancias químicas y fármacos, virales, constitucionales, etc. Estos factores favorecerían el desarrollo de alteraciones cromosómicas y anomalías en oncogenes, que son finalmente los responsables de la expansión del clon leucémico

Fisiopatología

Como señalamos previamente las leucemias agudas se dividen en dos grandes grupos: leucemia mieloblástica aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) y se caracterizan por la proliferación incontrolada de células muy inmaduras (llamadas blastos) que infiltran la médula ósea y desplazan progresivamente la hematopoyesis normal. Con el tiempo los blastos leucémicos salen hacia la sangre y pueden infiltrar tejidos extramedulares. Sin tratamiento, la mayor parte de los pacientes fallecen en meses o semanas tras el diagnóstico.

Los enfermos pueden presentar complicaciones relacionadas directamente con la infiltración leucémica de la medula ósea y la reducción de la hematopoyesis, lo cual provoca una disminución en la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Esta pérdida de la función medular normal origina las complicaciones clínicas habituales de la

leucemia como son anemia, infecciones y hemorragias. Los pacientes, generalmente, requieren transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas y están en riesgo de complicaciones infecciosas graves debido a la neutropenia. Las infecciones y hemorragias son las causas más frecuentes de fallecimiento en los pacientes con leucemias agudas.

Diagnóstico

El primer indicio en un diagnóstico de leucemia aguda es encontrar anomalías en un análisis de sangre o hemograma.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Los pacientes con cualquier tipo de leucemia aguda presentan una sintomatología similar, que se desarrolla en semanas o como máximo 2 o 3 meses antes del diagnóstico y se deben a una reducción de la función medular normal y a la invasión de los órganos por blastos leucémicos. Muchos casos tienen síntomas y signos que son consecuencia de la pancitopenia. Existe anemia al diagnóstico y la astenia es común, al igual que la anorexia, la cefalea, la pérdida de peso y la palidez. También se suele encontrar trombocitopenia y un tercio de los enfermos desarrollan hemorragias evidentes a nivel clínico en el momento del diagnóstico, sobre todo petequias, equimosis, sangrado gingival, epistaxis o hemorragias a otro nivel. La mayoría de los casos con leucemias agudas tienen una neutropenia severa al diagnóstico, como consecuencia de la cual un tercio (algo menos en la leucemia linfoblástica aguda) sufren fiebre e infecciones bacterianas.

Además de suprimir la función medular normal, las células leucémicas pueden infiltrar órganos extramedulares, lo cual es más frecuente observado en la leucemia linfoblástica aguda (LLA), como son las adenopatías, hepatomegalia y la esplenomegalia u otros sitios de afectación extramedular como el sistema nervioso central o testículos. El dolor óseo, secundario a la infiltración leucémica del periostio o la expansión de la cavidad medular, es frecuente, sobre todo en niños con leucemia linfoblástica aguda. No obstante, la afectación de cualquiera de estos sitios no es exclusiva de la leucemia linfoblástica aguda y su presencia no es diagnóstico de este tipo de leucemia. En la leucemia mieloblástica aguda (LMA) la enfermedad extramedular es conocida como sarcoma mieloide (también llamado sarcoma granulocitico o cloroma). Es una masa tumoral constituida por blastos mieloides y es más comúnmente visto en la piel, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal, tejidos blandos y testículos

Algunas manifestaciones clínicas son propias de determinados subtipos de leucemia. Los enfermos con leucemia promielocítica aguda (LPA) suelen tener una coagulación intravascular diseminada (CID) evidente a nivel clínico o subclínico, que se debe a las tromboplastinas tisulares producidas por las células leucémicas. Las leucemias monocíticas o mielomonocíticas agudas son las variantes de leucemia mieloblástica aguda que más suelen afectar a tejidos extramedulares y los enfermos con leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T desarrollan con frecuencia masas mediastínicas.

El hemograma es anormal en prácticamente todos los casos nuevos diagnosticados de leucemia aguda. Como fue señalado los pacientes presentan, habitualmente, trombocitopenia en el 50 % de los casos con cifras menores de 50×10^9/L y en un 25 % inferiores a 20×10^9/L. Muchos pacientes están neutropénicos pero el conteo total de leucocitos es más variable y un 25 % tiene conteos muy altos (>50×10^9/L) y aproximadamente un 25 % tiene un conteo menor de 5×10^9/L. En las extensiones de sangre periférica, en la mayor parte de los casos, se reconocen blastos, aunque en algunos son muy escasos o no se observan y el examen de la medula ósea muestra hipercelularidad con un 20 % a 100 % de células blásticas que reemplazan las células normales.

En los estudios de la hemostasia el tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina pueden estar prolongados y en la leucemia promielocítica aguda son frecuentes la reducción del fibrinógeno y otras evidencias de coagulación intravascular

diseminada. Otras alteraciones de laboratorio frecuentes son la hiperuricemia, sobre todo en la leucemia linfoblástica aguda y el aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa. En casos con un elevado recambio y muerte celular se puede producir un síndrome de lisis tumoral, que incluye hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e insuficiencia renal. Este síndrome, más frecuente al poco tiempo de iniciar el tratamiento, puede causar la muerte con rapidez si no se trata.

Diagnóstico positivo

El diagnóstico se establece típicamente mediante el medulograma y biopsia medular, en general de la cresta ilíaca posterior. Las muestras del aspirado y la biopsia suelen ser hipercelulares y está establecido que el diagnóstico de leucemia aguda se define por la presencia de ≥20 % de blastos y su clasificación está basada en integrar los resultados de estudios morfológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos y moleculares. No obstante, este umbral de ≥20 % de blastos no es requerido para el diagnóstico de algunos subtipos de leucemia mieloblástica aguda que tienen anormalidades citogenéticas recurrentes.

Evaluación inicial

La evaluación de un paciente con sospecha de leukemia aguda incluye un interrogatorio meticuloso (incluyendo la historia familiar para identificar posibles síndromes genéticos), examen físico, hemograma completo y el examen de la médula ósea (medulograma y biopsia) la cual debe ser evaluada por morfología, citogenética e inmunofenotipo. Otros estudios incluyen la hemostasia (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, dosificación de fibrinógeno), estudios de química sanguínea para evaluar la función hepática y renal, electrolitos, ecocardiograma, electrocardiograma, radiografía de tórax, ultrasonido abdominal, estudios serológicos (VDRL, HIV, HTLV-I, VHB, HBC), estudios microbiológicos y cituria. En la leucemia linfoblástica aguda, si no existen contraindicaciones, se debe hacer estudio del líquido cefalorraquídeo (citológico, microbiológico, citoquímico) con inyección simultánea de la primera dosis de quimioterapia intratecal.

Con respecto a los estudios de urgencia, se recomienda que en la primeras horas del diagnóstico se realicen de inmediato un grupo de estudios mínimos para determinar si existe una "urgencia leucémica" (coagulación intravascular diseminada, hiperleucocitosis, lisis tumoral) y deben incluir hemograma completo, creatinina, uratos, ionograma, calcio, fósforo coagulograma, productos de degradación de la fibrina, fibrinógeno y gasometría.

Leucemia mieloblástica aguda

Los síntomas de este tipo de leucemia (la leucemia aguda más común en adultos) son causados por la invasión de la médula ósea normal, que va siendo reemplazada poco a poco por células leucémicas, lo que conlleva un descenso de glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos normales.

Epidemiología

La tasa de incidencia de la leucemia mieloblástica aguda es aproximadamente de 4,1/100 000 hab. Constituye el 15-20 % de las leucemias agudas en niños y adolescentes y el 85 % en los adultos. La incidencia de leucemia mieloblástica aguda va aumentando gradualmente con la edad y la media al diagnóstico es de 60-65 años aproximadamente. No hay diferencia significativa en cuanto al sexo.

Etiología y factores predisponentes

La predisposición genética heredada, mutágenos ambientales como radiación, fármacos y otras toxinas, y las mutaciones somáticas adquiridas asociadas con el envejecimiento quizá estén implicados en la aparición de la leucemia mieloblástica aguda.

La incidencia aumentada de la leucemia mieloblástica aguda en gemelos idénticos, así como su asociación con diversos padecimientos congénitos, sugiere causas genéticas. Sin embargo,

en un extenso estudio poblacional llevado a cabo en Europa no se identificó el antecedente familiar como importante para desarrollar leucemia mieloblástica aguda lo que sugiere que en la mayoría de los adultos con leucemia mieloblástica aguda los factores ambientales y las mutaciones somáticas adquiridas son una causa mucho más frecuente que las mutaciones de la línea germinal heredadas. La predisposición genética es importante en la aparición de algunos casos de leucemia mieloblástica aguda en niños y adultos jóvenes y se reconoce que está implicada en un subgrupo de casos en adultos de mayor edad.

Los factores de riesgo conocidos para la aparición de la leucemia mieloblástica aguda son los siguientes:

- Exposiciones ambientales:
  - Benceno, petróleo.
  - Radiación ionizante (terapéuticas o accidentales).
  - Tabaquismo.
- Enfermedades genéticas:
  - Síndrome de Down.
  - Síndrome de Bloom.
  - Anemia de Fanconi.
  - Disqueratosis congénita.
  - Ataxia-telangiectasia.
  - Neutropenia congenita, etc.
- Enfermedades hematológicas preexistentes:
  - Mielodisplasias.
  - Síndromes mieloproliferativos.
  - Anemia aplásica.
- Asociada con tratamiento:
  - Agentes alquilantes.
  - Inhibidores de la topoisomerasa II (antraciclinas, epipodofilotoxinas).
  - Radioterapia sola o en combinación con quimioterapia.

Clasificación

En 1985, el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) clasificó la leucemia mieloblástica aguda en 8 subtipos, FAB M0 a M7, teniendo en cuenta principalmente la morfología de las células leucémicas y las coloraciones citoquímicas. Esta clasificación se utilizó durante varias décadas:

- LMA-M0: indiferenciada.
- LMA-M1: mieloblástica sin maduración.
- LMA-M2: mieloblástica con maduración.
- LMA-M3: promielocítica.
- LMA-M4: mielomonocítica.
- LMA-M5: monoblástica y monocítica aguda.
- LMA-M6: eritroleucemia.
- LMA-M7: megacariocítica.

Sin embargo, con el desarrollo de las tecnologías de inmunofenotipo, citogenéticas y moleculares en el año 2001 aparece una nueva clasificación de la leucemia mieloblástica aguda, propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), de las leucemias mieloblásticas agudas. En esta los marcadores moleculares y citogenéticos desempeñan una función importante, al tiempo que permiten realizar una correlación clínica más certera en cuanto a evolución, pronóstico y supervivencia en estas hemopatías malignas. Esta clasificación, a lo largo de los últimos años, ha sufrido algunas revisiones, la última en 2016, y se han establecido varias categorías como leucemia mieloblástica aguda (LMA) con anomalías genéticas recurrente, leucemia mieloblástica aguda (LMA) con cambios mielodisplásticos, neoplasias mieloides relacionadas con la terapéutica, leucemia mieloblástica aguda (LMA) no clasificadas, sarcoma mieloide y proliferación mieloide relacionado con el síndrome de Down.

De forma resumida la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud consiste en:

- Leucemia mieloblástica aguda (LMA) con anormalidades genéticas recurrentes que incluye:
  - LMA con **t(8;21)(q22;q22.1)**; **RUNX1-RUNX1T1**.
  - LMA con **inv(16)(p13.1q22)** o **t(16;16)(p13.1;q22)**; **CBFB-MYH11**.
  - LMA con **t(15;17)(q22;q12)**; **PML-RAR**.
  - LMA con **t(9;11)(p21.3;q23.3)**; **MLLT3-KMT2A.**
  - LMA con **t(6;9)(p23;q24)**; **DEK-NUP214**.
  - LMA con **inv(3)(q21.3q26.2)** o **t(3;3)(q21.3;q26.2)**; **GATA2, MECOM**.

  - LMA (megacarioblástica) con t(1;22) (p13.3;q13.3); RBM15-MKL1.
  - LMA con mutación NPM1.
  - LMA con mutación bialelica CEBPA.
  - Entidades provisionales: LMA con BCR-ABL1, LMA con RUNX1 mutado.
- Leucemia mieloblástica aguda (LMA) no especificada (NOS): define LMA con >20 % de blastos:
  - Leucemia mieloblástica aguda con mínima diferenciación.
  - Leucemia mieloblástica aguda sin maduración.
  - Leucemia mieloblástica aguda con maduración.
  - Leucemia mielomonocítica aguda.
  - Leucemia monoblástica/monocítica aguda.
  - Leucemia eritroide pura.
  - Leucemia megacarioblástica aguda.
  - Leucemia basofílica aguda.
  - Panmielosis aguda con mielofibrosis.
- Basado en la etiología de la leucemia mieloblástica aguda puede categorizarse en:
  - Leucemia mieloblástica aguda de novo.
  - Leucemia mieloblástica aguda secundaria que evoluciona de un síndrome mieloproliferativo o síndrome mielodisplástico previo.
  - Leucemia mieloblástica aguda secundaria relacionada con terapéutica que se observa después de la exposición a agentes quimioterápicos, radiaciones o toxinas.
- Otros tipos:
  - Sarcoma mieloide.
  - Asociada a síndrome de Down, mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) y leucemia mieloblástica aguda asociada con síndrome de Down.
  - Neoplasia de células dendríticas plasmopcitoides blásticas.

Diagnóstico

Como fue señalado previamente el diagnóstico de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) requiere la presencia al menos de 20 % de blastos en la medula ósea. Sin embargo hay subtipos que tienen anomalías citogenéticas clonales específicas cuya presencia establece el diagnóstico independiente del número de blastos en la médula. Estas anomalías citogenéticas incluyen t(15;17), t(8;21), inv(16) o t(16;16).

Desde el punto de vista morfológico los blastos de la leucemia mieloblástica aguda son típicamente de talla grande o mediana, con un núcleo ovoide o con contorno irregular, cromatina nuclear fina con nucléolos prominentes y citoplasma basofílico agranular o con pequeños gránulos azurófilos. En algunos casos pueden observarse bastones de Auer en el citoplasma (agregados de gránulos azurófilos en forma de aguja) y cuando están presentes esto es considerado como una evidencia definitiva de una leucemia aguda con diferenciación mieloide. Los bastones de Auer pueden detectarse en muchos subtipos de la leucemia mieloblástica aguda, pero son vistos de forma muy abundante en la leucemia promielocítica aguda. El diagnóstico morfológico es apoyado, además, por los resultados positivos en el estudio citoquímico con las tinciones de mieloperoxidasa y negro Sudán.

Cuando los datos morfológicos por sí solos no son suficientes para dar el diagnóstico, la inmunotipificación por citometría de flujo con un panel de anticuerpos monoclonales para antígenos de superficie celular, es en particular muy útil para distinguir entre leucemia aguda mieloide y linfoide e identificar subtipos de leucemia mieloblástica aguda, en más del 95 % de los casos. Para la mayoría de los marcadores se considera como diagnóstico si ≥20 % de las células expresan el marcador. Los marcadores más comunes en la leucemia mieloblástica aguda son CD13, CD14, CD33, CD34 y CD117 y no solo permiten de forma fidedigna diferenciar la leucemia mieloblástica aguda de la leucemia linfoblástica aguda sino que, además, se utilizan cada vez más en la evaluación de la enfermedad residual mínima posrremisión. Los antígenos CD13 y CD33 son marcadores pan-mieloide y están presentes en la mayoría de los casos de la leucemia mieloblástica aguda, el CD41 es marcador megacariocítico y el CD235 eritroide.

Las anomalías citogenéticas y moleculares, asociadas con los subtipos morfológicos de la leucemia mieloblástica aguda, respaldan el diagnóstico, tienen valor pronóstico y ayudan a predecir los resultados del tratamiento. Las alteraciones citogenéticas suelen afectar a genes concretos y, por lo tanto, estas alteraciones se detectan también por técnicas de biología molecular. Sin embargo, no todas las alteraciones moleculares tienen correspondencia con alteración citogenética.

Las alteraciones citogenéticas detectadas en la leucemia mieloblástica aguda incluyen, entre otras: **t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16), t(9;11), t(6;9), inv(3), t(3;3), t(1;22), t(9;22), -5** o **del(5q); -7; -17/alt(17p)**; cariotipo complejo, cariotipo monosomal.

Mediante las técnicas moleculares se pueden detectar en medula ósea las siguientes alteraciones génicas: **PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLLT3-KMT2A, NPM1, FLT3, CEBPA, KIT, RUNX1, ASXL1, TP53, IDH1/2** y **BCR-ABL1**. Se recomienda realizar siempre el análisis de **NPM1**, **CEBPA** y **FLT3** en pacientes con cariotipo normal para guiar el tratamiento en casos que se esté considerando realizar un trasplante alogénico.

Pronóstico

En los últimos años se han podido determinar un grupo de características clínicobiológicas generales que en la leucemia mieloblástica aguda constituyen elementos pronósticos (tabla 53.1).

En la actualidad se considera que el cariotipo y determinadas alteraciones moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir la probabilidad de obtener remisión completa, riesgo de recaída y sobrevida global y libre de eventos. Se han definido 4 grupos pronósticos: favorable, intermedio 1, intermedio 2 y adverso. La mayor incidencia de alteraciones de pronóstico intermedio-desfavorable en adultos mayores explica en parte la peor evolución de este grupo etario (>60 años) (tabla 53.2).

Tabla 53.1. Factores pronósticos generales de la leucemia mieloblástica aguda

Factor	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad	<45 años	<2 años y >60
Antecedentes previos	-	Mielodisplasia Quimioterapia
Leucemia extramedular	-	Presente
Niveles de lactato deshidrogenasa	Normal	Aumentada
Conteo de leucocitos	<25 x 10^9/L	≥100 x 10^9/L

Tabla 53.2. Clasificación pronóstica de la leucemia mieloblástica aguda

Grupo de riesgo	Alteraciones citogenéticas/ moleculares	Sobrevida libre de eventos (SLE)
Favorable	**t(8;21)(q22;q22)** **inv(16)(p13.1q22)** **t(16;16)(p13.1;q22)** (CN) **NPM1** mutado sin **FLT3-ITD** (CN)* sin mutación **DNMT3A** (CN) **CEBPA** mutado	58 % a 5 años
Intermedio 1 (cariotipo normal)	**NPM1** mutado y **FLT3-ITD** **NPM1** no mutado y **FLT3-ITD** **NPM1** no mutado sin **FLT3-ITD** **t(8;21)** e **inv(16)** y **C-KIT** mutado	42 % a 5 años

Tabla 53.2. (cont.)

Grupo de riesgo	Alteraciones citogenéticas/ moleculares	Sobrevida libre de eventos (SLE)
Intermedio 2	t(9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL (CNA)** no clasificado como de riesgo favorable o adverso	9 % a 5 años
Desfavorable	inv(3)(q21q26.2) t(3;3)(q21q26.2) t(6;9) t(5,11) t(v;11)(v;q23) t(9;22), -5 o del(5q), -7, del(7q)11q23 (CN) con mutación FLT3-ITD mutación TP53 mutación ASXL1 mutación DNMT3A mutación RUNX1 cariotipo complejo	4 % a 5 años

Leyenda: * CN: cariotipo normal, ** CNA: cariotipo anormal.

Tratamiento

En la última década, aunque han mejorado los resultados del tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda, estos continúan siendo modestos y en la práctica la mayor parte de los pacientes sucumben ante una enfermedad que reaparece y progresa después de una respuesta inicial, o que resulta refractaria desde sus inicios a la quimioterapia. Por ello las leucemias mieloblásticas agudas siguen implicando un gran reto terapéutico dentro del campo de las hemopatías malignas. En general, el tratamiento de las leucemias mieloides agudas transcurre en tres fases. La primera terapéutica inmediata es para corregir (si es necesario) las emergencias metabólicas, infecciosas o la hiperleucocitosis. La terapia de la leucemia mieloblástica aguda es siempre urgente pero no siempre es una emergencia. Sin embargo el tratamiento la leucemia promielocítica aguda debe ser considerado como una emergencia médica para prevenir un sangramiento catastrófico. La segunda terapia es de inducción, la cual es el tratamiento de la enfermedad activa y que pretende obtener remisión completa y restaurar la función medular normal. La remisión completa se define como la ausencia de manifestaciones extramedulares de leucemia, recuperación de los conteos celulares en sangre periférica (hemoglobina >10 g/dL, plaquetas >100 x 10^9/L, neutrófilos >1000 x 10^9/L) y menos de un 5 % de blastos en médula ósea, sin tener ninguno de ellos fenotipo leucémico o marcadores morfológicos de malignidad (ejemplo, bastones de Auer). La tercera terapia es de consolidación o postremisión la cual debe considerarse siempre como un tratamiento intensivo que tiene como objetivos mantener la remisión completa, eliminar elementos celulares malignos residuales no detectados morfológicamente y prevenir la recaída, el que podrá ser con quimioterapia (altas dosis de citarabina) y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), autólogo o alogénico, de acuerdo al grupo pronóstico y la posibilidad de contar con donante.

Tratamiento de pacientes menores de 60 años

Previo a la terapéutica citostática se aplicarán las siguientes acciones de carácter general:

- Medidas generales:
  - Colocación de un catéter venoso central.
  - Aislamiento invertido en habitación individual.
  - Terapia antimicrobiana profiláctica.
  - Tratamiento antiemético preventivo.
  - Alopurinol iniciar antes de la quimioterapia.
  - Profilaxis y tratamiento del síndrome de lisis tumoral: hidratación y diuréticos, alopurinol, alcalinización con bicarbonato IV, hidróxido de aluminio.
  - Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada: heparina, plasma fresco, crioprecipitado.
  - Tratamiento de la hiperleucocitosis (conteo de leucocitos >50 000/mm^3 en las variedades M4 y M5 y >80 000 en el resto): leucoféresis, hydroxiurea, ciclofosfamida, diuresis forzada, no utilizar citosina arabinósido, no realizar punción lumbar, postergar lo más posible la transfusión de glóbulos.
- Medidas de sostén durante el periodo de aplasia:
  - Transfusión de glóbulos para mantener la hemoglobina como mínimo en 8 g/dL.
  - Transfusión de plaquetas si hay conteo <20 000/mm^3.
  - Antibioticoterapia de amplio espectro si hay fiebre.
  - El empleo de factores estimulantes de colonias no se recomienda durante la inducción, en tanto si tienen indicación para los periodos de aplasia postratamiento de intensificación.

Tratamiento de pacientes mayores de 60 años

La experiencia acumulada en los últimos años indica que la biología de la leucemia mieloblástica aguda en el anciano es diferente a la de los enfermos más jóvenes, evidenciado por la existencia de sobreexpresión del gen de resistencia multidroga, la mayor incidencia de alteraciones citogenéticas desfavorables, la comprobación de mielodisplasias previas o no reconocidas hasta ese momento y la menor tolerancia al tratamiento citostático; todo ello agravado por la asociación y el daño provocado por otras enfermedades crónicas concomitantes y el probable deterioro del estado general.

Por todo lo anterior se aconseja adecuar el tratamiento a las condiciones de cada paciente, optando entre las posibilidades que ofrece una quimioterapia intensiva (pero adaptada a este grupo etario), la quimioterapia a bajas dosis y el tratamiento meramente paliativo.

Tratamiento de inducción

Desde hace tres décadas y hasta el momento actual el esquema más utilizado es el denominado "3 + 7", con el cual se puede obtener remisión completa en 60-80 % de los casos y que consiste en lo siguiente:

- Rubidomicina (daunorubicina): 60 mg/m^2/IV en bolo/días 1-3.
- Arabinósido de citocina o citarabina (Ara-C): 100 mg/m^2/IC/días 1-7.

Entre 14 y 21 días después de completado el ciclo se realiza estudio de la médula ósea para evaluar la respuesta:

- Si la médula contiene menos de 5 % de blastos, se pasa al tratamiento de consolidación.
- Si contiene más de 5 % de células leucémicas, se debe proceder a un segundo ciclo de inducción o utilizar un esquema con altas dosis de citosar y mitoxantrone (HAM): citosina arabinósido con dosis de 3 g/m^2/IV durante 3 h c/12 h/días 1-3-5 + mitoxantrone con dosis de 12 mg/m^2/IV/días 2 y 4.
- En caso de no obtenerse la remisión completa se considerará como un caso refractario o resistente, aplicándose esquemas de rescate alternativos. Si se obtiene remisión, se pasa a la terapia de consolidación posrremisión.

Tratamiento posrremisión

El tratamiento posrremisión debe considerarse siempre como un tratamiento intensivo, el que podrá ser con quimioterapia y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), autólogo

o alogénico, de acuerdo al grupo pronóstico y la posibilidad de contar con donante. El esquema de quimioterapia intensiva, clásicamente utilizado en esta etapa, consiste en altas dosis de citarabina en ciclos de 5 días con intervalos de 4-5 semanas, dosis de 3 g/m^2/IV durante 3 h c/12 h/días 1, 3 y 5.

Los pacientes con riesgo favorable pueden ser consolidados con 2-4 ciclos de quimioterapia intensiva solamente (altas dosis de citarabina), con una sobrevida a largo plazo de 60-70 %.

Para los pacientes con riesgo intermedio o desfavorable, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas es recomendado si se dispone de un donante, inmediatamente o después de 2 ciclos de citarabina. Si no tiene donante recibirán 4 ciclos de quimioterapia de consolidación.

El papel del trasplante autólogo es controversial, con algunas evidencias de disminuir la recaída pero no un claro beneficio sobre la sobrevida global. Se realizaría, en caso de indicarse, después de 2 ciclos de consolidación.

Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda refractaria o en recaída

Se considerará un caso como refractario cuando no obtiene remisión después de dos ciclos de inducción estándar "3 + 7" o un ciclo "3 + 7" y otro con esquema HAM. Si el paciente contara con donante antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico, emparentado o no, se pudiera proceder a realizar trasplante alogénico directamente, aprovechando el enérgico efecto antitumoral del régimen condicionante; aunque lo ideal fuera hacerlo después de alcanzar la remisión completa con un esquema alternativo o de rescate. De no contar con donante, se puede intentar la remisión completa con el empleo de quimioterapia alternativa o con regímenes más experimentales.

La estrategia de la recaída debe estar dirigida a lograr una segunda remisión completa. Para ello se puede aplicar un esquema de inducción alternativo o de rescate si la recaída es precoz (menos de un año desde del diagnóstico). En caso de una recaída tardía (posterior al año desde el diagnóstico) se puede intentar administrar el mismo esquema inicial con que se consiguió la primera remisión completa. Luego se debe proceder a realizar el trasplante alogénico si se cuenta con donante. En el contexto de la recaída es posible también realizar un trasplante alogénico directamente si existe donante y la enfermedad no resulta agresiva.

Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una leucemia mieloide con implicaciones terapéuticas diferentes. El porcentaje de cura es mayor del 95 % con los protocolos actuales en ausencia de factores de alto riesgo y está asociada con la presencia de la translocación balanceada t(15;17) y el reordenamiento del gen quimérico PML/RARα que involucra al gen del receptor del ácido retinoico α.

Los pacientes con leucocitosis >10 000/mm^3 al debut son considerados de alto riesgo, los pacientes con leucocitos ≤10 000/mm^3 y conteo de plaquetas >40 000 son considerados de riesgo bajo y los restantes de riesgo intermedio. Los casos de alto riesgo reciben alguna forma de terapia intensificada.

Desde el punto de vista terapéutico la leucemia promielocítica aguda es una emergencia médica debido al alto riesgo de complicaciones hemorrágicas. La conducta terapéutica inicial consiste en estabilizar la coagulopatía, iniciando precozmente tratamiento con ácido retinoico.

- Inducción: en los pacientes con leucocitos ≤10 000/mm^3 (riesgo intermedio y bajo) la inducción consiste en ácido retinoico y trióxido de arsénico ("terapia de diferenciación") durante 4 semanas como mínimo, o hasta alcanzar la remisión, y en los pacientes con alto riesgo (leucocitos >10 000/mm^3), además se añaden 4 dosis de rubidomicina.
- Tratamiento posrremisión: la fase de consolidación comienza una vez alcanzada la remisión hematológica y se extiende por 28 semanas y los pacientes reciben trióxido de arsénico y ácido retinoico igual que en la fase de inducción.

- Posconsolidación (mantenimiento): se utiliza una combinación de metrotexato, 6-mercaptopurina y ácido retinoico por vía oral hasta completar los 2 años de tratamiento.

Leucemia linfoblástica aguda

Este tipo de leucemia se presenta cuando el cuerpo produce un gran número de glóbulos blancos inmaduros, llamados linfoblastos. Las células cancerosas rápidamente se multiplican y reemplazan las células normales en la médula ósea, el tejido blando en el centro de los huesos que ayuda a formar las células sanguíneas. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) impide que se formen células sanguíneas saludables. Se pueden presentar síntomas potencialmente mortales.

Epidemiología

En general la leucemia linfoblástica aguda tiene una incidencia menor que la leucemia mieloblástica aguda. Sin embargo, predomina en la edad infantil (±70 % de las leucemias agudas, 3-4/100 000 hab anualmente), con una incidencia máxima entre los 2-10 años de edad y es el cáncer más frecuente en niños menores de 15 años, responsable de un tercio de las muertes infantiles por enfermedades malignas. La incidencia de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto es mucho más baja (0,7-1,8/100 000 hab anualmente). Tiene un ligero predominio del sexo masculino.

Etiología y factores predisponentes

La etiología de la leucemia linfoblástica aguda es desconocida. Algunos factores ambientales han sido implicados en su etiología tales como la exposición al benceno, las radiaciones ionizantes y la exposición previa a quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, se ha demostrado que pocos tienen una participación causal, con la excepción de las radiaciones ionizantes. Algunas enfermedades genéticas pueden predisponer a la aparición de la leucemia linfoblástica aguda, fundamentalmente la trisomía 21 (síndrome de Down), en la que el riesgo relativo está aumentado 15 veces. Otras enfermedades predisponentes son los síndromes de inmunodeficiencias y de roturas cromosómicas, aunque en la mayoría de las veces no se encuentra ningún trastorno subyacente.

Clasificación

Como señalamos previamente, históricamente la leucemia linfoblástica aguda se clasificó de acuerdo a los aspectos morfológicos de los blastos en 3 categorías (L1, L2, L3) con base al sistema FAB. Sin embargo, desde 2008 se utiliza ampliamente la clasificación emitida por la Organización Mundial de la Salud, la cual se basa en características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares que tienen repercusiones sobre el pronóstico. La leucemia linfoblástica aguda está incluida en el grupo de neoplasias linfoide precursoras que tienen origen en células B o T. Debe señalarse que la L3 de la clasificación FAB se considera como la fase leucémica del linfoma de Burkitt y se clasifica como neoplasia de células maduras y tiene un método de tratamiento diferente. Desde el punto de vista morfológico es la única variedad que mantiene su valor probabilístico en el diagnóstico y debe confirmarse por los otros estudios.

La clasificación emitida por la Organización Mundial de la Salud de la leucemia linfoblástica aguda destaca que:

- Utiliza el término de leucemia/linfoma linfoblástico por ser estas últimas neoplasias de células linfoides inmaduras.
- Clasifica la leucemia linfoblástica aguda en dos grandes categorías: leucemia/linfoma linfoblástico B y leucemia/linfoma linfoblástico T.
- Aproximadamente las leucemias linfoblásticas agudas B constituyen el 75-85 % y las T el 15-25 %.

La leucemia/linfoma linfoblástico B se clasifica como:

- Leucemia/linfoma linfoblástico B no especificado de otra manera.

- Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes.
- **Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1**.
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con **t(v;11q23.3)**; reordenamiento **KMT2A**.
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con **t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1**.
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía.
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía.
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con **t(5;14) (q31.1;q32.3); IL3-IGH**.
- Leucemia/linfoma linfoblástico B con **t(1;19) (q23;13.3); TCF3-PBX1**.
- Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, **BCR-ABL1** like.
- Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con **AMP21**.

La leucemia/linfoma linfoblástico T se clasifica como:

- Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana.
- Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK.

Diagnóstico

De acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda se requiere la biopsia y aspirado de la médula ósea. El diagnóstico es confirmado por la presencia de 20 % o más de linfoblastos en la médula ósea. Las células leucémicas de la leucemia linfoblástica aguda suelen ser menores que los blastos de la leucemia mieloblástica aguda y en general no contienen gránulos.

Desde el punto de vista morfológico el grupo FAB divide las leucemias linfoblásticas agudas en subgrupos L1, L2 y L3 con características diferentes de los linfoblastos. Los blastos L1 tienen un tamaño uniforme, con cromatina nuclear homogénea, nucléolos mal definidos y escaso citoplasma con pocos o ningún gránulo. El L2 tiene blastos más grandes, con un tamaño variable y puede contener nucléolos. Los blastos L3 son distintos, tienen nucléolos prominentes y un citoplasma muy basófilo con vacuolas, similares a las células linfoides del linfoma de Burkitt. En general, por métodos inmunohistoquímicos los linfoblastos se colorean positivos para la terminal deoxinucleotidil transferasa (TdT).

Al igual que en la leucemia mieloblástica aguda los datos morfológicos por sí solos no son suficientes para dar el diagnóstico, la inmunotipificación por citometría de flujo es muy útil para distinguir entre leucemia mieloblástica aguda y leucemia linfoblástica aguda e identificar subtipos. Los linfoblastos B son típicamente positivos para **CD10, CD19, CD22** y **CD20** (variable) y los T para **CD3, CD7, CD4** y **CD8**.

En la leucemia linfoblástica aguda, las anomalías citogenéticas y moleculares también respaldan el diagnóstico, tienen valor pronóstico y ayudan a las decisiones terapéuticas.

La alteración citogenética más frecuente en adultos con leucemia linfoblástica aguda es el cromosoma Filadelfia (Ph), una translocación **t(9;22)7** que determina la fusión del gen **BCR** en el cromosoma 22 con el gen de la tirosina quinasa ABL en el cromosoma 9. La fusión **BCR-ABL** se asocia a la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloide crónica, pero existe una pequeña diferencia en el punto de rotura de **BCR** que permite distinguir ambas. Su presencia tiene valor pronóstico y terapéutico. La translocación más frecuente en la leucemia linfoblástica aguda infantil es **t(12;21)**, que afecta a los genes **TEL** y **AML1** y puede detectarse en el 25 % de las leucemias linfoblásticas agudas de niños y en el 4 % de las de adultos y tiene un pronóstico favorable. Otras alteraciones que se pueden encontrar en algunas leucemias linfoblásticas agudas tipo B incluyen la **t(8;14)** y la **t(8;22),** que determinan la translocación del gen MYC del

cromosoma 8 y se asocian a un pronóstico peor. Las leucemias linfoblásticas agudas tipo T se suelen asociar a alteraciones en los cromosomas 7 o 14. Las células leucémicas de un 20 % de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tienen tendencia a ganar cromosomas, llegando a tener una media de 50-60 por célula. Los enfermos con estas leucemias hiperploides suelen responder bien a quimioterapia.

En la tabla 53.3 se exponen las anomalías citogenéticas recurrentes más frecuentes en la leucemia linfoblástica aguda, las alteraciones moleculares asociadas y su relevancia clínica.

Pronóstico

En este tipo de leucemias existen factores clínicos y biológicos, además de la respuesta inicial al tratamiento que tienen valor pronóstico y permiten determinar el tratamiento dirigido a diferenciarlos en favorables y desfavorables. La edad es un determinante del pronóstico y la evolución es peor en lactantes y adultos que en niños. Históricamente la leucemia linfoblástica aguda T ha tenido tasas de sobrevida libre de enfermedad más bajas que la leucemia linfoblástica aguda B, sin embargo en niños se ha minimizado estas diferencias. Un recuento inicial de leucocitos más altos y la presencia de afección del sistema nervioso central por la leucemia determinan enfermedad con riesgo más elevado. La respuesta temprana a la terapia es altamente predictivo del resultado en los adultos y niños. Más recientemente, en el análisis genómico, se han observado alteraciones moleculares con mala evolución, lo que permite discriminar mejor el subtipo diagnóstico, clasificar el riesgo y predecir la respuesta al tratamiento. En la tabla 53.4 se exponen algunos de los factores pronósticos más importantes en el adulto.

Tabla 53.3. Anormalidades citogenéticas recurrentes más frecuentes en la leucemia/linfoma linfoblástico B y anomalías moleculares asociadas

Alteración citogenética	Alteración molecular	Relevancia clínica
tt(9;22)(q34;q11.2)	BCR-ABL1	Incidencia aproximada en el 3 % en niños y 25% en adultos, aumentando con la edad. Requiere terapia con inhibidores tirosina quinasas
t(11q23)	Reordenamiento MLL	La variante más común es la t(4,11) que frecuentemente se presenta con conteo de leucocitos altos. Confiere un mal pronóstico. Rara en adultos, común en la leucemia infantil
t(12;21)(p13;q22)	TEL-AML1	Común en niños (20-30 %), rara en adultos. Confiere una mejoría en el pronóstico
Hiperdiploidia	---	Se observa en alrededor del 25 % de los niños y menos en adultos. Confiere un pronóstico favorable
Hipodiploidia	---	Infrecuente. Confiere un pronóstico malo
t(5;14)(q32;q32	IL3-IGH	Raro; comúnmente asociado con eosinofilia, pronóstico neutral
t(1;19)(q23;p13.3)	---	Incidencia ±5 %. Pronóstico intermedio-favorable en niños, intermedio-desfavorable en adultos

Tabla 53.4. Factores pronósticos de la leucemia linfoblástica aguda en el adulto

Factor	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable
Conteo de leucocitos	<30 000/mm^3	≥30 000/mm^3 LLA B ≥100 000/mm^3 LLA T
Edad	<35 años	≥35 años
Sexo	Femenino	Masculino
Estudios citogenéticos y de biología molecular	Hiperdiploidia Trisomia 4 y 10 **t(12,21)**	Hipodiploidia **t(9;22), t(8;14), t(1;19), t(4;11) r11q23**; - 7, + 8 reordenamiento **MLL/AF4** reordenamiento **BCR/ABL**
Inmunofenotipaje	LLA T tímica madura: (CD2 +, CD7+, Tdt +) LLA común: (Tdt +, CD19+, CD10+)	LLA pro-T (CD2 - , CD7+, Tdt +)
Afectación del SNC	No	Sí
Tiempo en alcanzar 1ra RC	<4 semanas	>4 semanas
Enfermedad residual mínima	-	Valores elevados de ERM tras inducción o consolidación

Leyenda: LLA: leucemia linfoblástica aguda, ERM: espectroscopia de resonancia magnética, SNC: sistema nervioso central, RC: remisión completa.

Tratamiento

Solo el 20-40 % de los adultos con leucemia linfoblástica aguda son curados con los tratamientos actuales. Históricamente los pacientes han sido estratificados en grupos de riesgo (estándar, intermedio o alto), tomando en cuenta algunos de los factores pronósticos desfavorables. Así se tiene el propósito de seleccionar pacientes con alto riesgo para un tratamiento de consolidación más intensivo y un probable trasplante alogénico, con el objetivo de incrementar la sobrevida libre de recaída.

Los factores de alto riesgo de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda son:

- Edad >35 años.
- Alto conteo de leucocitos al debut (>30 000/mm^3 en leucemia linfoblástica aguda B, >100 000/mm^3 en leucemia linfoblástica aguda T).
- Presencia translocaciones (4,11) y (9,22) por citogenética, o de sus respectivos reordenamientos MLL/AF4 y BCR/ABL por estudio molecular. Hipodipoidia baja o cerca de la triploidia.
- Fenotipo pro B CD10 negativo.
- Afectación del sistema nervioso central al diagnóstico.
- Respuesta lenta al tratamiento: >4 semanas para obtener la primera remisión completa.

La estratificación de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda según el riesgo se caraceriza:

- Riesgo estándar: 0 factor.
- Riesgo intermedio: 1 o 2 factores.
- Riesgo alto: 3 o más factores.

Medidas generales

Las medidas generales de tratamiento durante la inducción serán similares a la leucemia mieloblástica aguda, pero habitualmente los pacientes no son sometidos a aislamiento protector si el

conteo de neutrofilos se mantiene por encima de 500/mm^3.

En los pacientes con leucosis aguda linfoblástica la posibilidad de encontrar infiltración del sistema nervioso central por la enfermedad obliga a la decisión de tratamientos bien establecidos con uso intratecal de citostáticos (metotrexato citarabina) profilácticos y en la infiltración, y radioterapia en esta última situación.

El tratamiento quimioterápico específico de la leucemia linfoblástica aguda tiene una duración mucho más extendida y un régimen más complejo que la leucemia mieloblástica aguda. Sin embargo, se aplica el mismo principio general: la obtención de la remisión completa con la terapia inicial de inducción es un primer paso fundamental para una sobrevida prolongada. El tratamiento posrremisión está divido en diferentes segmentos de variada intensidad que incluyen varias etapas de intensificación, reinducción, altas dosis de metotrexato y un mantenimiento prolongado durante 24 meses. Además, es obligada la inclusión de terapia del sistema nervioso central con quimioterapia intratecal profiláctica en las diferentes etapas.

La estrategia general del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se basa en el principio de utilizar una exposición continua a múltiples agentes quimioterápicos que no tienen mecanismos de resistencia cruzada, administrados durante un tiempo prolongado.

En los pacientes que no tienen alto riesgo las combinaciones de drogas citostáticas utilizadas en nuestro medio en las diferentes etapas son las siguientes:

- Inducción: prednisona + vincristina + daunorubicina + L-asparaginasa.
- Intensificación: ciclofosfamida + Ara-C + 6-mercaptopurina.
- Fase M: altas dosis de metotrexato IV + 6-mercaptopurina.
- Reinducción: dexametasona + vincristina + daunorubicina + L-asparaginasa.
- Reintensificación: ciclofosfamida + Ara-C + 6-tiogannina.
- Mantenimiento: 6-mercaptopurina vía oral + metotrexato vía oral.

En los pacientes con criterios de alto riesgo se intercalan, además, bloques terapéuticos más intensivos y otras drogas:

- Dexametasona + altas dosis de metotrexato + altas dosis de Ara-C vinblastina + ciclofosfamida + L-asparaginasa.
- Dexametasona + vinblastina + altas dosis de metotrexato + ifosfamida + daunorubicina + L-asparaginasa.
- Dexametasona + doxorubicina + L-asparaginasa + etoposido.

A pesar que los niños con leucemia linfoblástica aguda tipo B tienen una sobrevida prolongada muy favorable, con un rango de 80-90 %, los adultos tienen resultados peores y la sobrevida prolongada es solo de 30-40 %. No obstante, hay datos recientes alentadores de estudios cooperativos en adultos jóvenes (18-40 años) tratados con regímenes idénticos a los pediátricos y reportan resultados mejores que los tratados con regímenes adultos. Desafortunadamente los adultos >40 años tiene dificultad para tolerar los esquemas pediátricos.

Como fue señalado previamente, la identificación del cromosoma Filadelfia **t(9,22)** o la fusión **BCR-ABL1** es una parte muy importante del diagnóstico inicial, ya que la introducción en el tratamiento las leucemias linfoblásticas agudas Ph+/BCR-ABL1+ de los inhibidores tirosina quinasas (imatinib, nilotinib, dastinib) en la inducción y en la posrremisión ha mejorado dramáticamente los resultados en este tipo de enfermo y se considera como un tratamiento estándar.

Hay algunos avances adicionales en el tratamiento clásico de la leucemia linfoblástica aguda en los últimos 5 años e incluyen la utilización de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tipo B, cuyos blastos linfoides expresan este antígeno en su superficie y en las leucemias linfoblásticas agudas tipo T el uso de nelarabina, un análogo de las

purinas con marcada actividad en los linfoblastos T. La indicación del TCH alogénico en la leucemia linfoblástica aguda del adulto es más controversial que en la leucemia mieloblástica aguda, pero es frecuente su indicación para los casos con alto riesgo en la primera remisión completa.

Bibliografía

Appelbaum, F. R. (2020). Acute leukemias in adults. En: Abeloff's Clinical Oncology. 6th. ed. Philadelphia: Editorial Elsevier, Cap 95. Pp. 1783-1797.

Belli, C., Correa, W., González, J., Ferrari, L., Dick, H., Cranco, S., **et al.** (2020) Influencia de los hallazgos citogenéticos y moleculares en el pronóstico y respuesta a tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda. Hematología; 24: 9-20. Recuperado de: https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/267

Blum, W., Bloomfield, C. (2019). Acute leukemia in adults. En: Conn´s Current Therapy 2019. Philadelphia: Editorial Elsevier, Section VI, pp. 377-382.

Carobolante, F., Chiaretti, S., Skert, C., Bassan, R. (2020). Practical guidance for the management of acute lymphoblastic leukemia in the adolescent and young adult population. Ther Adv Hematol , 11:1–25. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997963/

Ferri, F. F. (2020). Acute myelogenous leukemia. En: Ferri's Clinical Advisor 2020. Philadelphia: Editorial Elsevier, pp. 58-63.

Hernández-Padrón, C. R. (2018). Leucemia mieloide aguda no promielocitica. En: Colectivo de autores. Enfermedades hematológicas. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Cap 9. pp. 76-81. Recuperado de: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/enfermedades-hematologicas-diagnostico-y-tratamiento/

Hourigan, C. S., Malkovska, V. (2019). Leucemia aguda mieloblástica. En: Bethesda. Manual de hematología clínica. 4ta ed. Barcelona: Editorial Wolter Kluwer. Cap 11, pp 210-237.

Menghrajani, K., Tallman, M. S. (2019). Acute Leukemia. En: Concise Guide to Hematology. 2nd. ed. Switzerland: Springer Nature. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/978-3-319-97873-4_28

Muñoz, L. (2016). Leucemia aguda. En: Medicina Interna. Diagnóstico y Tratamiento. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Cap. 53, pp. 384-390. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_53.pdf

Paul, S., Rausch, C. R., Welch, M. A., Kantarjianb, H. M., Jabbourb, E. J. (2019). SOHO State of the art update and next questions: Advances in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia;19: 471-479. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307896/

Rafeia, H., Kantarjianb, H. M., Jabbourb, E. J. (2019). Recent advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Leukemia & Lymphoma, 60: 2606–2621. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092071/

Capítulo 54

Leucemia crónica

José Carnot Uria

Los términos de leucemia aguda o leucemia crónica durante mucho tiempo estuvieron en función del tiempo de la evolución clínica natural de la enfermedad, en un momento histórico en el que no había tratamientos eficaces. Pero hoy en día los tratamientos han evolucionado, de manera que algunos tipos de leucemias agudas se curan y tienen mejor pronóstico que otros casos de leucemias crónicas. Por lo tanto lo que define que una leucemia sea aguda o crónica no es el tiempo de evolución sino el tipo de célula que prolifera y se acumula; las leucemias agudas se caracterizan por la proliferación incontrolada de células muy inmaduras (blastos) y en las crónicas las células que proliferan y se acumulan son células diferenciadas. En este capítulo se tratarán las leucemias linfoide y mieloide crónica.

Leucemia linfoide crónica

La leucemia linfoide crónica (LLC) es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la proliferación clonal de linfocitos neoplásicos pequeños y de apariencia normal, que se acumulan fundamentalmente en la médula ósea y sangre periférica, y que en más del 95 % de los casos corresponde a células de inmunofenotipo B y excepcionalmente T (menos de 5 %). Puede ser precedida por una linfocitosis B monoclonal que es una condición premaligna, totalmente asintomática con menos de 5000 linfocitos/mm^3 en sangre periférica con características idénticas a los de la leucemia linfoide crónica.

Etiología

Se desconoce la causa de este trastorno. A diferencia de todas las demás leucemias se ha descartado la influencia de agentes como las radiaciones y los agentes tóxicos. Se ha planteado la posibilidad de la acumulación de defectos genéticos que causan resistencia a la apoptosis y la estimulación crónica de los receptores de los linfocitos B por autoantígenos o microorganismos no definidos.

Epidemiología y demografía

La leucemia linfoide crónica es la más frecuente de las leucemias (20-30 %) en los países occidentales, con una incidencia anual de aproximadamente 5 de cada 100 000 hab, pero es rara en los países asiáticos y africanos. Su incidencia se incrementa con la edad; es excepcional por debajo de los 30 años, se incrementa a partir de los 55 y la edad media al diagnóstico es de aproximadamente 70 años. Es más común en casos con historia familiar de leucemia linfoide crónica u otra neoplasia linfoide y es más frecuente en hombres que en mujeres (2:1), sin diferencia importante en cuanto a la raza. Representa el 1 % de todos los cánceres y el 11 % de las neoplasias hematológicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de leucemia linfoide crónica requiere la presencia en la sangre periférica de >5000/mm^3 linfocitos pequeños B clonales durante >3 meses, con un inmunofenotípico característico en la citometría de flujo, lo cual es esencial para el diagnóstico. El linfocito de la leucemia linfoide crónica expresa, como era de esperar, el antígeno CD19 (que es un antígeno pan-B) y sorprendentemente también el antígeno CD5 (que, por lo general, es expresado por células T maduras).

Otros antígenos pan-B son expresados débilmente (CD20) o suelen ser negativos (CD22 y FMC-7). Además, característicamente es CD23+ y expresa débilmente las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas de superficie, pero solo una de ellas, kappa (κ) o lambda (λ), lo cual es un marcador de monoclonalidad. Estos linfocitos son negativos para CD10, ciclina D1 y CD103.

Los estudios citogenéticos pueden ser útiles para evidenciar alteraciones específicas de la leucemia linfoide crónica, las cuales se pueden detectar en el 80 % de los pacientes. Las más frecuentes son la **del(13q)** en 55 % de los casos, **del(11q)** en el 18 %, trisomía 12 en el 16 % y la **del(17p)** en el 7 %. Algunas de estas anomalías tienen una clara importancia pronóstica.

La médula muestra una infiltración de 30 % o más por células linfoide bien diferenciadas.

Manifestaciones clínicas

Se pueden presentar las manifestaciones clínicas siguientes:

- Muchos pacientes (25 %) son asintomáticos al momento del debut y el diagnóstico se realiza por el descubrimiento accidental de una linfocitosis.
- La enfermedad es sintomática en el resto de los pacientes (75 %) y los síntomas incluyen malestar, astenia, infecciones recurrentes, aumento de volumen de los ganglios. Los síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos) pueden presentarse en el 10 % de los casos al debut. Es frecuente observar una reacción exagerada a las picadas de los insectos.
- Las linfoadenopatías se observan en más del 80 % de los pacientes y de localización preferente en cervical, supraclavicular y axilar.
- Esplenomegalia: entre 50-70 % de los enfermos al inicio de la enfermedad, que por lo general es pequeña o moderada.
- Hepatomegalia: siempre aparece después del aumento del bazo.
- Palidez relacionada con la existencia de anemia.
- Una minoría de pacientes (<10 %) pueden desarrollar anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia inmune al diagnóstico o durante el curso de la enfermedad.
- Con una frecuencia de 1 % por año, los pacientes con leucemia linfoide crónica pueden tener una transformación histológica en un linfoma agresivo (síndrome o transformación de Richter), caracterizado por un crecimiento rápido de las masas ganglionares, elevación de la lactato deshidrogenasa y síntomas constitucionales.

Diagnóstico diferencial

Los signos consisten en:

- Algunos procesos infecciosos agudos con linfocitosis (mononucleosis infecciosa, tosferina).
- Otros trastornos linfoproliferativos que afectan la sangre periférica o que pueden tener una fase leucémica (pueden distinguirse mediante la citometría de flujo): linfoma folicular, linfoma del manto, linfoma marginal esplénico, leucemia prolinfocítica, leucemia/linfoma T del adulto, leucemia de células peludas.
- Leucemia aguda linfoblástica: puede diferenciarse por la presencia de linfoblastos en vez de linfocitos maduros.
- La linfocitosis B monoclonal está caracterizada por la presencia de menos de 5 x 10^9/L de linfocitos B clonales en la sangre periférica, con ausencia de adenopatías, esplenomegalia o cualquier otro síntoma o signo de un síndrome linfoproliferativo.

Estudios complementarios

Se deben indicar:

- Hemograma completo: demuestra la leucocitosis que puede alcanzar valores de hasta 300 x 10^9/L con linfocitosis absoluta >5000/mm^3 por linfocitos maduros, ausencia de blastos y las características sombras nucleares de Gumprecht o smudge cells. La anemia y trombocitopenia generalmente están presentes en periodos más avanzados, pero pueden observarse desde el debut.

- Medulograma y biopsia de médula ósea: se detecta la infiltración por linfocitos de apariencia madura y va desde el 30-100 %.
- Química sanguínea (función hepática, función renal, etc.): la lactato deshidrogenasa puede estar elevada al debut.
- Cuantificación de inmunoglobulinas y electroforesis de proteínas. Puede evidenciarse hipogammaglobuinemia desde el debut.
- Prueba de Coombs: permite descartar un componente autoinmune en el origen de la anemia.
- Inmunofenotipo en sangre periférica (confirma el diagnóstico).
- Citogenética.
- Estudios moleculares: a diferencia de la leucemia mieloide crónica, en la leucemia linfoide crónica no existe un marcador molecular específico. Alrededor del 50 % de los casos tienen mutaciones somáticas de los genes de las inmunoglobulinas (IgVH), lo que sugiere su origen en células que han tenido contacto con antígenos en el centro germinal del folículo linfoide y, por lo tanto, tendrían memoria inmunológica. Frente a estos casos (que algunos han denominado leucemia linfoide crónica tipo II o posgerminal), estaría otro grupo en los que los genes IgVH no estarían mutados y, en consecuencia, en estos enfermos la leucemia linfoide crónica surgiría a partir de células pregerminales (tipo I), más inmaduras, sin memoria inmunológica o "vírgenes". Estas dos variedades de una misma enfermedad tienen una historia natural diferente, puesto que las formas mutadas (más maduras) tienen mucho mejor pronóstico que las formas no mutadas. En este aspecto está reportado que la expresión de los antígenos de superficie ZAP-70 y CD38 se ha asociado a formas no mutadas de la enfermedad y, por lo tanto, a un peor pronóstico.
- Otros estudios: serología viral (virus de la inmunodeficiencia humana, virus linfotrópico de células T humanas tipo I, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C) e imagenológicos.

Estadios

Los estadios reflejan la carga clínica de la enfermedad y ayudan, básicamente, al pronóstico y tomar la decisión del tratamiento. Los sistemas históricos de estadificación de Rai y Binet permanecen en uso clínico y utilizan, solamente, el examen físico y el hemograma.

El sistema modificado de Rai distingue 3 grupos de riesgo:

- Riesgo bajo: linfocitosis solamente.
- Riesgo intermedio: presencia de adenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia.
- Riesgo alto: presencia de anemia (hemoglobina <11 g/dL) o trombocitopenia (conteo de plaquetas <100 x 10^9/L).

El sistema de Binet divide la leucemia linfoide crónica en tres estadios:

- Grupo A: menos de tres áreas linfoides aumentadas de tamaño (contando separadamente adenopatías cervicales, axilares o inguinales, bazo e hígado). No hay anemia ni trombocitopenia.
- Grupo B: tres o más áreas linfoides afectadas, sin anemia y trombocitopenia.
- Grupo C: se detecta anemia, hemoglobina en 100 g/L y trombocitopenia de 100 x 10^9/L, independiente de la toma linfoide que exista.

Otros factores pronósticos desfavorables

Los más relevantes son el estado mutacional de IgHV, los niveles de β_2-microglobulina y la presencia de del(17p) y mutaciones de TP53.

Tratamiento

Consta de quimioterapia y otras medidas como:

- Hasta el presente no hay una terapia estándar curativa para la leucemia linfoide crónica, de modo que el tratamiento solamente es instituido para la enfermedad progresiva o sintomática con el objetivo de aliviar los síntomas y prolongar la vida.
- La leucemia linfoide crónica es muy sensible a muchos agentes quimio e inmunoterápicos. Sin

embargo, las remisiones son raramente perdurables, la enfermedad sigue un cuadro evolutivo de remisiones y recaídas y la mayoría de los pacientes reciben varios diferentes regímenes a través del curso de la enfermedad.

- La estrategia expectante de observación sin tratamiento (watch and wait) es la óptima para los estadios iniciales asintomáticos (excepto casos incluidos en un ensayo clínico), pues en esta situación la quimioterapia precoz no muestra beneficios en la sobrevida o la calidad de vida.
- El tratamiento es iniciado cuando se evidencia progresión de la enfermedad o aparición de síntomas tales como adenopatías dolorosas, un tiempo de duplicación rápido del conteo de linfocitos (<6 meses), aumento rápido del volumen de los ganglios linfáticos y órganos (bazo, hígado), síntomas generales relacionados con la enfermedad (fiebre, pérdida de peso, sudoración), citopenias relacionadas directamente con la enfermedad (hemoglobina <10,5 g/dL) o plaquetas <100 x 10^9/L) o autoinmunes que no respondan a la inmunosupresión.
- En los pacientes que requieren tratamiento, la selección de la quimioterapia inicial depende de la edad del paciente, comorbilidades y la citogenética, que condicionan la elección de los fármacos.
- El tratamiento inicial con agentes alquilantes permite un control de la sintomatología pero tiene poco impacto en el curso natural de la enfermedad.
- La introducción de los análogos de la purina en los años 80 (fludarabina) representó un progreso importante. Cuando además se incorporaron los anticuerpos monoclonales se obtuvieron remisiones más completas y significativas y se incrementó la sobrevida.

Quimioterapia de elección

Se indica de las siguientes formas:

- En pacientes menores de 70 años el tratamiento más comúnmente utilizado en primera línea consiste en el análogo de las purinas fludarabina, combinada con el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab (esquema FR, fludarabina + rituximab) o la misma combinación añadiendo ciclofosfamida (esquema FCR, fludarabina + ciclofosfamida + rituximab). La respuesta global de estas combinaciones es de 90 y 95 %, respectivamente. Otras opciones en este grupo de pacientes sería fludarabina + ciclofosfamida y, de acuerdo a la disponibilidad, bendamustine + rituximab.
- Los pacientes con una citogenética desfavorable (presencia de del(17p)/mutación TP53) habitualmente responden mal a la quimioterapia basada en fludarabina. Si es posible se recomienda incluirlos en ensayos clínicos con nuevas drogas.
- En los enfermos con 70 años o más la combinación clorambucil + prednisona es la elección y si no se contara con existencia de clorambucil este se puede sustituir por ciclofosfamida. Estos pacientes también pueden ser tratados con una combinación de clorambucil y un anticuerpo monoclonal anti-CD20 nuevo, el obinutuzumab (gazyva). Otra opción sería, de acuerdo a la disponibilidad, la combinación bendamustine + rituximab.

Recaída

En esta situación se analiza que:

- Los pacientes que recibieron fludararabina inicialmente y transcurrió más de un año del tratamiento pueden volver a responder, en el 70 % de los casos, a un nuevo curso de fludarabina. Se pueden utilizar los esquemas de fludarabina + ciclofosfamida; fludarabina + rituximab, fludarabina + ciclofosfamida + rituximab; fludarabina + ciclofosfamida + mitoxantrone; fludarabina + ciclofosfamida + mitoxantrona + dexametasona.
- En los pacientes que no recibieron fludarabina inicialmente, pudiera emplearse un esquema que la contenga, adaptando las dosis a las condiciones del enfermo.

Tratamientos adicionales en desarrollo

En la actualidad se están desarrollando tratamientos adicionales, tanto en primera línea como en la recaída, con otras drogas que incluyen:

- Ibrutinib (inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton).
- Bendamustine (alquilante potente).
- Obinutuzumab/gazyva (anticuerpo monoclonal anti-CD20 humanizado tipo 2).
- Alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD52).
- Venetoclax (inhibidor BCL2 oral).

Los criterios de respuesta terapéutica son:

- Respuesta completa:
  - Recuento de leucocitos <15 x 10^9/L.
  - Linfocitosis <40 % con un conteo absoluto de linfocitos ≤4 x 10^9/L.
  - Resolución de la esplenomegalia.
  - Disminución de las adenopatías.
  - Hemoglobina ≥11 g/dL, plaquetas ≥100 x 10^9/L y neutrofilos ≥1,5 x 10^9/L.
  - Linfocitos en médula ósea menor que 30 %.
  - Normalización de las inmunoglobulinas.
- Respuesta parcial: siempre que exista una mejoría en todos estos parámetros mayor que 50 %.

Otras opciones terapéuticas

Otras medidas son:

- Indicaciones de la radioterapia en la leucemia linfoide crónica: puede utilizarse de forma paliativa en grandes masas ganglionares que no respondan a la quimioterapia y en pacientes con citopenias por hiperesplenismo o esplenomegalia sintomática.
- Trasplante de células hematopoyéticas: el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas ocasionalmente es utilizado en pacientes jóvenes con enfermedad recurrente, refractaria o de muy alto riesgo citogenético, pero está asociado con un alto porcentaje de mortalidad relacionada con el trasplante.

Complicaciones de la leucemia linfoide crónica y su tratamiento

El tratamiento de la leucemia linfoide crónica consiste, básicamente, en el control de la enfermedad y sus síntomas mediante las terapias más idóneas para cada paciente.

Autoinmunes

Las manifestaciones hematológicas autoinmunitarias ocurren con bastante frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada o durante el tratamiento con fludarabina. La anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombocitopénica idiopática son más frecuentes que la aplasia eritrocitaria pura; la neutropenia autoinmune es rara. Estas complicaciones deben ser tratadas con prednisona, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), ciclosporina u otra inmunosupresión, sin quimioterapia citotóxica. El riesgo de complicaciones autoinmunes graves parece ser más alto en la monoterapia con fludarabina y se mitigan con la quimioinmunoterapia que contiene un anticuerpo monoclonal anti-CD20.

Infecciones

Las infecciones por bacterias, virus y hongos son una causa importante de morbilidad y mortalidad y pueden exacerbarse por la hipogammaglobulinemia que regularmente se encuentra en la enfermedad avanzada. La inmunosupresión secundaria a la quimioterapia y fármacos biológicos aumentan más el riesgo de infección. El uso de rituximab se asocia a un riesgo aumentado de infecciones, e incluso reactivación grave y mortal del virus de la hepatitis B por lo cual es importante realizar estudios serológicos del virus previo al inicio del tratamiento. La terapia de profilaxis para el herpes zóster y el **Pneumocystis jirovecii** es utilizada durante y después de algunos regímenes de quimioinmunoterapia. Los pacientes con leucemia linfoide crónica deben inmunizarse de acuerdo a las recomendaciones para personas con alteraciones inmunitarias, pero está contraindicado la

administración de vacunas vivas (varicela zóster, paperas-sarampión-rubéola, fiebre amarilla).

Los pacientes con infecciones sinopulmonares recurrentes con IgG sérica <500 mg/dL deben considerase para tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Síndrome de Richter

A la transformación de la leucemia linfoide crónica en un linfoma de células B grande o un linfoma de Hodgkin se le denomina síndrome de Richter y puede observarse hasta en un 15 % de los casos. Los datos característicos son síntomas B, aumento de volumen rápido de los ganglios linfáticos, aumento del lactato deshidrogenasa, entre otros. Los pacientes con leucemia linfoide crónica que desarrollan un síndrome de Richter tienen un pronóstico muy desfavorable, con una respuesta a la quimioterapia por lo general breve y una sobrevida global media de 10 meses. El tratamiento óptimo no está bien definido y en la actualidad es motivo de diversos estudios.

Hipersensibilidad a la picada de insectos

Los pacientes con leucemia linfoide crónica con mucha frecuencia exhiben una reacción cutánea exagerada a la picada de insectos, por ejemplo los mosquitos, chinches y hormigas. Clínicamente estos casos tienen erupciones ampollosas dolorosas recurrentes y en algunas ocasiones es posible demostrar la picada del insecto. Identificar y evitar el agente desencadenante puede ser útil en algunos casos, pero en la mayoría el paciente no es capaz de ello. El tratamiento con un curso corto de corticosteroides es generalmente efectivo.

Leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad maligna clonal de la célula madre hemopoyética que se expresa por una sobreproducción de células de la serie mieloide, lo que provoca leucocitosis y una esplenomegalia importante. En el 95 % de los casos está caracterizada por la presencia en las células de la médula ósea del cromosoma Filadelfia (Ph), una anormalidad citogenética adquirida que es el resultado de una translocación recíproca de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22: **t(9;22)(q34;q11.2)**. Esto provoca que el protoncogen c-ABL, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 9, se rompa y trasloca al gen BCR (también denominado gen Ph) situado en el brazo largo del cromosoma 22. La yuxtaposición de los genes ABL1 y BCR en el cromosoma 22 dan origen a un nuevo oncogen quimérico denominado BCR-ABL que codifica una proteína de fusión de 210 kd **(p210)** que tiene una actividad tirosina quinasa, encargada de controlar el crecimiento y la proliferación celular. La actividad de esta proteína está muy incrementada y esto tiene implicaciones en la transformación tumoral responsable de la enfermedad, pues provoca el desarrollo de la proliferación mieloide anormal y ha sido la base para el desarrollo de nuevos fármacos, denominados inhibidores de tirosina quinasa (ITC), que han revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El primer representante de esta generación de fármacos es el imatinib y los inhibidores de segunda generación son el dasatinib y el nilotinib.

La historia natural de la leucemia mieloide crónica transita por tres fases o etapas evolutivas. La inicial o fase crónica está caracterizada por un cuadro mieloproliferativo que dura entre 2-6 años, la cual si no se controla adecuadamente progresa hacia una fase intermedia llamada acelerada o avanzada que dura meses y está caracterizada por una mala respuesta a la terapéutica, empeoramiento de la anemia y la trombocitopenia, basofilia, incremento de blastos en médula ósea y sangre periférica (10-19 %) e incremento del tamaño del bazo. Finalmente se llega a una fase final denominada fase o crisis blástica con un cuadro de transformación en una leucemia aguda (70 % mieloide y 30 % linfoide), que se diagnostica cuando se constata alguna de las siguientes situaciones: presencia de >20 % de blastos en médula ósea o sangre periférica, presencia

de blastos + promielocitos >50 % en médula ósea o >30 % en sangre periférica, e infiltración blástica extramedular.

Etiología

El único factor de riesgo conocido es la exposición a radiaciones ionizantes. Hasta el momento no se ha encontrado ningún factor ambiental, tóxico o genético que se haya asociado con el desarrollo de la enfermedad.

Epidemiología

Se caracteriza por lo siguiente:

- La incidencia anual es de 1-1,5 casos/100 000 hab.
- Distribución mundial: sin predominio social o geográfico.
- La incidencia aumenta con la edad. La media de edad se sitúa entre 45-55 años y entre un 15-30 % de los pacientes tienen 50 años o más. Extremadamente poco frecuente en niños.
- Predominio masculino: 1,5:1.
- Representa el 15-20 % de las leucemias del adulto.

Diagnóstico

Se debe tener en cuenta el cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Aproximadamente el 40 % de los pacientes están asintomáticos al debut y en tales casos el diagnóstico es fortuito, en el curso de un chequeo en que se detecta un conteo elevado de leucocitos. En el resto de los casos, tras una etapa más o menos larga de manifestaciones inespecíficas (astenia, anorexia, pérdida de peso), el paciente comienza con síntomas debidos a la esplenomegalia (dolor en flanco izquierdo, "pesadez" posprandial, etc.), que es el rasgo clínico más característico. Otras manifestaciones incluyen el síndrome anémico, diátesis hemorrágica, dolores óseos, artralgias, dolor esternal y, muy raramente, manifestaciones de la hiperleucocitosis (mareos, accidentes cerebrovasculares, angina de pecho, insuficiencia respiratoria, etc.).

Al examen físico el dato más frecuente e importante es la presencia de esplenomegalia en el 75-90 % de los casos, que puede ser de ligera a gigante (su ausencia pone en duda el diagnóstico de leucemia mieloide crónica). La hepatomegalia puede estar presente al diagnóstico, la palidez cutáneomucosa por anemia es infrecuente y pueden detectarse hemorragias retineanas.

Exámenes complementarios

Se indican los siguientes:

- Hemograma: el primer estudio a realizar. En prácticamente todos los pacientes con leucemia mieloide crónica hay una leucocitosis, que puede variar entre 30-300 x 10^9/L y en ocasiones se encuentran recuentos de 700 x 10^9/L. En el 50 % de los casos está por encima de 100 x 10^9/L con mielemia (presencia de todos los estadios madurativos de la serie granulopoyética), basofilia y eosinofilia. Las plaquetas están elevadas al debut en más del 50 % de los pacientes con recuentos frecuentes >600 x 10^9/L y el 45 % tiene anemia.
- Examen de la lámina de sangre periférica: de gran utilidad porque muchas de las manifestaciones típicas de la leucemia mieloide crónica son únicas como desviación izquierda con presencia de mieloblastos, mielocitos, juveniles y stabs (células inmaduras). Un dato fundamental es la basofilia, muchas veces con recuentos >1 x 10^9/L. La eosinofilia, y en algunas ocasiones células eritroides nucleados, también son hallazgos frecuentes. Por lo general la morfología de las plaquetas es normal, aunque pueden verse formas gigantes.
- Los resultados de los recuentos celulares sanguíneos y los detalles vistos en la lámina de sangre periférica pueden perfectamente sugerir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica.
- Medulograma/biopsia de medula ósea: útiles para el diagnóstico y para definir la fase de la enfermedad. La medula ósea es hipercelular, con

hiperplasia granulocítica con todos los estadios madurativos mieloides, si bien hay predominio de mielocitos y neutrófilos, además de basofilia. Hay una relación mieloeritroide incrementada en torno a 25:1 (normal, 3:1), con el sistema megacariopoyético íntegro o hiperplástico y se observan con frecuencia histiocitos de color azul marino. La fibrosis medular es una característica de la leucemia mieloide crónica en fase acelerada, al igual que el aumento de blastos mayor de 10 %. En la crisis o fase blástica hay más de 20 % de blastos.

- Citogenética y estudio molecular: la demostración de la presencia del cromosoma de Filadelfia y el gen quimérico **BCR/ABL** representan un criterio diagnóstico vital. El 95 % de los casos tienen ambos marcadores y en el 5 % restante, la mitad presenta el gen **BCR/ABL** y no se detecta el cromosoma Ph1 (leucemia mieloide crónica Ph1 negativo, BCR/ABL positivo). Los restantes casos (Ph1 negativo, **BCR/ABL** negativo) se describen como leucemias mieloides crónicas atípicas.
- Otros estudios son:
  - Fosfatasa alcalina leucocitaria con actividad baja o ausente en 90 % de los pacientes.
  - Incremento de la vitamina B_{12} sérica y de las transcobalaminas I y III (producidas por los neutrófilos).
  - Incrementos de los niveles séricos de potasio, lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico debido al gran volumen de proliferación celular.
  - Los estudios imagenológicos (ultrasonido, fundamentalmente) contribuyen a determinar la presencia y mensuraciones de la esplenomegalia, hepatomegalia o ambas.

Tratamiento

En el momento de enfocar el tratamiento debe tenerse en cuenta la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente:

a. Al diagnóstico, 90-95 % se encuentran en fase crónica:

- Hoy en día, inhibidores de tirosina quinasa (ITC) imatinib (a la dosis de 400 mg/día) son el tratamiento de elección en todo paciente diagnosticado de leucemia mieloide crónica en fase crónica. No obstante, tras el diagnóstico (y a la espera de la confirmación de la presencia del cromosoma Filadelfia o el gen de fusión **BCR-ABL**) suele iniciarse un tratamiento citorreductor con hidroxiurea, a dosis iniciales de 1,5-3 g/día, hasta el inicio del imatinib. Además se añade alopurinol, 300 mg diarios para minimizar el riesgo de lisis tumoral hasta la normalización de las cifras de leucocitos. Una vez que se confirma el diagnóstico citogenético-molecular se comienza el imatinib y se suspende la hydroxiurea.
- Si el conteo de leucocitos al debut es mayor de 150 x 10^9/L se trata según las normas de hiperleucocitosis.
- Debe realizarse un seguimiento adecuado de la respuesta citogenética y molecular durante el tratamiento con imatinib y existen diversas recomendaciones internacionales de expertos sobre cómo realizar este seguimiento. Es habitual monitorizar el hemograma cada 2-3 semanas y realizar estudios citogenéticos (cromosoma Ph) y moleculares (reordenamiento BCR/ABL) cada 6 meses; el objetivo del tratamiento es obtener respuesta completa hematológica, citogenética y molecular según los siguientes criterios:
  - Respuesta hematológica completa: normalización del hemograma con leucocitos <10 x 10^9/L; plaquetas <450 x 10^9/L; ausencia de células inmaduras en el diferencial y basófilos <5 %. Además, no síntomas y signos de la enfermedad con desaparición de la esplenomegalia palpable.
  - Respuesta citogenética completa: ausencia de cromosoma Ph (es el principal

objetivo, el cual se alcanza en el 85 % de los casos).
    - Respuesta molecular completa: desaparición del BCR/ABL.
- En los casos en los que se evidencia una ausencia de respuesta al imatinib a la dosis estándar (<20 % de los pacientes), puede incrementarse la dosis (600-800 mg), o sustituirse por alguno de los inhibidores de tirosina quinasa de segunda generación como son el dasatinib y el nilotinib.
- En fase crónica el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico estaría indicado en los pacientes con condiciones de someterse al mismo y con las siguientes situaciones:
    - No logran remisión o presentan una recaída hematológica después de tres meses de tratamiento con imatinib u otro inhibidor.
    - No obtienen una respuesta citogenética a los 12 meses, a pesar de tratamiento con más de un inhibidor de tirosina quinasa.
    - Presentan una pérdida de la respuesta obtenida o una progresión de la enfermedad en cualquier momento del tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa, a pesar de haberse cumplido adecuadamente.

b. En caso de que el paciente progrese a una fase acelerada durante el tratamiento con imatinib, o que son diagnosticados al debut en fase acelerada, cualquiera de las opciones anteriores (dosis altas de imatinib, dasatinib o nilotinib) es válida, aunque las respuestas son menores y poco duraderas. Por este motivo, en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, que es la única opción curativa de la enfermedad, si el paciente es candidato y cuenta con un donante.

c. Los pacientes que progresen a crisis blástica durante el tratamiento con imatinib, o que son diagnosticados al debut en crisis blástica, son tratados inicialmente con la quimioterapia de inducción de acuerdo al tipo de leucemia aguda (mieloide o linfoide), además de las dosis altas de imatinib (800 mg), dasatinib o nilotinib. Posteriormente, al igual que en la fase acelerada, deben ser sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, si el paciente es candidato y cuenta con un donante apropiado.
    - En la actualidad, la sobrevida media para los pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica tratados con un inhibidor de tirosina quinasa es estimada en aproximadamente 25 años. Hay algunos estudios sobre la suspensión de estos medicamentos en los pacientes que obtienen remisiones completas hematológicas, citogenéticas y moleculares duraderas; sin embargo, se ha evidenciado que en más de la mitad de los casos hay una recaída molecular, por lo cual se considera que el tratamiento indefinido es el preferido en todos los casos.
    - La sobrevida media estimada en los pacientes en fase acelerada es de 5 años y en la fase blástica de 7-11 meses.

Tratamiento sin disponibilidad del imatinib

En el presente caso se recomienda lo siguiente:

- Tratamiento inicial de citoreducción con hydroxiurea hasta normalizar la cifra de leucocitos.
- Interferón α recombinante: es conveniente aplicar una dosis de 3 000 000 Uds/m^2/día, por vía subcutánea o intramuscular 3 veces por semana. Se recomienda administrar en un horario cercano a la noche por las manifestaciones secundarias que puedan presentarse y añadir una tableta dipirona o paracetamol media hora antes de su administración.
- Citarabina (Ara-C): dosis 10-20 mg/m^2/día durante 10 días de cada mes, por vía subcutánea o intravenosa.

Bibliografía

Awan, F. T., Byrd, J. C. (2020). Chronic lymphocytic leukemia. En Abeloff's Clinical Oncology. 6ª ed. Philadelphia: Editorial Elsevier, pp.1850 –1871. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323476744000992#c00099

Ferri, F. F. (2020). Chronic myelogenous leukemia. In Ferri's Clinical Advisor. Philadelphia: Elsevier, pp. 345–346.

Jamieson, K. (2020). Chronic Leukemias. En Conn´s Current Therapy 2019. Section VI. Philadelphia: Editorial Elsevier, pp. 392–397.

Knight, T. G., Grunwald, M. R., Copelan, E. A. (2019). Chronic Myeloid Leukemia (CML). In Concise Guide to Hematology. Second Edition. Switzerland: Springer Nature, pp.313–322. Recuperado de: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-97873-4_25

Muñoz, L. (2016). Leucemia crónica. En: Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.391-396. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_54.pdf

O'brien, S., Jabbour, E. (2017). Leucemias cronicas. En Cecil Tratado de medicina interna 24ª ed. Barcelona: Elsevier, pp.1246–1257.

Quintero Sierra, Y. (2019). Leucemia linfoide crónica. En Enfermedades hematológicas. Diagnóstico y tratamiento. Cap. 14. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.145-154. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros/enfermedades_hematologicas_diagnostico_tratamiento/enfermedades_hematologicas_seccion_iv_cap14.pdf

Shadman, M., Stephens, D. M. (2020). Debate: What is optimal first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia? JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 993–997. Recuperado de: https://education.nccn.org/node/87341

Smith, G., Apperley, J., Milojkovic, D., Cross, N., Foroni, L., Byrne, J., **et al.** (2020). A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol, 191(2), 171-193. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32734668/

Yon, A. S. M., Barret, A. J. (2019) Leucemia mieloide crónica. En Bethesda. Manual de hematologia clinica. 4ª ed. Barcelona: Editorial Wolter Kluwer, pp.255-276.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 55

Linfomas

Ernesto Vicente Peña / Belkis Mercedes Vicente Sánchez

Los linfomas pertenecen a un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que afectan a las células linfoides y se originan de progenitores celulares o de linfocitos B, linfocitos T o células NK (natural killer).

Causas

Se han invocado numerosas causas productoras de los linfomas. Dentro de estas se tienen los factores genéticos, ambientales e infecciosos; no obstante, modernamente la más aceptada es la teoría viral y dentro de esta la que relaciona a los herpes virus (virus de Epstein-Barr y el herpesvirus humano 6 [VHH-6]). Este tópico será tratado con más amplitud en el análisis del linfoma no Hodgkin (LNH) y el linfoma de Hodgkin (LH).

Clasificación

Al estudiar los dos principales tipos de linfomas (linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin) haremos otras consideraciones.

Desde el año 1995, los miembros de las sociedades europeas y norteamericanas de hemopatología han estado elaborando de conjunto con los miembros de la Organización Mundial de la Salud, una nueva clasificación que representa una versión más actualizada del sistema Revised European-American Lynphoma Clasification (REAL). Esta última, modificada por la Organización Mundial de la Salud, reconoce solo tres categorías principales de neoplasias linfoides y se fundamenta en la morfología y el linaje celular:

- Linfoma no Hodgkin.
- Neoplasia de linfocitos B.
- Neoplasia de linfocitos T.
- Linfocitos citolíticos naturales o células natural killer (NK).
- Linfoma Hodgkin (véase clasificación).

En la categoría de linfocitos B y linfocitos T, estos se subdividen en:

- Neoplasia de células precursoras: corresponden a los estadios más tempranos de diferenciación.
- Neoplasia de células maduras diferenciadas (fig. 55.1).

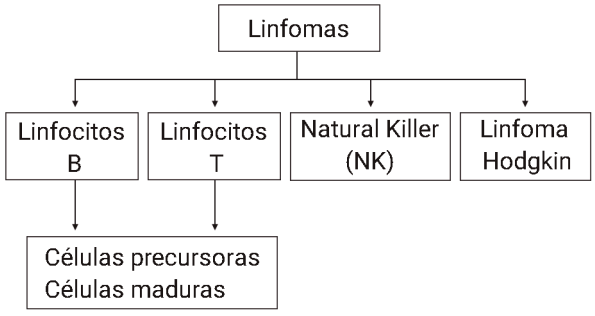

Fig. 55.1. Esquema de clasificación de los linfomas.

Otras clasificaciones, como la histológica, los dividen en dos tipos de linfomas:

a. Linfoma de Hodgkin:
   - Predominio linfocitario.
   - Esclerosis nodular.
   - Celularidad mixta.
   - Depleción linfocitaria.
   - Rico en linfocitos y células de Reed-Sternberg (entidad provisional).

b. Linfoma no Hodgkin. Clasificación de Working Formulation (1982):
   - Bajo grado de malignidad:

  - Linfocitos pequeños (con diferenciación plasmocitoide o sin esta).
  - Folicular, células pequeñas hendidas.
  - Folicular mixta, células pequeñas hendidas y células grandes (hendidas o no).
- Grado intermedio:
  - Folicular, células grandes.
  - Difuso, células pequeñas hendidas.
  - Difuso mixto de células pequeñas y grandes.
  - Difuso con células grandes.
- Alto grado:
  - Células grandes immunoblastos.
  - Linfoblástico.
  - Células pequeñas no hendidas.

Epidemiología

Se plantea que afecta a más de un millón de personas anualmente en todo el mundo; el linfoma no Hodgkin ocupa el tercer tipo de neoplasias con mayor crecimiento anual después del cáncer de pulmón y el melanoma.

La incidencia después del año 1990 aumenta en un 3 % anual y ocupa, de lo que va del presente siglo, la quinta causa de muerte por cáncer en todo el planeta.

Diagnóstico

Para llegar al diagnóstico se tiene en cuenta el cuadro clínico y los datos que aportan los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Detenidamente se señalarán los síntomas y signos cuando se presente, en el acápite correspondiente, sobre la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin.

Exámenes complementarios

En general se señalan los exámenes que pueden ser indicados para cualquiera de estos dos linfomas. Los marcadores biológicos son:

- Inmunofenotipos: CD5, CD7, CD10, CD19, CD20.
- Cariotipo.
- Lactato deshidrogenasa (LDH) (como pronóstico).
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I).

Tratamiento

En general existen varios tipos de tratamientos para los linfomas.

Terapia biológica

En este se incrementa la habilidad natural de su cuerpo para combatir al cáncer, al potencializar el sistema inmunológico. La terapia biológica incluye:

- Anticuerpos monoclonales (AcMo): son medicamentos que atacan de forma directa las células del linfoma sin dañar las células normales. Son conocidos como "medicamentos inteligentes" o "misiles dirigidos" porque van exactamente a las células patológicas. El más conocido es el rituximab (anti-CD20) denominado comercialmente como mabthera (roche) y que en el mercado se presenta en bulbo: 100 mg/10 mL y 500 mg/50 mL. La dosis en los linfomas es 375 mg/m^2/semana.
- Radioinmunoterapia: utiliza el Rituxan® asociado a un radioisótopo y es capaz de destruir células cancerígenas acoplándose al linfoma y liberar pequeñas cantidades de radiación en las células malignas.
- Interleukina 2: medicamento activador del sistema inmune para que destruya a las células cancerígenas.
- Vacunas: tratamientos que estimulan al sistema inmunológico y protege al organismo contra el linfoma.
- Quimioterapia ("quimio"): tipo de varios medicamentos que atacan a las células cancerígenas para destruirlas y reducir el tamaño de los tumores. Pueden dañar células normales también, causando efectos secundarios. Usualmente la quimio se combina con otros medicamentos.
- Radioterapia: tratamiento local que utiliza radiación (rayos X de alta energía) para destruir

células cancerígenas. Este se enfoca al sitio de su cuerpo donde se encuentra el linfoma.

- Trasplantes: como resultado del tratamiento del linfoma se afectan las células normales de la médula ósea, por lo tanto es imprescindible ayudarla a producir nuevas células sanguíneas, células inmaduras ("células madres"), que se transformarán luego en glóbulos rojos, blancos y plaquetas para que pueda producir nuevas células sanguíneas saludables. Los tipos de trasplantes son:
  - Trasplante autólogo: utiliza su propia medula ósea o células stem.
  - Trasplante alogénico: utiliza medula ósea o células stem de un donante (usualmente un hermano o hermana).

Linfoma no Hodgkin

Grupo heterogéneo de enfermedades malignas del sistema linfoide con hallazgos citológicos, patológicos e inmunológicos diferentes de los linfomas de Hodgkin.

Causas

Los factores etiológicos que se implican en la génesis de estos linfomas comprenden factores genéticos, ambientales e infecciosos:

- Genéticos: se ha reportado alta incidencia de estos linfomas en familiares de primera línea (hermanos gemelos y padres), así como la existencia de trastornos hereditarios del sistema inmune. Los portadores de inmunodeficiencia adquirida (sida), los trasplantados de órganos sólidos que al ingerir la medicación inmunosupresora aumenta el número de posibilidades de adquirir un linfoma de células B. Existen otras enfermedades de etiología inmune como son la artritis reumatoidea, el síndrome Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto donde se presentan con más frecuencia estos linfomas.
- Infecciosos: existen numerosos agentes infecciosos capaces de aumentar la incidencia del linfoma no Hodgkin (tabla 55.1).

Tabla 55.1. Factores infecciosos

Factor infeccioso	Linfoma
VIH/Sida	Linfoma cerebral primario
virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I)	Linfoma no Hodgkin
Herpesvirus humano 8 (VHH-8)	Linfoma no Hodgkin
Virus de la hepatitis C (VHC)	Linfoma linfoplasmocitario
Helicobacter pylori	Linfoma zona marginal gástrica
Chlamydia psittaci	Linfoma de anejos oculares
Campylobacter jejuni	Linfoma intestinal
Virus de Epstein-Barr (VEB)	Linfoma generalizado

Clasificación

La disposición de nuevas y mejores herramientas sitomorfológicas e inmunohistoquímicas, sitogenéticas y el gran desarrollo de la biología molecular hace que se mantenga la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la cual data de 2008; pero, como decíamos anteriormente, permite un amplio consenso entre los expertos:

- Neoplasias de precursores linfoides.
- Linfoma Linfoblástico T.
- Linfoma Linfoblástico B.
- Neoplasias de células B maduras.
- Linfoma de Burkitt.
- Linfoma difuso de células grandes B.
- Linfoma de células B mediastínico primario.
- Neoplasias de células T maduras.
- Linfoma anaplásico de células grandes, anaplastic lymphoma kinase (ALK) positivo.

De todas se utiliza la clasificación más práctica (en la clínica), que es la Working Formulación (1982):

- Bajo grado de malignidad:
  - Linfocitos pequeños (con diferenciación plasmocitoide o sin esta).

  - Folicular, células pequeñas hendidas.
  - Folicular mixta, células pequeñas hendidas y células grandes (hendidas o no).
- Grado intermedio:
  - Folicular, células grandes.
  - Difuso, células pequeñas hendidas.
  - Difuso mixto de células pequeñas y grandes.
  - Difuso con células grandes.
- Alto grado:
  - Células grandes immunoblastos.
  - Linfoblástico.
  - Células pequeñas no hendidas.

Diagnóstico y cuadro clínico

El linfoma no Hodgkin se caracteriza por los signos:

- Adenopatías (indoloras o no):
  - Aisladas.
  - Diseminadas (retroperitoneo, mesenterio, pelvis, piel y tubo digestivo).
- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.
- Síntomas generales.

Exámenes complementarios

Se indican las pruebas siguientes:

- Hemograma con diferencial.
- Eritrosedimentación.
- Coagulograma.
- Estudios de la función hepática.
- Lactato deshidrogenasa (LDH): útil para evaluar la extensión de la enfermedad, así como la agresividad.
- Estudio de la función renal.
- Electroforesis de proteína.
- Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de ganglio.
- Medulograma.
- Estudio del VIH.
- Ultrasonido de abdomen.
- Rayos X de tórax.
- Tomografía axial computarizada y linfografía.
- Estudio de la inmunidad celular.
- Análisis de pruebas genéticas.
- Ver linfoma en general.

Tratamiento

Los nuevos tratamientos aumentan la supervivencia ante esta enfermedad; es decir, los portadores de dicha enfermedad viven durante mucho más año, aunque los exponen a padecer de las complicaciones de la quimioterapia tales como segundas meoplasias, miocardiopatías (la más frecuente dilatada), trastornos endocrinos y trastornos de la esfera cognitiva.

Todos los esquemas de tratamiento llevan incluidos la terapia biológica de anticuerpos monoclonales (McMo). El rituximab (anti-CD20), denominado comercialmente como mabthera (roche), en el mercado se presenta en bulbo: 100 mg/10 mL y 500 mg/50 mL. La dosis en los linfomas es 375 mg/m^2. Está en relación con el grado de malignidad, la extensión de la enfermedad y la edad del paciente. Cuando es bajo grado se indica:

- Leukerán: 0,8 mg/kg/día por vía oral en 4 días.
- Prednisona: 40 mg/m^2 por vía oral por 7 días.

Se recomienda repetir este ciclo cada 15 días hasta dar 10 ciclos, si el paciente hace remisión se suspende; si no hace remisión se utiliza el esquema siguiente (CHOP):

- C: ciclofosfamida: 750 mg/m^2, día 1.
- H: adriamicina: 50 mg/m^2, días 1 y 8.
- O: vincristina: 1,5 mg/m^2, días 1 y 8.
- P: prednisona: 40 mg/m^2 por vía oral, días 1 y 7.
- R: rituximab: 375 mg/m^2.

Se recomienda dar de 4-6 ciclos y continuar la evolución del paciente. Cuando es grado intermedio y alto grado se utiliza la combinación de radioterapia en manto con poliquimioterapia (esquema CHOP-BLEO):

- C: ciclofosfamida: 600 mg/m^2 por vía intravenosa, días 1 y 14.
- H: adriamicina: 40 mg/m^2 por vía intravenosa, días 1 y 14.

- O: incristina: 1, 4 mg/m^2 por vía intravenosa, días 1 y 14.
- P: prednisona: 80 mg/m^2 por vía oral, días 1 y 7.
- BLEO: bleomicina: 10 mg/m^2 por vía intramuscular, días 1 y 7.
- R: rituximab: 375 mg/m^2.

Los ciclos son de 14 días de duración con 15 días de reposo entre cada ciclo. Si hay remisión completa se indica suspender el tratamiento. Si la remisión es parcial se indica dar dos nuevos ciclos; si con estos no se logra una remisión completa, los casos salen de este protocolo. Lo mismo sucede si la respuesta es mínima o hay fallo terapéutico.

Se pueden utilizar otros esquemas como ESHAP, BOMPAC, MACOP-B, etc.

Asimismo se debe señalar que todos los pacientes, independientemente de la etapa clínica y del resultado histológico, que presenten masas tumorales más de 10 cm recibirán radioterapia local. Todos estos pacientes necesitan la utilización de trasplante de médula ósea. Véase el acápite acerca del tratamiento general de los linfomas.

Linfoma de Hodgkin

Es una neoplasia del tejido linfoide, la cual ha sido definida histopatológicamente como la presencia de células de Reed-Sternberg con un contexto celular adecuado.

Patogenia

La patogenia se mantiene íntimamente ligada a la infección por el virus de Epstein-Barr, aunque se ha visto que es más frecuente en los gemelos homocigóticos y en familiares de primera línea de pacientes enfermos.

Desde 1990 hasta la fecha, su incidencia ha disminuido, aunque tiene tendencia al aumento en coincidencia con la infección por el virus del VIH.

Clasificación

El linfoma de Hodgkin histológicamente se clasifica como:

- Predominio linfocitario.
- Esclerosis nodular.
- Celularidad mixta.
- Depleción linfocitaria.
- Rico en linfocitos y células de Reed-Sternberg (entidad provisional).

Diagnóstico y cuadro clínico

Los signos que se presentan son:

- Linfadenopatías indoloras, pueden doler si se ingiere alcohol.
- Esplenomegalia.
- Síndrome febril prolongado.
- Síndrome mediastinal.
- Síntomas generales: astenia, anorexia, pérdida de peso y otras.
- Signos y síntomas dependientes de la localización.

Exámenes complementarios

Se indican las pruebas siguientes:

- Hemograma con diferencial.
- Eritrosedimentación.
- Coagulograma.
- Proteínas totales y fraccionadas.
- Electroforesis de proteína.
- Glucemia.
- Estudio de la función hepática.
- Estudio de la función renal.
- Exámenes imaginológicos.
- Rayos X de tórax, survey óseo.
- Ultrasonografía.
- Tomografía axial computarizada.
- Linfografía.

Diagnóstico histológico

Se realiza una biopsia por aspiración con aguja fina en adenopatías cervicales, axilares y de otras localizaciones:

- Biopsia: ganglionar y hepática.
- Medulograma: de valor relativo.
- Biopsia de médula ósea (cresta ilíaca): de vital importancia.
- Véase linfomas en general.

Tratamiento

Al inicio del tratamiento los pacientes se deben someter a una valoración cuidadosa de la extensión de la enfermedad. El propósito de ello es determinar si está indicado el tratamiento localizado (radioterapia) o está indicada la quimioterapia sistemática.

La clasificación por etapas es la siguiente:

- Etapa I: un solo grupo ganglionar o una sola estructura.
- Etapa II: dos o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma; o bien, enfermedad localizada en una sola estructura extralinfática y uno o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma.
- Etapa III: ganglios linfáticos invadidos a ambos lados del diafragma, incluido bazo o ambos.
- Etapa IV: enfermedad diseminada con afección de la médula ósea, el hígado o metástasis pulmonares múltiples.

Asimismo, se debe considerar a los enfermos en las etapas siguientes:

- Etapa A: si no presentan síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso y sudación).
- Etapa B: si hay pérdida de peso, fiebre o sudaciones nocturnas importantes.

Los pacientes con enfermedad localizada (etapa I-A, II-A) se tratan con radioterapia (supervivencia a los 10 años más del 80 %). Los pacientes con la enfermedad diseminada (etapa III-B y IV) se tratan con poliquimioterapia (ciclos de 14 días de tratamientos y 14 días sin tratamiento) y tienen una supervivencia a los 5 años entre el 20-50 %.

No hay una opinión unánime sobre el tratamiento óptimo de los pacientes en etapas II-B o III-A, pero los estudios actuales sugieren una ventaja con la quimioterapia combinada; con un índice de supervivencia a los 5 años entre el 30-60 % (tabla 55.2).

Tabla 55.2. Tratamiento con poliquimioterapia: 6 ciclos

Medicamento	Dosis	Vía de administración	Medicamento
M: Mustargen	6 mg/m^2	Intravenosa	Días 1 y 8
0: Vincristina	1,5 mg/m^2	Intravenosa	Días 1 y 8
0: Metilhidracina (naturan)	100 mg/m^2/día	Oral	Días 1-14
P: Prednisona	40 mg/m^2	Oral	1-14 días, después disminuir la dosis c/3 días hasta suspender (ciclos 2 y 4)
A: Adriamicina	25 mg/m^2	Intravenosa	Días 1 y 8
B: Bleomicina	6 mg/m^2	Intramuscular	Días 1 y 8
V: Vimblastina	6 mg/m^2	Intravenosa	Días 1 y 8
P: Prednisona	40 mg/m^2	Oral	Días 1-10 (ciclos 2 y 4)

Otros aspectos sobre el tratamiento son:

- Todos los esquemas de tratamiento llevan incluidos la terapia biológica de anticuerpos monoclonales (McMo). El rituximab (anti-CD20), denominado comercialmente como mabthera (roche), en el mercado se presenta en bulbo:

100 mg/10 mL y 500 mg/50 mL. La dosis en los linfomas es 375 mg/m^2.

- Se plantea modernamente dar ciclos alternos de MOOPR y ABVPR.
- Actualmente hay consenso como esquema de primera línea utilizar el ABVDR, que sustituye la prednisona por la dacarbazina.
- En los casos que tienen depleción linfocitaria en estado avanzado se utilizan los híbridos (primer día drogas correspondiente al MOPP y en el octavo día las drogas correspondientes al ABVP).
- Se preconiza también el esquema COPP (ciclofosfamida 450 mg/m^2 el primer día solamente).
- Trasplante de médula ósea (autólogo o alogénico).
- Se indican las medidas complementarias tales como:
  - Reposo relativo.
  - Dieta normal y equilibrada.
  - Vigilancia del paciente a posteriori en la consulta especializada.

Los criterios de remisión son:

- Remisión completa:
  - Desaparición de todos los síntomas y signos de la enfermedad.
  - Normalización de los parámetros bioquímicos y radiográficos.
  - Biopsia de hígado, médula ósea y de sitios infiltrados negativos.
- Remisión parcial:
  - Reducción de más del 50 % de las masas tumorales medibles.
- Remisión mínima:
  - Reducción de menos del 50 % de las masas tumorales medibles.

Bibliografía

Aranda Saranda, M. B., Sabalette, K. B. (2019). Terapias biológicas del cáncer: un enfoque a favor de la accesibilidad. Rev Salud Pública, Bogotá 21(4), e300. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v21n4/0124-0064-rsap-21-04-e300.pdf

Cabrera, M. E., Peña, C. (2020). Leukemia / Lymphoma T of the adult HTLV1, a challenge for the clinic. J Faculty Human Med. Recuperado de: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1120778/leukemia-lymphoma-t-of-the-adult-htlv1-a-challenge-for-the-clinic.pdf

Cruz Peña, E., Domínguez Guerra, L. M., Arribas Pérez, C., Rodríguez López, A. J. (2019). Elementos básicos sobre los anticuerpos monoclonales. Recuperado de: http://www.revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/78

Morgado Carrasco, D., Combalia, A., Estrach Panella, T. (2019). FR - Brentuximab como tratamiento de los linfomas cutáneos primarios CD30, 110(9). Recuperado de: https://actasdermo.org/es-fr-brentuximab-como-tratamiento-articulo-S0001731018305039

Vicente Peña E., Vicente Sánchez, B. M. (2016). Linfoma. En Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. p. 397. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_55.pdf

Capítulo 56

Discrasias de células plasmáticas

Cristóbal Valdés Otero

Se llama discrasias de células plasmáticas a un grupo variable de trastornos de estas células, también llamado gammapatías monoclonales o paraproteinemias. Se caracterizan por una proliferación desproporcionada de un clon de linfocitos B en los últimos estadios de maduración y la presencia de una inmunoglobulina o unidad polipeptídica estructural y electroforéticamente homogénea de carácter monoclonal (componente M o CM). El carácter monoclonal lo define la expresión de un solo tipo de cadena ligera o una inmunoglobulina completa.

Después de encontrarse con el antígeno (Ag) adecuado, los linfocitos B experimentan una proliferación clonal a células plasmáticas. Cada línea clonal de estas células sintetiza un anticuerpo (Ac) o inmunoglobulina específica que está formado por una cadena pesada y una ligera; por una causa aún no bien conocida, se produce una proliferación exagerada de estas células. Las proteínas formadas por cadenas ligeras o pesadas, o solo por una de estas (proteína inmunoglobulina monoclonal o proteína M), muestra actividad de un anticuerpo que puede producir una lesión autoinmune en algunos órganos o sistemas del organismo, se reduce la producción de otras inmunoglobulinas y provoca de manera secundaria un deterioro de la inmunidad. Algunos de estos trastornos pueden cursar como enfermedades asintomáticas y otras como neoplasias malignas progresivas y mortales, entre estas se encuentran de mayor interés clínico las siguientes:

- Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI).
- Enfermedades de las cadenas pesadas.
- Macroglobulinemia de Waldenström.
- Amiloidosis primaria.
- Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y cadenas ligeras libres).

Causas

Se han encontrado personas con variaciones genéticas de locus 3p22.1 o 7p15.3 en sus cromosomas, que tienen mayor riesgo de desarrollar un mieloma múltiple (MM). Se ha invocado la expresión exagerada de genes o respuestas aberrantes a infecciones, exposición crónica a determinados antígenos, así como a radiaciones, productos del petróleo, herbicidas, curtidores de pieles, etc. La vía patogénica molecular es aún desconocida; se considera la posibilidad de la intervención de la interleucina-6 (IL-6) en impulsar la proliferación de células plasmáticas malignas, las cuales son difíciles de distinguir desde el punto de vista morfológico.

Incidencia

La forma asintomática, la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), no es muy frecuente (1 y 5 % en personas mayores de 50 y 80 años, respectivamente). Es un hallazgo casual habitualmente. La proliferación neoplásica con significado clínico se ve de 4-6 casos/100 000 hab al año, la forma más frecuente es el mieloma múltiple.

Diagnóstico

De forma general, el diagnóstico de las discrasias de células plasmáticas se puede sospechar en el estudio de un paciente con anemia y por la elevación de las proteínas plasmáticas que conlleva

evaluar con electroforesis de proteínas del suero y la orina y, además, las manifestaciones clínicas específicas de cada una de estas. En este apartado nos referiremos a las de mayor impacto clínico.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

La gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) es una condición caracterizada por la presencia de células plasmáticas clonales en la médula ósea, con una proteína monoclonal persistente en el suero o en la orina sin ninguna sintomatología asociada.

Su incidencia es mayor en varones y aumenta con la edad en mayores de 85 años, la mayor presencia es en la raza negra.

Puede afectar las inmunoglobulinas G (70 %), M (15 %), A (11 %) y las cadenas ligeras (0,7 %).

Aumenta el riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis previa, infecciones, neoplasias mieloides o no hematológicas, tromboembolismos arteriales, etc.

El 1 % anual, sin reducción del riesgo a largo plazo, puede progresar a mieloma múltiple (70 %).

Enfermedades de las cadenas pesadas

Estas enfermedades son el tipo de discrasia de células plasmáticas, caracterizada por la proliferación de una población de linfocitos B con capacidad para liberar al suero cantidades elevadas de moléculas incompletas de inmunoglobulina, en concreto solo la cadena pesada. Son muy raras, menos del 1 % de las discrasias de células plasmáticas; la más frecuente es la de cadenas alfa. Se describen enfermedades de las cadenas pesadas gamma, alfa y mu, raramente sobre delta o épsilon.

Cadenas pesadas gamma, IgG, enfermedad de Franklin

Ocurre un aumento del fragmento fracción cristalizable de las inmunoglobulinas con isotipo inmunoglobulina G y produce un infiltrado medular semejante al de la macroglobulinemia de Waldenström. Con una evolución muy agresiva afecta a distintos grupos de edades, principalmente ancianos y niños. Provoca un síndrome tumoral con adenomegalias y visceromegalias, edema del paladar por afectación de ganglios del anillo de Waldeyer, insuficiencia medular y elevada tendencia a las infecciones.

Hay ausencia de lesiones óseas y puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunes como anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), linfoma no Hodgkin, lupus eritematoso sistémico, etc. El diagnóstico depende de la presencia del componente M en el suero y orina mediante técnicas de inmunofijación que reacciona además con anti-IgG y no con el resto de los reactivos anticadenas ligeras; puede haber trombocitopenia, eosinofilia y médula ósea no diagnóstica.

No se registra experiencia terapéutica utilizándose la poliquimioterapia con resultados variables.

Cadenas pesadas alfa, IgA, enfermedad de Seligmann

Hay un aumento sérico de la porción fracción cristalizable de la inmunoglobulina A y produce un infiltrado linfoplasmocitario generalmente limitado a intestino delgado y ganglios mesentéricos.

Está asociada con infestaciones parasitarias, típica de varones en edades de 20-40 años provocando esteatorreas y síndrome de mala absorción con pérdida de peso. Tiene una evolución agresiva con una supervivencia menor de 5 años en menos del 5 % de los casos. El diagnóstico precisa la detección de una cadena alfa monoclonal en la electroforesis de proteínas o por inmunofijación y biopsia de la mucosa intestinal.

Su tratamiento es con poliquimioterapia y sintomático, se ha visto eficacia con el uso de las tetraciclinas en periodos precoces.

Cadenas pesadas mu, IgM, enfermedad de Forte

Se produce un aumento del fragmento fracción cristalizable de las inmunoglobulinas con isotipo inmunoglobulina A, generalmente en el contexto de

una leucemia linfoide crónica (LLC) y se caracteriza por un infiltrado medular con aspecto medio entre una macroglobulinemia de Waldenström y una leucemia linfoide crónica. La presencia de células plasmáticas vacuoladas es patognomónica en la médula ósea y la electroforesis de proteínas del suero puede ser normal, aunque hay proteinuria de Bence-Jones. El tratamiento es semejante al de la leucemia linfoide crónica.

Macroglobulinemia de Waldenström

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) se caracteriza por un linfoma linfoplasmocítico en la médula ósea, y a veces en otros órganos linfoides, en el que las células tumorales sintetizan y segregan al suero grandes cantidades de inmunoglobulina M monoclonal. Es poco frecuente y representa el 1-3 % de todas las gammapatías monoclonales, su frecuencia respecto al mieloma múltiple (MM) es de 1-9. Es más frecuente en los varones (70 %) y no tiene predilección étnica.

Diagnóstico

Puede tener un curso indolente y permanecer asintomática durante años, como ocurre con la variante quiescente o smoldering que tiene casos con hemoglobina mayor que 125 g/L y β_2-microglobulina normal, aún con componente monoclonal elevado.

El diagnóstico se sospecha por las manifestaciones clínicas y la electroforesis de proteínas, por estudio de la médula ósea, la medición de crioglobulinas y de crioaglutininas, así como estudios de coagulación y prueba de Coombs.

Cuadro clínico

Es parecida a una enfermedad linfomatosa, se asocia a adenopatías y a esplenomegalia. Su principal manifestación clínica es el síndrome de hiperviscosidad.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las neuropatías que, en ocasiones, preceden a la enfermedad. No produce lesiones óseas ni hipercalcemia, a pesar de que afecta la médula ósea, su paraproteina no se elimina por el riñón debido a su alto peso molecular, por lo que no es frecuente la nefropatía. Es característica la presencia en la retina de segmentaciones vacuolares y dilatación de las venas por la hiperviscosidad.

Los enfermos pueden tener manifestaciones de hiperviscosidad, astenia, hemorragias cutáneas y mucosas, trastornos visuales, cefalea, insuficiencia cardiaca, sensibilidad al frío y fenómeno de Raynaud.

Exámenes complementarios

Se indican las pruebas siguientes:

- Electroforesis de proteínas: muestra una proteína M IgM.
- Estudio de la médula ósea, medulograma y biopsia de médula ósea.
- Medición de crioglobulinas y de crioaglutininas.
- Estudios de coagulación.
- Prueba de Coombs positiva más frecuente que en el mieloma.
- En la sangre periférica aparece una anemia normocítica normocrómica y presencia de eritrocitos en "pila de moneda" (fenómeno de Rouleaux).
- Eritrosedimentación muy acelerada.
- Biopsia de ganglios si hay dudas diagnósticas y adenopatías accesibles.
- Tomografía axial computarizada toracoabdominal si es necesario valorar una masa tumoral extramedular.
- Otros estudios como inmunohistoquímicos, inmunofenotípicos y citogenéticos se realizan para confirmación diagnóstica.

Tratamiento

El tratamiento no es preciso en casos asintomáticos o de evolución lenta. Cuando hay hiperviscosidad el empleo inicial de la plasmaféresis mejora los síntomas. El tratamiento con quimioterápicos también mejora la supervivencia por más de 3 años. Se suele utilizar la fludarabina (25 mg/m^2/día) durante 5 días c/4 semanas en monoterapia y se hace referencia al rituximab para reducir la carga tumoral

sin afectar la hematopoyesis normal. También están otros alquilantes como clorambucilo, bendamustina, ciclofosfamida, melfalán e inhibidores de proteasomas (boltezomid y carfilzomid).

También se emplean los esteroides en los candidatos a trasplante y, por supuesto, la antibióticoterapia de amplio espectro en caso necesario.

En general la enfermedad puede tener un curso crónico, progresivo y de larga supervivencia (55 % vivos a los 10 años).

Amiloidosis de cadenas ligeras

Es un trastorno proliferativo de las células plasmáticas que se caracteriza por el depósito extracelular de una sustancia amorfa en diversos tejidos y órganos, llamada también enfermedad por depósitos de cadenas ligeras. Ocurre un depósito lineal de fibrillas de una inmunoglobulina monoclonal de cadenas ligeras en diversos órganos fuera del sistema nervioso central.

Las manifestaciones clínicas son debidas a la disfunción de los órganos afectados provocado por dicho depósito, producen síndrome nefrótico, fallo cardiaco (miocardiopatía restrictiva), hepatomegalia, macroglosia (signo patognomónico), trastornos de la coagulación por déficit del factor X y presencia de equimosis perioculares con los característicos "ojos de mapache", neuropatías periféricas y trastornos del sistema nervioso autónomo con alteración de la motilidad del tubo digestivo. Existe una forma poco frecuente que cursa con aumento de la bilirrubina y rápida evolución a insuficiencia hepatocelular.

Puede estar asociada al mieloma o a otras enfermedades linfoproliferativas B, linfoma no Hodgkin y macroglobulinemia de Waldeström. Su incidencia anual es de 5-10 casos por un millón de habitantes, aparece en la mediana edad y tiene mayor predominio en varones (60-70 %).

Diagnóstico

Se realiza mediante biopsia de los tejidos en los órganos afectados y medula ósea (grasa), tinción con rojo Congo y tinción inmunohistoquímica del material de biopsia. Otros estudios se realizan también en dependencia de los órganos afectados.

Tratamiento y pronóstico

En el tratamiento se evalúa el autotrasplante hematopoyético (menores de 65 años), acondicionado con merfalan en altas dosis. En otros pacientes mayores no elegibles para autotrasplante el tratamiento de elección es merfalan/dexametazona asociado a bortezomid, existen otras opciones que incluyen la ciclofosfamida.

El pronóstico depende del tipo y grado de afectación orgánica, fundamentalmente cardiaca y de la carga tumoral (cadenas ligeras libres en el suero y de la infiltración medular).

Mieloma múltiple

Es el prototipo de gammapatía monoclonal maligna, caracterizado por una infiltración de células plasmáticas en la médula ósea (más del 10 %), que segregan un componente monoclonal en el suero y en la orina y citosinas que producen lesiones óseas importantes. Todo lo anterior provoca lesiones osteolíticas, osteopenia y fracturas patológicas, así como anemia severa, hipercalcemia, insuficiencia renal y aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Epidemiología

La incidencia es de 3-5 casos/100 000 hab en el año y representa el 1 % de todas las neoplasias y el 10 % de las hemopatías malignas. La edad promedio es 65 años y menos del 15 % es de menos de 50 años. Su incidencia en la raza negra o descendientes de africanos es aproximadamente dos veces mayor que en blancos. Se ha observado una pequeña y no muy bien documentada incidencia familiar.

Patogenia

La infiltración y proliferación de la médula ósea y del hueso ocasionan osteoporosis difusa

y osteolisis, inducidas por la sustitución del hueso por los plasmocitos en expansión, también citosinas que actúan activando los osteoclastos que estimulan la reabsorción ósea local e inhiben la actividad osteoblástica. Todo esto provoca osteopenia, hipercalcemia e hipercalciuria con la participación del factor de crecimiento tumoral. Las lesiones osteolíticas son múltiples. Los plasmocitomas extraóseos son poco frecuentes.

La anemia es provocada por la invasión de la médula ósea y destrucción de su estructura, inhibiéndose la hematopoyesis. También se acorta la vida media de los hematíes y puede existir pérdida de sangre por afectación de los otros elementos formes. La alta concentración de la proteína M causa aumento de la velocidad de sedimentación globular e hiperviscosidad.

La insuficiencia renal puede tener una patogenia mixta y ser inducida por la hipercalcemia o por la proteinuria de Bence-Jones (cadenas de inmunoglobulinas ligeras que son metabolizadas y eliminadas por el riñón). También se invoca la amiloidosis, muchas veces asociada; las pielonefritis y la hiperuricemia.

Las infecciones frecuentes se deben a la disminución en la producción de inmunoglobulinas normales, la casi ausencia de una respuesta inmunitaria humoral normal, la activación de la supresión medular por los macrófagos, las alteraciones en la opsonización y la fagocitosis de las bacterias por los granulocitos. Los tipos de inmunoglobulinas secretadas como proteína M en el mieloma por lo general son IgG (52 %), IgA (21 %), IgM (2 %) y otras cadenas libres de inmunoglobulinas, ocasionalmente IgD y con poca frecuencia IgE.

Las expresiones variantes del mieloma múltiple son:

- Plasmocitoma extramedular.
- Plasmocitoma óseo.
- Mieloma osteoesclerótico: síndrome polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, niveles elevados de proteína M y alteraciones cutáneas (síndrome POEMS).
- Mieloma no secretor.

Diagnóstico y cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas están dadas por:

- Dolores óseos persistentes provocados por la movilización (poca frecuencia). Son nocturnos o en reposo.
- Anemia.
- Síntomas o signos de insuficiencia renal.
- Infecciones recurrentes.
- Síntomas neurológicos por compresión de nervios o neuropatías progresivas. Manifestaciones hemorrágicas.
- Presencia de masas tumorales, expansiones óseas.
- Organomegalias (menos frecuentes).

Exámenes complementarios

Se indican las pruebas siguientes:

- Hemograma: anemia normocítica y normocrómica.
- Eritrosedimentación acelerada (+ de 100 mm/h habitualmente).
- Cuantificación de proteínas totales y fraccionadas en el suero.
- Electroforesis de proteínas séricas con técnica de inmunofijación.
- Cuantificación de inmunoglobulinas.
- Electroforesis de proteínas en la orina de 24 h.
- Estudios de la viscosidad del suero (mayor que 5 g/dL).
- Química sanguínea: calcio sérico, creatinina, ácido úrico, deshidrogenasa láctica y proteína C reactiva.
- β_2-microglobulinas.
- Aspiración y biopsia de médula ósea: presencia de plasmocitos mayor que el 10 %, células plasmáticas atípicas.
- Survey óseo, incluyendo húmero y fémur, muestra lesiones osteolíticas, osteoporosis y fracturas patológicas.
- Otros estudios de imágenes como tomografía axial computarizada (TAC), tomografía axial

computarizada con emisión de positrones y resonancia magnética nuclear (RMN). Estas últimas se realizan con indicaciones específicas para determinar presencia y extensión de lesiones óseas o definir conducta terapéutica de lesiones vertebrales.

Criterios diagnósticos sobre mieloma del Grupo Internacional de Trabajo

Los criterios diagnósticos sobre mieloma del Grupo Internacional de Trabajo (IMWG, siglas en inglés) son:

- Mieloma múltiple activo:
  - Presencia de más de 10 % de un clon de células plasmáticas en médula ósea o biopsia de hueso o plasmocitoma tisular.
  - Lesión de órganos (CRAB, iniciales en inglés de los síntomas): hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas.
  - Presencia de biomarcadores asociados con inevitable progresión de la enfermedad.
- Mieloma múltiple quiescente:
  - Componente monoclonal sérico mayos de 30 g/L e infiltración de células plasmáticas en médula ósea mayor o igual a 10 %.
  - No daño de órganos o tejidos.

Tratamiento

En la actualidad existe consenso en que un paciente con mieloma múltiple (MM) solo debe tratarse inmediatamente si hay síntomas y signos CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas) o biomarcadores de riesgo inminente de progresión.

Sin una terapia efectiva, el promedio de vida de un paciente sintomático es de 6 meses. El tratamiento estará dirigido hacia tres aspectos fundamentales:

- Quimioterapia.
- Medidas de sostén para tratamiento de síntomas y complicaciones.
- Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

Quimioterapia

Los periodos de quimioterapia pueden variar, se pueden administrar bajas dosis diarias durante largo tiempo o periodos de tratamiento intermitente. Se hace necesario iniciar esquemas de inducción que no incluyan agentes alquilantes para proteger las células madres en pacientes con posibilidad de trasplante, sobre todo en pacientes menores de 50 años que tienen posibilidad de trasplante alogénico. Se deben realizar estudios de histocompatibilidad. Esta terapéutica suele brindar una supervivencia de 5-10 años.

La terapia convencional incluye varios esquemas y asociación de medicamentos:

- Melfalán (0,25 mg/kg/día) durante 4 días más prednisona 40 mg/m^2/día por 7 días con control de creatinina sérica.
- Ciclofosfamida (250 mg/m^2/día) el primero y cuarto día por vía oral más prednisona (40 mg/m^2/día).
- Otros esquemas incluyen:
  - VMCP: vincristina, melfalan, ciclofosfamida y prednisona.
  - VAD: vincristina, adriamicina y dexametazona.
  - Talidomida más dexametazona, de gran toxicidad en pacientes ancianos.
  - Bortezomid más prednisona.
  - Lenalidomide más dexametazona por 28 días, seguido de ciclofosfamida y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

A estos esquemas de tratamiento se ha asociado, además, el uso de interferón y factor estimulante de colonias de monocitos (GM-CSF).

Otras opciones de quimioterapias asociadas al tratamiento para el mieloma múltiple son daratumumab y pomamolidona. Se encuentran en investigación el venetoclax, el senilexón y anticuerpos contra células BMA.

Respecto a los pacientes en recaída solo hay que tratar las recaídas con signos CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas).

Se considera refractariedad al tratamiento cuando reaparece la hipercalcemia, la insuficiencia renal, anemia o nuevas lesiones óseas.

Medidas de sostén

Las medidas son las siguientes:

- Mantenimiento de la deambulación ayuda a conservar la densidad ósea.
- Hidratación adecuada ayuda a conservar la función renal.
- Uso de bifosfonatos disminuye el dolor y reduce las complicaciones esqueléticas. El uso tiene efecto antitumoral.
- Analgésicos y dosis paliativas de radioterapia alivian el dolor óseo.
- Alopurinol 300 mg/día se usa si hay hiperuricemia con síntomas.
- Eritropoyetina recombinante para tratar la anemia, también se pueden utilizar otros antianémicos como la vitamina B_{12}, el hierro y el ácido fólico.
- Vacunación antineumocócica que no sea a base de polisacáridos de este germen y vacunas antigripales.
- Gammaglobulinas profilácticas, se usa si hay infecciones graves.
- Transfusión de eritrocitos, se usa si la anemia es sintomática.
- Plasmaféresis, se usa si hay hiperviscosidad.
- Tratamiento adecuado de las infecciones urinarias.

Trasplante autólogo de células progenitoras

Después de hacer una evaluación inicial de los pacientes con mieloma múltiple en extensión y sitios de la enfermedad se realizan exámenes específicos para estratificación de riesgos y determinar elegibilidad para trasplante autólogo. Se debe tener en cuenta la presencia de comorbilidad que pueda complicar su manejo terapéutico. Habitualmente se excluyen los mayores de 70 años por la alta toxicidad del régimen mieloablativo, aunque esto último puede ser flexible.

Bibliografía

Bladé Creixenti, J., San Miguel Izquierdo, J. F. (2020). Gammapatías monoclonales. En Farreras Rozman. 19ª ed., pp.1686-1696.

Mertini, G., Dispenzieri, A., Sanchorawala, V., Schönland, S. O., Giovanni Palladini, G., Hawkins, P. N., et al. (2018). Systemic inmunoglobulina light chain amyloidosis. Nature review/ Disease Primers, 4(1), 38. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30361521/ DOI: 10.1038/S41572-018-0034-3

Rajkumar, S. V. (2016). Trastornos de las células plasmáticas en Goldman, Cecil. En Tratado de Medicina Interna; 25ª ed., 187, pp. 1273-1286.

Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Joan Blade, J., Giampaolo Merlini, G., Mateos, M. V., **et al.** (2014). International Myeloma Working Group actualizó los criterios para el diagnóstico de mieloma múltiple. Lancet Oncology, 15(12), e538-48. Recuperado de: https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/174646/1/Lancet%20Oncology%20IMWG%202014%20Diagnostic%20criteria.pdf

Sanz, M. A., Carreras, E. (2020). Manual práctico de hematología clínica. Barcelona: Editores: Molins de Rei.

Sigurdardottir, E. E., Turesson, I., Lund, S. H., Ebba K Lindqvist, E. K., Mailankody, S., Korde, N., **et al.** (2015). El papel del diagnóstico y el seguimiento clínico de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado en la supervivencia del mieloma múltiple. JAMA Oncology, 1(2), 168-174. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26181017/

Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Špička, I., Oriol, A., **et al.** (2015). Calfizomid, Lenalidomid and Dexametazone for release multiple myeloma, New Engl J Med, 372(2), 142-152. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482145/ DOI: 10.1056/NEJMOA1411321

Capítulo 57

Coagulación intravascular diseminada

Víctor Alexander Yero Tarancón

La coagulación intravascular diseminada (CID), conocida también como coagulopatía por consumo o desfibrinación, es un síndrome adquirido que se caracteriza por la activación sistémica patológica de la coagulación que tiene como resultado la formación intravascular de fibrina y la generación extensa de trombina en la sangre circulante con el consiguiente consumo de factores de coagulación y plaquetas; posible obstrucción de la microcirculación y activación secundaria de la fibrinolisis. El consumo de factores de coagulación y plaquetas conduce a la aparición de hemorragias y las trombosis obstructivas de la microcirculación a necrosis y disfunciones orgánicas.

Causas

Son varias las causas capaces de provocar una coagulación intravascular diseminada:

- Sepsis:
  - Bacterias.
  - Virus (se incluye ahora la COVID 19).
  - Parásitos.
  - Rickettsia.
  - Hongos.
- Traumatismos:
  - Lesiones en el sistema nervioso central.
  - Politraumatismos.
  - Quemaduras.
  - Embolia grasa.
- Neoplasias:
  - Tumores sólidos (especialmente adenocarcinomas metastásicos).
  - Quimioterapia.
  - Síndrome de Trousseau.
  - Síndrome de lisis tumoral.
- Complicaciones obstétricas:
  - Embolia de líquido amniótico.
  - Abruptio placentae o desprendimiento prematuro de placenta.
  - Placenta previa.
  - Feto muerto retenido.
  - Aborto terapéutico.
  - Síndrome HELLP (siglas en inglés, referentes a hemólisis, trombopenia, alteración hepática).
  - Atonía uterina.
  - Necrosis cortical renal.
- Malformaciones vasculares:
  - Aneurisma de aorta abdominal.
  - Hemangioma gigante (síndrome de Kassabach-Merrit).
- Toxinas:
  - Venenos de serpiente.
  - Sobredosis de anfetaminas.
- Alteraciones inmunológicas:
  - Reacciones alérgicas graves.
  - Rechazo agudo de trasplante.
  - Reacción hemolítica transfusional.
- Miscelánea:
  - Shock.
  - Parada cardiaca.

Etiología

La coagulación intravascular diseminada siempre es secundaria a una causa de base, que es capaz de desencadenar la cascada de la

coagulación. Independientemente de la causa, la entrada de sustancias procoagulantes en la circulación sanguínea promueve la activación sistémica de los factores de la coagulación y las plaquetas, conllevando al depósito de trombos de fibrina y plaquetas en la microvasculatura. En la coagulación intravascular diseminada el factor tisular, que por lo habitual constituye el factor procoagulante, accede a la sangre por una lesión tisular, por la producción en células malignas o por expresarse en la superficie de los monocitos y las células endoteliales por mediadores inflamatorios. En otros casos, como sucede en la sepsis, los factores de respuesta inflamatoria y del sistema de la coagulación se activan mutuamente. Otras sustancias pueden representar el estímulo procoagulante, como pueden ser una proteasa de cisteína o mucina en determinados tumores malignos o proteasas distintas de la trombina (por ejemplo, tripsina en la pancreatitis, enzimas exógenas en los envenenamientos).

En la coagulación intravascular diseminada aguda no compensada existe un consumo excesivo de los factores de la coagulación y de las plaquetas, superando la capacidad de síntesis hepática y la liberación por el sistema megacariopoyético de la médula ósea, respectivamente. El aumento de la formación de fibrina estimula el proceso fibrinolítico secundario, en el cual los activadores del plasminógeno generan plasmina para digerir la fibrina y el fibrinógeno hasta los productos de degradación de la fibrina y el fibrinógeno. Estos últimos son potentes anticoagulantes circulantes que contribuyen a las manifestaciones hemorrágicas de la coagulación intravascular diseminada. En el curso del depósito intravascular de fibrina se puede producir la fragmentación eritrocitaria y ocasionar la presencia de esquistocitos; sin embargo, la anemia hemolítica franca es un hecho poco frecuente en la coagulación intravascular diseminada. La trombosis microvascular en la coagulación intravascular diseminada puede comprometer la irrigación de algunos órganos y causar una insuficiencia multiorgánica, sobre todo cuando se asocia a alteraciones hemodinámicas y metabólicas sistémicas.

Clasificación

La coagulación intravascular diseminada se puede clasificar según el tiempo, la extensión y las manifestaciones clínicas:

- Según el tiempo:
  - Aguda.
  - Crónica.
- Según su extensión:
  - Localizada.
  - Sistémica.
- Según las manifestaciones clínicas:
  - Hemorrágica.
  - Trombótica.
  - Mixta.

Diagnóstico

El diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada se fundamenta, esencialmente, en las manifestaciones clínicas del paciente y que posteriormente se confirman mediante exámenes de laboratorio.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la coagulación intravascular diseminada son:

- Hemorragia:
  - Hemorragias cutáneomucosas generalizadas.
  - Hemorragias tras incisión quirúrgica como heridas, catéter o lugares de punción vascular.
- Trombosis:
  - Púrpura fulminante.
  - Acrocianosis periférica.
  - Gangrena de extremidades.

La coagulación intravascular diseminada de bajo grado suele ser asintomática y se diagnostica, exclusivamente, por alteraciones de laboratorio. Se puede manifestar como acrocianosis y gangrena

de los dedos de las manos en los pacientes en estado crítico con compromiso hemodinámico y que reciben vasopresores. La necrosis hemorrágica de la piel y la púrpura fulminante pueden ser otras manifestaciones.

La hemorragia es el hallazgo clínico más frecuente en la coagulación intravascular diseminada aguda no compensada. La hemorragia se puede limitar a sitios de intervención o de anomalías anatómicas, pero suele ser generalizada en los casos más graves e incluye equimosis generalizadas y un sangrado difuso en sábana en mucosas y orificios.

En los casos graves con síndrome de disfunción múltiple de órganos pueden aparecer trastornos de la función hepática y del ritmo cardiaco, convulsiones, alteraciones del nivel de conciencia y de la conducta, disfunción renal, úlceras y sangrado del tracto digestivo, síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia suprarrenal y púrpura fulminante. Estas manifestaciones clínicas dependen de la extensión, durabilidad y naturaleza del estímulo subyacente.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el sangrado, la trombosis y concomitante puede observarse hallazgos clínicos devenidos de la disfunción de diferentes órganos.

El sangrado se puede hacer evidente en los sitios de puntura, anomalías anatómicas o en mucosas con algún grado de traumatismo. La trombosis, ocasionalmente, puede ser la primera manifestación de la coagulación intravascular diseminada. Esta puede evolucionar desde equimosis hasta una púrpura fulminante (manifestaciones de microtrombos subdérmicos con necrosis de la piel), frialdad distal, acrocianosis y gangrena de los dedos de las manos de pacientes en estado crítico y con uso de vasopresores.

Los criterios para diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada son:

- Paciente con hemorragia, trombosis o ambos, disfunción progresiva de órganos.
- Enfermedad o condición subsecuente que pueda provocar daño tisular, muerte celular o producción/liberación de factor tisular.
- Alteración de exámenes de laboratorio como tiempo de trombina (TT), tiempo de tromboplastina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), productos de degradación de la fibrina (PDFs)/dímero-D o conteo plaquetario. Estos valores pueden cambiar de acuerdo a los cambios en la situación clínica.

En el año 2001, el Subcomité de Coagulación Intravascular Diseminada de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, por sus siglas en inglés) desarrolló un algoritmo para el diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada:

- Valoración de riesgo: ¿presenta el paciente alguna condición para el desarrollo de coagulación intravascular diseminada? (de ser afirmativo, proceder; si es negativo, no emplear este algoritmo). Solicitar estudios de la coagulación (recuento plaquetario, tiempo de protrombina, fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina (PDFs) o monómeros solubles de fibrina.
- Puntuación de los resultados de los estudios de la coagulación: recuento plaquetario (· 10^9/L):
  - Si >5: compatible con coagulación intravascular diseminada clara, repetir el cálculo diariamente.
  - Si <5: sugiere (no afirma) el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, repetir la evaluación a las 24 h o a los 2 días.

También son utilizadas las escalas de evaluación de la Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM) y el Ministerio de Salud y Bienestar de Japón (JMHW), las cuales reportan un marco de probabilidad y confiabilidad semejantes. Se ha reportado sensibilidad y especificidad altas de la evaluación de la coagulación intravascular diseminada a través de los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) con 93 y 97 %, respectivamente (tabla 57.1 y 57.2).

Tabla 57.1. Criterios para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada

Criterios	JAAM	ISTH	JMHW
Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	≥3 (1 punto) 0-2 (0 puntos)	---	----
Recuento plaquetario (x 103 cél/μL)	- <80 o >50 % disminuido en 24 h (3 puntos) - 81-120 o 30-50 % disminuido en 24 h (1 punto) - ≥120 (0 puntos)	- <50 (2 puntos) - 50-100 (1 punto) - >100 (0 puntos)	- <50 (3 puntos) - 50-80 (2 puntos) - 80-120 (1 punto)
Tiempo de tromboplastina (relación normalizada internacional, INR)	- ≥1,2 (1 punto) - <1,2 (0 puntos)	- Prolongación >6 s (2 puntos) - Prolongación de 3-6 s (1 punto) - Prolongación <3 s (0 puntos)	- >1,67 (2 puntos) - 1,25-1,67 (1 punto)
Productos de degradación de fibrina	- ≥25 μg/mL (3 puntos) - 10-24 μg/mL (1 punto) - <10 μg/mL (0 puntos)	- Aumento alto (3 puntos) Aumento moderado (2 puntos) - Normal (0 puntos)	- >40 μg/mL (3 puntos) - 20-40 μg/mL (2 puntos) - 10-20 μg/mL (1 punto)
Concentración de fibrinógeno	- <35 mg/dL (1 punto) - ≥35 mg/dL (0 puntos)	- <100 mg/dL (1 punto) - >100 mg/dL (0 puntos)	- <1 g/L (2 puntos) - 1-1,5 g/L (1 punto)
Existencia de sangrado o insuficiencia	---	---	1 punto
Enfermedad subyacente	---	---	1 punto
Diagnóstico de coagulación intravascular diseminada	≥4 puntos	≥5 puntos	≥7 puntos

Leyenda: JAAM: Asociación Japonesa de Medicina Aguda, ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, JMHW: Ministerio de Salud y Bienestar de Japón.

Tabla 57.2. Fisiopatología general de la coagulación intravascular diseminada

Evento estimulante	Liberación de factor tisular	Activación de trombina	Activación de trombina
Trombos de fibrina*	Agotamiento de proteína C, S y antitrombina	Dímero D producto de la fibrinólisis	Activación de la plasmina
Activación paquetaria		Trombocitopenia**	

* Relacionada con eventos trombóticos.

** Relacionada con eventos hemorrágicos.

Tratamiento

Como primer paso del tratamiento es importante la prevención de eventos que pueden conducir a la coagulación intravascular diseminada, que comprende desde el diagnóstico temprano de la patología, la reposición adecuada de los trastornos hidroelectrolíticos y la vigilancia constante de los signos indicadores de alteraciones de la coagulación. Una vez detectada la presencia de la coagulación intravascular diseminada se debe iniciar, como primer paso, el tratamiento de la causa que provoca la coagulación intravascular diseminada. El resto de los tratamientos, incluyendo el soporte hemodinámico, la reposición de los factores de la coagulación y de plaquetas, así como el uso de fármacos inhibidores de la coagulación y la fibrinólisis, son meras medidas temporales. En pacientes con coagulación intravascular diseminada autolimitada asintomática, donde solo se reconocen alteraciones de laboratorio, no se debe imponer un tratamiento.

Tratamiento del trastorno hemostático

Se indica lo siguiente:

- Concentrado de plaquetas: se debe reservar para los pacientes con conteo plaquetario menor que $50 \cdot 10^9$/L y con sangrado activo o riesgo de sangrado (acto preoperatorio o posoperatorio). Se repone hasta que cese el sangrado. Una unidad de plaquetas repone de 5000-10 000 U/L. Se busca al menos tener el 50 % de las cifras normales.
- Plasma fresco congelado: se debe reservar también para pacientes con hemorragia activa o con prolongación del tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina en el contexto de riesgo de sangrado ante proceder invasivo. Se emplea de 15-20 mL/kg.
- Crioprecipitados: su administración está condicionada con niveles bajos de fibrinógeno (<100 g/mL). Se suministra 10 unidades (aproximadamente 200 mg de fibrinógeno).
- Proteína C activada (drotrecogina alfa activada [marca Xigris]): su uso se ha evaluado asociado a los casos con sepsis.
- Heparina sódica: se considera su uso ante eventos sugestivos de trombosis (por ejemplo, el síndrome de Trosseau).
- Heparina sódica (5 mL/25 000 U): se indica 50-100 U/kg por vía intravenosa como dosis única o en infusión continúa, a razón de 8-10 U/kg/h monitorizando los valores de tiempo parcial de tromboplastina (1,5-2,5 el control) y tiempo de trombina.
- Antitrombina III (AT-III): su uso ha demostrado mejoría en los pacientes con shock séptico. Se emplea en dosis de 100 U/kg buscando mantener los valores en el 100 %.
- Inhibidores directos de la trombina (hirudina): se han empleado, aunque su impacto en la supervivencia permanece incierto.
- Las medidas de sostén hemodinámico son igualmente importantes, por lo que mantener un estado de oxigenación adecuado, niveles de hemoglobina por encima de 100 g/L y un estado de perfusión óptimo contribuye a la evolución favorable de la coagulación intravascular diseminada.

Bibliografía

Alvarez Hernández, L. F., Herrera Almanza, L. (2018). Disseminated intravascular coagulation: Relevant aspects for the diagnosis. Med Int Mex., 34(5), 735-745. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=83816

Cecil Goldman, L., Schafer, A. I. (2017). Trastornos hemorrágicos: coagulación intravascular diseminada, insuficiencia hepática y deficiencia de vitamina K. En Saunders (Ed.). Tratado de Medicina Interna. España: Elsevier, pp.1850 –1871.

Faust, S. N., Heyderman, R. S., Levin, M. (2000). Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol, 13(2),179-97. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10942620/

Gando, S. (2012). The utility of a diagnostic scoring system for disseminated intravascular coagulation. Critical Care Clinics, 28(3), 373-88. Recuperado de: https://eurekamag.com/research/056/530/056530604.php

Hayakawa, M., Sawamura, A., Gando, S., Jesmin, S., Naito, S., Ieko, M. (2012). A low TAFI activity and insufficient activation of fibrinolysis by both plasmin and neutrophil elastase promote organ dysfunction in disseminated intravascu coagulation associated sepsis. Thrombosis Research, 130(6), 906-13. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384812000436?via%3Dihub

Huang, M. J., Wei, R. B., Wang, T., Su, T. Y., Di, P., Li, Q. P., **et al.** (2017). Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. BMJ Open, 7(5), e014294. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541338/

Hurwitz, A., Massone, R., López, B. L. (2014). Acquired Bleeding Disorders. Emerg Med Clin North Am, 32(3), 691–713. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060257/

Iba, T. (2012). The meanings of DIC diagnostic criteria. Thrombosis Research, 129(5), e269-e270. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22304927/

Iba, T., Nagaoka, I., Boulat, M. (2013). The anticoagulant therapy for sepsis- associated disseminated intravascular coagulation. Thrombosis Research, 131(5),383-389. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23566533/

Kappler, S., Ronan Bentle, S., Graham, A. (2014). Thrombotic Microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). Emerg Med Clin North America, 32(3), 649-71. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060255/

Kellerman, R. D. (2019). Hematology. En Saunders (Ed.). Conn´s Current Therapy 2020. Philadelphia: Editorial Elsevier, pp.817-909.

Orfanakis, A., DeLoughery, T. (2013). Patients with disorders of thrombosis and hemostasis. Med Clin North Am, 97(6), 1161-80. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24182725/ .

Skrifvars, M. (2012). Disseminated intravascular coagulation is bad news for patients following cardiac arrest. Resuscitation, 84(1), 9-10. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23146880/

Witmer, C. M. (2013). Hematologic manifestations of systemic disease (Including iron deficiency, anemia of inflammation and DIC). Pediat Clin North Am, 60(6), 1337-48. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24237974/

PARTE VII

Enfermedades del sistema osteomioarticular

CONTENIDO

607 **Capítulo 58.** Artritis reumatoide

616 **Capítulo 59.** Lupus eritematoso sistémico

623 **Capítulo 60.** Esclerosis sistémica progresiva

630 **Capítulo 61.** Enfermedades musculares inflamatorias

635 **Capítulo 62.** Gota

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 58

Artritis reumatoide

Evelia Juana Molinet Fuertes / Haydee Velázquez Días

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, multisistémica, se caracteriza por una sinovitis crónica poliarticular y la variedad de manifestaciones sistémicas y extrarticulares. Evoluciona por crisis, de forma progresiva, de no hacerse un tratamiento y una terapéutica adecuada, y puede llevar a la invalidez total.

Patogenia

La artritis reumatoide es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación de 3:1, y tiene una prevalencia de aproximadamente el 1 % de la población. Resulta más común su aparición entre cuarta y quinta década de la vida.

La etiología de la artritis reumatoide es desconocida. En el desencadenamiento de la enfermedad se implican múltiples factores como infecciones, factores genéticos, factores endocrinos, fenómenos de autoinmunidad y psicológicos, entre otros.

Actualmente se incluyen en la patogenia los antígenos (microbianos, virales), que contactan con células presentadoras, mononucleadas. Estas los reducen a simples péptidos que se expresan en la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y son puestos en contacto con linfocitos T/CD4 +, que son activados y, a su vez, activan otras células (macrófagos, linfocitos B, células del mesotelio sinovial y otros linfocitos T).

Esto origina la liberación de moléculas efectoras (factores de crecimiento, citoquina, anticuerpos y enzimas destructoras o agentes oxidantes). Como resultado, se produce una inflamación y la proliferación progresiva de la membrana sinovial, que ocasiona la destrucción progresiva del hueso subcondral y de estructuras articulares.

En el líquido sinovial ocurre la reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), que origina el consumo local del complemento con un aumento de la permeabilidad vascular y la acumulación de células procedentes de la sangre. Los leucocitos polimorfonucleares atraídos por factores quimiotácticos fagocitan los complejos Ag-Ac y se produce luego la liberación de enzimas hidrolíticas, radicales superóxidos y metabolitos del ácido araquidónico, responsables en gran parte de la inflamación sinovial y la destrucción articular.

Clasificación y evaluación clínica

En la tabla 58.1 se exponen los criterios clínicos válidos para clasificación de una artritis con varios años de evolución, los cuales tienen como característica su baja sensibilidad. El propósito de la clasificación consiste en que el paciente con artritis reumatoide cumpla con al menos cuatro de estos criterios (los criterios del uno al cuatro deben estar presentes al menos por seis semanas).

Con el fin de realizar diagnósticos más confiables a más tempranas etapas y evitar el progreso destructivo de la enfermedad, hoy se utilizan criterios consensuados del Colegio americano de reumatología (ACR) y la Liga europea de artritis reumatoide (EULAR), que establecieron lo expuesto en la tabla 58.2. Los criterios ACR /EULAR (2010) se aplican a pacientes que presentan al menos una articulación con sinovitis (articulación inflamada) y esto no pueda explicarse por el padecimiento de otras enfermedades.

Tabla 58.1. Criterios revisados en 1987 por la Asociación Americana de Reumatismo para la clasificación de la artritis reumatoide

Criterios	Definición
Rigidez matinal	Rigidez matinal en y alrededor de las articulaciones, perdurable al menos una hora antes del progreso matinal
Artritis de tres o más grupos articulares	Al menos tres grupos articulares o 14 posibles articulaciones derechas o izquierdas, metacarpofalángicas (MCF) e interfalángicas proximales (IFP), carpos, codos, rodillas, tobillos y articulaciones metatarsofalángicas (MTF), simultáneamente, o tumefacción de tejidos blandos o fluidos (no solo recrecimiento óseo) observada por un médico
Artritis de articulaciones de manos	Al menos un grupo articular con tumefacción (sobre una de las definidas) carpos, articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales
Artritis simétrica	Simultáneamente, involucra a igual grupo articular (se define como 2) a ambos lados del cuerpo (bilateral, que involucra ambas articulaciones interfalángicas proximales metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. Es aceptable sin absoluta simetría
Nódulos reumatoides	Nódulos subcutáneos sobre prominencias óseas o en superficies de extensión o en regiones yuxtarticulares (observados por el médico)
Factor reumatoide en suero	Demostración anormal en suero de factor reumatoide por cualquier método, cuyos resultados son positivos en menos del 5 % de los sujetos control
Cambios radiográficos	Radiografías con cambios típicos de artritis reumatoide (en estudio radiológico posteroanterior de manos y muñecas), los cuales incluyen erosión o inequívoca descalcificación del hueso, localizada en región yuxtarticular (cambios de osteoartritis solos no clasifican)

Tabla 58.2. Criterios ACR/EULAR (2010)

Criterios	Variables	Puntos
Afección articular	1 articulación grande	0
	2 a 10 articulaciones grandes	1
	1 a 3 articulaciones pequeñas	2
	4 a 10 articulaciones pequeñas	3
	Más de 10 articulaciones pequeñas	5
Negatividad del anticuerpo péptido citrulinado (anti-CCP) y del factor reumatoide (FR)	Negatividad del anti-CCP y el FR	0
	Al menos 1 positivo a bajo título	2
	Al menos 1 positivo a alto título	3
Duración de los síntomas o sinovitis	Menos de 6 semanas	0
	Más de 6 semanas	1
Reactantes de fase aguda	Normalidad para proteína C reactiva PCR o velocidad de sedimentación globular o eritrosedimentación (VSG)	0
	Anormalidad para PCR o VSG	1

Los criterios deben sumar al menos seis de un total de 10 puntos posibles para clasificar al paciente con un diagnóstico definitivo de artritis reumatoide.

Cuadro clínico

En la evaluación clínica de la artritis reumatoide se considera la historia de la enfermedad actual, a partir del análisis de los siguientes factores:

- Cronología de los acontecimientos de la enfermedad desde el comienzo.
- Comienzo agudo o gradual con detalles.
- Localización del dolor (local o referido), precisar anatomía, presencia/ausencia de tumefacción.
- Patrón de las articulaciones involucradas, axial periféricas, simetría.
- Tipo de dolor, calidad y carácter.
- Severidad: efectos de umbral del dolor, interferencias con las actividades de la vida diaria, rango del movimiento articular.
- Irradiación del dolor: tipo referido (local o profundo).
- Curso clínico: duración, frecuencia, periodicidad y persistencia.
- Factores modificantes: agravan, alivian, efecto de los medicamentos.
- Síntomas asociados: fatiga u otro síntoma sistémico.
- Duración de la rigidez matinal: no restaurada con el patrón de sueño.
- Estado actual: revisar las regiones articulares, cuadro extraarticular, clase funcional, actividades de la vida diaria, estado psicológico.

Características evolutivas

El cuadro clínico de la artritis reumatoide es polimorfo, se define por las siguientes características: poliarticular, simétrica crónica, progresiva, deformante o invalidante. La sintomatología ofrece un síndrome característico: el dolor es de tipo inflamatorio, principalmente; se observa inflamación articular, rigidez matinal, limitación de la movilidad y deformidad.

El desarrollo de la enfermedad es progresivo, evoluciona por crisis cada vez más persistentes que establecen lesiones permanentes, así como diversas deformidades, todo lo cual puede condicionar una invalidez importante.

Deben atenderse los signos articulares referidos a continuación:

- Manos y muñecas: por lo general, son las más afectadas. En los primeros estadios se detecta inflamación sinovial, de ligera a mediana intensidad, en articulaciones interfalángicas proximales (IFP) y metacarpofalángicas (MCF), generalmente simétricas. La inflamación resulta más difusa en los carpos, con limitación dolorosa de la movilidad. Los signos más característicos se presentan en estadios posteriores, por ejemplo, el aspecto ondulatorio de la mano al ser observada de perfil y la desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas. Las lesiones tendinosas provocan deformidades típicas de los dedos (en ojal, en martillo, en cuello de cisne). En las formas predominantemente osteolíticas, se acortan los dedos (telescopaje). La extremidad distal del cúbito es empujada hacia arriba por el ligamento dorsal del carpo, hundiéndose al ser presionada (signo de la tecla).
- Codos: se observan contracturas en flexión, sinovitis, bursitis olecranianas y nódulos subcutáneos.
- Hombros: cuando se afectan con el tiempo, aparecen la capsulitis adhesiva, la rotura del manguito de los rotadores y el desplazamiento de la cabeza humeral.
- Columna cervical: afectada en la cuarta parte de los pacientes, sobre todo, aquellos con artritis reumatoide de más larga evolución (aproximadamente 10 años). La subluxación atlantoaxoidea se debe a la distensión del ligamento transverso del atlas. Esta lesión puede provocar cefaleas, debilidad del cuello y signos neurológicos por compresión medular.
- Articulación coxofemoral: el 25 % de los pacientes desarrolla coxitis de intensidad variable,

generalmente bilateral, muy incapacitante. Se debe considerar la posibilidad de una necrosis aséptica, tanto por la enfermedad como por el uso prolongado de esteroides.

- Rodillas: se afectan con frecuencia y, en general, de forma simétrica, principalmente con derrame e inflamación sinovial. En los estadios avanzados pueden verse contracturas en flexión, subluxaciones e inestabilidad. Pueden presentarse complicaciones como quistes de Baker, necrosis aséptica de platillos tibiales y cóndilos femorales.
- Tobillos y pies: las articulaciones metatarsofalángicas suelen afectarse tempranamente de forma preferencial, así como la metatarsofalángica del quinto dedo. Las erosiones de la cabeza de los metatarsianos y subluxaciones producen mal apoyo plantar y la formación de callosidades y deformidades de dedos de forma cabalgante u otras que terminan por afectar la marcha y el uso de calzados.
- Otras articulaciones: la cricoaritenoidea y la temporomandibular se afectan en 70 % de los casos. En cuanto a las esternoclaviculares y manubrioesternales, pueden afectarse en el 25 % de los pacientes.

Manifestaciones

La evaluación clínica de la artritis reumatoide conlleva un examen físico que incluye dos exámenes:

- Examen del cuadro extraarticular dirigido a:
  - Reconocer la presencia de nódulos, fenómeno de Raynaud, epiescleritis, neuropatía periférica, eritema palmar, úlceras en las piernas.
  - Buscar afección en vainas tendinosas, nódulos tendinosos, subluxaciones y rupturas.
  - Chequear la presencia de anemia, esplenomegalia, leucopenia, pleuritis o pericarditis, síndrome de Sjögrem o afección renal.
- Examen del cuadro articular dirigido a:
  - Medir la actividad inflamatoria.
  - Chequear sensibilidad, dolor por estrés, efusión sinovial, fuerza de agarre y duración de la rigidez matinal.
  - Medir destrucción y deformidad de las articulaciones.
  - Chequear relajación colateral, subluxación, mal alineamiento, prolapsos en metatarso al percutir o crepitación articular.

La artritis reumatoide constituye una enfermedad sistémica cuyas manifestaciones extraarticulares más frecuentes se exponen a continuación:

- Piel: nódulos reumatoides, úlceras vasculíticas, púrpuras e infartos periungueales.
- Pulmones: nódulos parenquimatosos, derrames pleurales, fibrosis pulmonar y obstrucción cricoaritenoidea.
- Ojos: queratoconjuntivitis seca, epiescleritis y escleromalacia.
- Corazón: pericarditis y nódulos reumatoides en válvulas.
- Glándulas salivares: xerostomía y tumefacción parotídea.
- Sistema nervioso: mielopatía cervical por luxación atlantoaxoidea, polineuropatía por amiloidosis, neuropatía por vasculitis y neuropatía por atrapamiento.
- Sistema reticuloendotelial: adenopatías y esplenomegalia (síndrome de Felty).

Formas clínicas especiales y asociadas

Seguidamente, se describen las formas clínicas especiales y asociadas de la artritris reumatoide.

Síndrome de Felty. Constituida por la asociación de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia, es una alteración sistémica que aparece en menos del 1 % de los pacientes con artritis reumatoide. Generalmente, el síndrome se asocia a las formas graves de la artritis reumatoide, con manifestaciones extraarticulares.

Síndrome de Sjögrem. Consiste en sequedad ocular (xeroftalmía) y sequedad oral (xerostomía) asociadas a la artritis reumatoide. Desde el punto de

vista clínico, se pueden encontrar manifestaciones de la enfermedad en pacientes con más de cinco años de evolución.

Conectivopatías. Se han descrito casos en los que la artritis reumatoide aparece asociada a lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiositis, polimiositis y poliarteritis nudosa. En estos casos, el material biópsico procedente de diversos órganos, como riñón, piel y músculo, es compatible con el diagnóstico. En la actualidad, la detección de anticuerpos contra diversos antígenos nucleares ayudaría a delimitar el diagnóstico.

Complicaciones

A continuación, se listan las complicaciones que acarrea la artritis reumatoide:

- Amiloidosis: se trata de una amiloidosis secundaria con depósitos fundamentalmente en riñón, hígado, bazo y tracto gastrointestinal. La presencia de proteinuria persistente, síndrome nefrótico, fracaso renal agudo o diabetes insípida en un paciente con artritis reumatoide debe hacer sospechar la existencia de amiloidosis.
- Infecciones: representan la causa más frecuente de muerte. La predisposición a estas se debe al uso de esteroides, la disminución de la propiedad quimiotáctica de los leucocitos y la malnutrición, entre otros factores.
- Síndrome de hiperviscosidad: la hiperglobulinemia puede aumentar la viscosidad sérica. Su rápido diagnóstico y la plasmaféresis tienen excelente respuesta.
- Tiroiditis de Hashimoto.
- Edemas maleolares.
- Úlceras en miembros inferiores por vasculitis.
- Neuropatías (síndrome del túnel carpiano u otras mononeuropatías).
- Rupturas tendinosas (pie péndulo).
- Ruptura de Quiste de Baker o síndrome pseudotrombótico.
- Anemia y leucopenia.
- Discitis con severo dolor lumbar.
- Insuficiencia respiratoria por fibrosis pulmonar y nódulos pulmonares.
- Insuficiencia cardiaca.
- Disfunción renal.
- Trastornos gastrointestinales diversos y enfermedad intestinal por vasculitis.

Como factores que indican un mal pronóstico en la artritis reumatoide se citan los siguientes:

- Alta acumulación de daño articular.
- Poliartritis incontrolable.
- Daño estructural y deformidad.
- Discapacidad funcional.
- Presencia de cuadro extraarticular.
- Nódulos o vasculitis locales y sistémicos, etc.
- Problemas psicológicos (reacción adversa del paciente).
- Factor reumatoide en altos niveles.
- Presencia de inmunocomplejos.

Exámenes complementarios

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la artritis reumatoide, sin embargo, se señala la realización de exámenes complementarios tales como:

- Anemia normocítica, normocrómica.
- Leucopenia (en presencia del síndrome de Felty).
- Aumento de velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y proteínas de la fase aguda.
- Aumento de la alfa 2-globulina.
- Descenso de la albúmina.
- Ferropenias con depósitos férricos normales.
- Inversión del cociente albúmina/globulina.
- Presencia del factor reumatoide: en 60-70 %.
- Detección del anticuerpo péptido citrulinado (anti-CCP).
- Complemento en sangre normal o ligeramente elevado.
- Aumento policlonal de inmunoglobulinas.
- Líquido sinovial, confirma la naturaleza inflamatoria por su característica: hipercelularidad de predominio de leucocitos polimorfonucleares,

aunque no es patognomónico de la artritis reumatoide. El líquido es turbio, presenta una disminución de la viscosidad, el aumento de proteínas, un leve descenso de las cifras de glucosa y la reducción del complemento.

— Biopsia de la membrana sinovial y de los nódulos subcutáneos: de gran valor diagnóstico.

— Artroscopia: su mayor utilidad consiste en permitir la biopsia dirigida a las zonas de la membrana sinovial, aparentemente patológica. Esta puede sugerirse a partir de observar la inflamación de la membrana sinovial en "dedos de guantes".

— Técnicas isotópicas: también son de utilidad.

Los signos radiológicos de la artritis reumatoide no son ni tempranos ni tan específicos. Los primeros cambios son el engrosamiento de las partes blandas y la osteoporosis yuxtarticular. Más tardíamente, el derrame articular produce un ensanchamiento del espacio articular y, después, el estrechamiento por la destrucción del cartílago.

Otros cambios están dados por la osteoporosis y los quistes subcondrales. La esclerosis subcondral con luxación, las deformidades, la anquilosis articular y el telescopaje (hueso dentro del hueso) suelen observarse en estadios avanzados de la artritis reumatoide. Las radiografías convencionales determinan el grado radiológico de actividad de la enfermedad.

Mediante la ecografía articular, es posible detectar la presencia de sinovitis, el aumento o engrosamiento de la membrana sinovial y las lesiones incipientes de erosión del hueso subcondral. Asimismo, resulta útil la resonancia magnética nuclear.

Tratamientos

Puesto que no se dispone del agente etiológico, el tratamiento de la artritis reumatoide es sintomático y multidisciplinario, debe individualizarse en cada paciente y ofrecerle una información completa sobre su enfermedad.

Las medidas generales para el tratamiento de la enfermedad se refieren a continuación:

— Reposo: es conveniente en la fase aguda (activa) de la enfermedad:
  - Dormir como mínimo 9 h durante la noche.
  - Descansar en la cama una hora después de almuerzo y comida.
  - Dormir en cama rígida para evitar actitudes viciosas.
  - No utilizar almohadas bajo las articulaciones afectadas para impedir contracturas en flexión.

— Dieta: debe ser adecuada para evitar obesidad, algunas culturas defienden el solo uso de carnes blancas.

— Psicoterapia de apoyo.

— Tratamiento físico: debe comenzar cuanto antes. Comprende:
  - Ejercicios físicos diarios.
  - Aplicación de calor para disminuir la rigidez y las contracturas matinales en articulaciones inflamadas. Se utiliza agua fría o hielo.
  - Ejercicios isométricos en articulaciones dañadas por la inflamación, a fin de preservar la musculatura adyacente.
  - Uso de férulas pasivas para prevenir deformidades.

Tratamiento farmacológico inicial

En los pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide se recomienda el uso de glucocorticoides equivalentes a 10-30 mg de prednisona como terapia de inicio, en combinación con uno o varios fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales, seguidos de una reducción progresiva del esteroide. Aunque no se recomienda triple terapia, esta puede ser utilizada cuando el paciente no pueda recibir esteroides.

Los fármacos modificadores de la enfermedad son salazosulfapirina, cloroquina, methotrexate, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina. Se emplean en la menor dosis y con pautas diferentes a las aplicadas en los procesos malignos y los trasplantes de órganos.

El methotrexate es un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa. Actúa como

inmunosupresor de la artritis reumatoide, al inhibir determinadas subpoblaciones de linfocitos. Se recomienda una dosis única o dividida en dos o tres subdosis cada 12 h, de 7,5 a 12,5 mg por vía oral, con evaluación de la respuesta en 6-8 semanas, o por vía intramuscular o subcutánea (de 12,5 a 25 mg semanales o quincenales), de acuerdo con el grado de agresividad de la enfermedad y sus complicaciones.

Durante la utilización del methotrexate es preciso monitorear las series hemáticas y la bioquímica hepática, e indicar radiografías de tórax. Si las enzimas hepáticas aumentan el doble de sus valores normales, se procede a suspender o reducir temporalmente las dosis del methotrexate.

La mayoría de los autores no recomiendan en la actualidad la realización de biopsia hepática como rutina tras una dosis acumulativa de 1 g, debido a que el desarrollo de fibrosis portal o cirrosis resulta muy infrecuente en los pacientes con artritis reumatoide.

El methotrexate está contraindicado en pacientes con hepatopatía previa, obesidad, diabetes, alcoholismo, insuficiencia renal, uso de sulfas e infección por VIH.

La leflunomida se utiliza en los casos que no pueda utilizarse el methotrexate, es uno de los medicamentos de elección con una toxicidad similar a la del methotrexate y con una alta eficacia en casos refractarios a otros tratamientos o de intolerancia. La administración de leflunomida se inicia con una dosis de ataque de 100 mg diarios durante 3 días y luego, una de mantenimiento de 20 o 10 mg. Durante su uso, debe ser igualmente monitoreado el paciente desde el punto de vista clínico y humoral.

Además, se emplea la salazosulfapiridina, de 2 a 4 tabletas de 500 mg cada día. Resulta necesario mantener igual monitorización del conteo hemático y de las posibles alergias a las sulfas.

Pueden indicarse la cloroquina y la hidroxicloroquina en dosis de 150 a 250 mg diarios, con revisión periódica del fondo de ojo y del conteo hemático y la situación hemoquímica. Los otros medicamentos deben ser aplicados por el reumatólogo con criterios para su uso.

Con el fin de aliviar los síntomas de la artritis reumatoide pueden utilizarse los medicamentos antinflamatorios no esteroideos y los analgésicos, según el criterio médico.

Entre los salicilatos, el más simple y de mejores resultados es el ácido acetilsalicílico. Se administran 3-4 g/día por vía oral, divididos en 3-4 dosis, mientras se vigila la tolerancia a este tratamiento. De los pirazolónicos, se emplea la fenilbutazona, en dosis de 400-600 mg/día, por vía oral.

En el tratamiento también puede indicarse el uso de indometacina: 25 mg, una o dos veces al día por vía oral. De acuerdo con el efecto y la tolerancia a este medicamento, se irá aumentando 25 mg la dosis hasta llegar a 100-150 mg/día.

Asimismo, pueden indicarse otros derivados propiónicos como naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofén, citoprofén, ketoprofeno, etc., antinflamatorios como piroxicán, meloxicán, tenoxicam, celecobix, rocecobix, diclofenaco, etc., y los analgésicos: dextropropoxifeno, acetaminofén, tramadol, metamizol sódico y codeína.

Terapias biológicas. Las terapias biológicas son utilizadas en combinación con el methotrexate; en caso de que no pueda utilizarse este fármaco, se recomienda el uso de un inhibidor de la IL-6. Son medicamentos clasificados como anticuerpos monoclonales, cuyo uso va dirigido a disminuir algunos de los factores incrementados durante el proceso autoinmune y con reconocido impacto en la presencia y la perpetuidad de los síntomas de la artritis reumatoide.

Entre los medicamentos usados en las terapias biológicas, se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) como etanercept, infliximab y adalimubab y tolecizumab. Existen otros medicamentos que atacan a los linfocitos CD4 y CD6 y a las Interleucinas IL-1, IL-6 e IL-10. Estos fármacos deben ser indicados y monitoreados con el reumatólogo. Se utilizarán cumpliendo los criterios y experiencias en cuanto a su empleo.

Plasmaféresis. Se indica el empleo de esta técnica si los inmunocomplejos circulantes son

mayores de 0,023. No se deben administrar esteroides o suprimir del tratamiento con estos medicamentos 10 días antes de la plasmaféresis, para evitar el fenómeno de rebote.

Tratamiento intraarticular

El tratamiento intraarticular constituye una terapia local efectiva en caso de sinovitis persistente, tenosinovitis y capsulitis del hombro. El efecto antiinflamatorio se produce rápidamente en un periodo de 48 h y puede durar varios meses. Por lo general, el tratamiento abarca infiltraciones locales de esteroides como acetato de triamcinolona, dexametasona, prednisolona u otros.

Tratamiento quirúrgico

Las posibilidades quirúrgicas son muy amplias y se pueden clasificar de la forma siguiente:

- Cirugía preventiva: sinovectomía quirúrgica (artroscópica), tendosinovectomía y extirpación de cuerpos libres.
- Cirugía reconstructiva: artroplastia.
- Cirugía paliativa: resecciones parciales, artrodesis e implante de células madres.

Bibliografía

Almoallim, H., Janoudi, N., Attar, S. M., Garout, M., Algohary, S., Siddiqui, M. I., et al. (2017). Determining early referral criteria for patients with suspected inflammatory arthritis presenting to primary care physicians: a cross-sectional study. Open Access Rheumatology, 9, 81-90. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5414613/

Alpizar Rodriguez, D., Finckh, A. (2017). Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. Seminars Immunopathology, 39(4), 461-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451785/ DOI: 10.1007/s00281-017-0624-2

Barra, L., Bykerk, V., Pope, J. E., Haraoui, B. P., Hitchon, C. A., Thorne, J. C., **et al.** (2013). Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. J Rheumatol, 120736. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23378461/

Firestein, G. S., Budd, R., Gabriel, S. E., McInnes, I. B., O'Dell, J. R. (2016). Kelley and Firestein's. (Eds.). Textbook of Rheumatology E-Book. Elsevier Health Sciences.

Hernández García, C., de Mercado, P. L. (2011). Guipcar. Guía de práctica clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Rev Esp Reumatol, 29(3), 94-98. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-guipcar-una-guia-practica-clinica-13029557

Hua, C., Daien, C. I., Combe, B., Landewe, R. (2017). Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR re-commendations for the management of early arthritis. RMD Open, 3(1), e000406. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5237764/

Kiadaliri, A. A., Kristensen, L. E., Englund, M. (2018). Burden of rheumatoid arthritis in the Nordic region, 1990-2015: a comparative analysis using the Global Burden of Disease Study 2015. Scandinav J Rheumatol, 47(2), 1-101. Recuperado de: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03009742.2017.1314002?journalCode=irhe20 https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1314002

McInnes, I. B., Sche, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. New Eng J Med, 365(23), 2205-19. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22150039/ DOI: 10.1056/NEJMra1004965

Meyfroidt, S., Stevens, J., De Lepeleire, J., Westhovens, R., De Cock, D., Van der Elst, K., et al. (2015). A general practice perspective on early rheumatoid arthritis management: A qualitative study from Flanders. Eur J Gen Pract, 21(4), 231-7. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26679974/ DOI: 10.3109/13814788.2015.1084279

Narvaez Garcia, J. A. (2010). Evaluation through imaging of early rheumatoid arthritis. Reumatol Clin, 6(2), 111-4. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794693/ DOI: 10.1016/j.reuma.2009.03.002.

Van der Linden, M. P., Knevel, R., Huizinga, T. W., van der Helmvan Mil, A. H. (2011). Classification of

rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the America College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria. Arthritis and Rheumatism, 63(1), 37-42. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20967854/ DOI: 10.1002/art.30100

Van Steenbergen, H. W., Aletaha, D., Beaart-van de Voorde, L. J., Brouwer, E., Codreanu, C., Combe, B., **et al.** (2017). EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. Ann Rheumatic Dis, 76(3), 491-6. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27991858/

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 59

Lupus eritematoso sistémico

Idelsa Irene Rojas Tamayo / Evelia Juana Molinet Fuertes

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología desconocida, caracterizada por diversas alteraciones inmunológicas, entre las que se destacan la pérdida de la autotolerancia, la activación policlonal de linfocitos B y la producción de múltiples autoanticuerpos no órgano específicos.

Las manifestaciones clínicas incluyen una gama amplia y diversa en prácticamente todos los órganos y sistemas de la economía. El lupus eritematoso sistémico aparece a cualquier edad, pero es más frecuente a finales de la segunda y tercera décadas de la vida, predomina en el sexo femenino (relación 9:1 respecto al sexo masculino).

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico pueden clasificarse como musculoesqueléticas (tabla 59.1), mucocutáneas (tabla 59.2), renales, respiratorias (tabla 59.3), cardiovasculares (tabla 59.4), neuropsiquiátricas (tabla 59.5), hematológicas, gastrointestinales y oculares.

Tabla 59.1. Manifestaciones musculoesqueléticas del lupus eritematoso sistémico

Localización	Manifestación	Características
Articulares	Artralgia Artritis per se, artritis por cristales o artritis séptica	No deformante Deformante no erosiva (artropatía de Jaccoud) Deformante erosiva
Extraarticulares	Musculares	Miositis Miopatía por esteroides Calcinosis
	Tendinosas	Tenosinovitis Ruptura tendinosa
	Subcutáneas	Nódulos Calcinosis
	Fibromialgia	-
Óseas	Osteonecrosis, osteoporosis y osteomielitis	-

Tabla 59.2. Manifestaciones mucocutáneas del lupus eritematoso sistémico

Tipos de manifestaciones	Características
Agudas específicas	Eritema malar Eritema discoide Fotosensibilidad Úlceras orales
Agudas intermedias	Urticaria papulosa Paniculitis lúpica Alopecia Telangiectasia reticuladas
Agudas inespecíficas	Tromboflebitis Púrpura Gangrena Fenómeno de Raynaud Úlcera Ampolla
Subagudas	Papuloescamoso Anular policíclico Mixto
Crónicas	Discoide fijo Lupus migrans Lupus profundo

Entre las manifestaciones renales del lupus eritematoso sistémico se cita la nefritis lúpica, que puede caracterizarse por ser mesangial, proliferativa focal, proliferativa difusa y membranosa.

Tabla 59.3. Manifestaciones respiratorias del lupus eritematoso sistémico

Entidad	Manifestación	Pronóstico
Pleuritis	-	Benigno
Neumonitis	Aguda	Benigno Grave (enfermedad rápidamente progresiva)
	Crónica	Grave
Neumonía intersticial	-	Benigno
Alteración diafragmática	-	Benigno
Tromboembolismo pulmonar (TEP)	-	Grave
Hipertensión pulmonar (HTP)	-	Grave
Hemorragia pulmonar	-	Muy grave

Tabla 59.4. Manifestaciones cardiacas del lupus eritematoso sistémico

Localización de la enfermedad	Cuadro clínico
Pericardio	Pericarditis Taponamiento cardiaco Pericarditis constrictiva
Miocardio	Miocarditis Miocardiopatía secundaria
Endocardio	Endocarditis de Libman Sacks Daño valvular Prolapso de la válvula mitral
Arterias coronarias	Arterioesclerosis precoz Vasculitis Anticuerpos antifosfolípidos Embolización por endocarditis
Arritmias cardiacas	Fibrilación auricular Aleteo auricular Extrasístoles ventriculares Bloqueo auriculoventricular (AV) de I grado Bloqueo AV completo

Tabla 59.5. Manifestaciones neuropsiquiatricas del lupus eritematoso sistémico

Localización de la enfermedad	Cuadro clínico
Trastornos cerebrales no focales	Síndromes orgánicos cerebrales Psicosis Alteraciones afectivas
Convulsiones	Gran mal Pequeño mal Lóbulo temporal Focales
Trastornos focales	Mielitis transversa Accidente cerebrovascular Defectos visuales Neuritis óptica Nistagmo, oftalmoplejías, ptosis Sordera neural, acúfenos, vértigo Neuralgia del trigémino Parálisis facial
Neuropatías periféricas	En media o en guante Síndrome de Guillain-Barré Mononeuritis múltiple

Tabla 59.5. (cont.)

Localización de la enfermedad	Cuadro clínico
Trastornos del movimiento	Atetosis Corea Hemibalismo Parkinson Infarto cerebeloso
Misceláneas	Jaquecas Meningitis aséptica Esclerosis múltiple Síndrome de Eaton-Lambert Miastenia gravis Infecciones

Además, el lupus eritematoso sistémico posee manifestaciones gastrointestinales (vasculitis mesentérica, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis y compromiso hepático) y oculares (conjuntivitis, escleritis, queratoconjuntivitis seca y retinopatías).

Hallazgos de laboratorio

En la tabla 59.6 se refieren los hallazgos de laboratorio que permiten diagnosticar el lupus eritematoso sistémico. Otros resultados de análisis complementarios pueden estar alterados de acuerdo con las alteraciones clínicas de otros órganos y sistemas.

Tabla 59.6. Diagnóstico del lupus eritematoso sistémico

Laboratorio	Entidad	Características
Hematología	Anemia	Normocítica normocrómica Microcítica hipocrómica Hemolítica autoinmune
	Leucopenia Linfopenia Trombocitopenia	-
Inmunología	Hemostasia	Anticuerpos antifosfolípidos (VDRL, anticoagulante lúpico, ACL, β2 GP1)
	Anticuerpos antinucleares (ANA)	Anti-DNA Anti-Ro Anti-La Anti-Smith
	Complemento sérico	C3, C4, CH50 disminuidos
	Inmunocomplejos circulantes (ICC)	Presentes

Clasificación de los pacientes

Existen criterios, establecidos desde el 2019, que deben ser utilizados con el propósito de clasificar los pacientes según los estudios clínicos, serológicos, celulares o patogénicos de la enfermedad (tabla 59.7). No deben utilizarse estos criterios para el diagnóstico del lupus pues la sensibilidad decrece al valorar a los pacientes con enfermedad incipiente, leve o monooligosintomática.

Tabla 59.7. Criterios de clasificación de pacientes según diferentes estudios

Criterios clínicos	Manifestación/resultados de laboratorio	Puntaje ANA
Constitucional	Fiebre	2
Hematológicos	Leucopenia	3
	Trombocitopenia	4
	Anemia hemolítica	4
Neuropsiquiatricos	Delios	2
	Psicosis	3
	Convulsión	5
Mucocutáneos	Úlceras orales	2
	Lupus cutáneo subagudo	4
	Lupus Discoide	2
	Alopecia no cicatricial	-
	Lupus cutáneo agudo	6
Serosos	Derrame pleural o pericárdico	5
	Pericarditis aguda	6
Musculoesqueléticos	Manifestaciones articulares	6
Renal	Proteinuria >0,5g en 24 h	4
	Biopsia renal: nefritis lúpica grados II o V	8
	Biopsia renal: nefritis lúpica grados III o V	10
Criterios inmunológicos	Anticuerpos anticardiolipinas o anti-β2 GP1 o anticoagulante lúpico	2
Proteínas del complemento	C3 o C4 bajos	3
	C3 y C4 bajos	4
Anticuerpos específicos del lupus eritematoso sistémico	Anti-DNA o Anti-Smith	6

ACCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Se clasifica como lupus eritematoso sistémico con un puntaje de 10 o más, si el criterio ANA está presente.

Un criterio no debe ser considerado si existe posible explicación para ser otra entidad diferente al lupus eritematoso sistémico. Es suficiente la presencia de un criterio al menos en una ocasión. Los diferentes criterios no necesitan ocurrir simultáneamente. Dentro de un mismo dominio, solo el criterio de mayor peso se tomará en consideración para la suma total.

Tratamientos

A continuación, se exponen las características del tratamiento con altas dosis de esteroides, con drogas de segunda línea e inmunosupresores y otras terapias indicadas en el lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento con altas dosis de esteroides

Ciertas manifestaciones del lupus eritematoso sistémico requieren altas dosis de esteroides, por ejemplo, vasculitis, poliserositis, miocarditis, neumonitis lúpica, glomerulonefritis proliferativa, trombocitopenia, síndrome difuso del sistema nervioso central, defectos cognitivos graves, mielopatías, neuropatías periféricas, crisis lúpica (fiebre alta y postración) y hemorragia alveolar.

De acuerdo a la envergadura de las manifestaciones patológicas, se puede usar de 10 a 120 mg de prednisona o iniciar el tratamiento con bolos de metilprednisolona. Según el peso del paciente, puede indicarse hasta 1 g diario por tres días y continuar con dosis orales.

Tratamientos con drogas de segunda línea o inmunosupresores

Las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico que no mejoran con los esteroides requieren de tratamientos específicos y drogas de segunda línea o inmunosupresores, empleados para atender la trombosis, la nefropatía lúpica esclerosante o glomerulonefritis membranosa pura, la psicosis por esteroides, la trombocitopenia y la anemia hemolítica resistente.

Entre las drogas de segunda línea o inmunosupresores se encuentran los fármacos antimaláricos: hidroxicloroquina (200 a 400 mg diarios) y cloroquina (250 mg diarios), ambos muy útiles para atender las manifestaciones cutáneas y las articulares, la serositis leve, los síntomas constitucionales, la anemia y la leucopenia leves.

Los medicamentos citotóxicos más utilizados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico son la azatioprina (2mg/kg/día), ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día), methotrexate 7,5-15mg/m^2 (dosis semanal), ciclosporina A (2-8 mg/kg/día, según el tratamiento de la afección o manifestación que se trate), micofenolato mofetil (500 mg-2 g diarios, de acuerdo al grado de afección renal), ciclofosfamida (50-200 mg/día).

Dichos fármacos se usan para tratar las siguientes entidades: nefritis lúpica, vasculitis sistémica y gastrointestinal, hemorragia alveolar, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, trombocitopenia refractaria, anemia aplásica, neumonitis lúpica, anemia hemolítica, enfermedad cutánea refractaria, lupus eritematoso sistémico refractario a otros inmunosupresores.

Otras terapias

Existen otros tratamientos del lupus eritematoso sistémico basado en el empleo de gammaglobulina inyectable (nefritis lúpica tipo 4, pancitopenia, anemia hemolítica autoinmune, aplasia pura de células rojas, pericarditis, cerebritis y psicosis), rituximab (anticuerpo monoclonal contra el receptor CD20 de los linfocitos B) y abatacept (bloqueador de moléculas coestimuladoras). Además, en algunos casos se usan hormonas sexuales y se indica el trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas e inmunoablación.

Bibliografía

Barile, L., Pons Estel, B., on behalf of GLADEL (Grupo Latinoamericano para el Estudio del Lupus).

(2019). Clinical characteristics of neuropsychiatric involvement in an Inception cohort of 1214 Latin-American patients with SLE. Lupus, (Supl.10), S51.12. Recuperado de: https://www.reumatologia-clinica.org/es-guia-practica-clinica-el-manejo-articulo-S1699258X18300901

Barile-Fabris, L. A., Fragoso-Loyo, H., Wojdyla, D., Rosana Quintana, R., Guillermo J Pons-Estel, G. J., Luis J Catoggio, L. J., Mercedes A García, M. A., et al. (2021). Factors associated with neuropsychiatric involvement in Latin American patients with systemic lupus erythematosus. Lupus, 30(9), 1481-1491. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34082589/

Burgos, P. I., McGwin, G. J. J., Pons-Estel, G. J., Reveille, J. D., Alarcón, G. S., Vilá, L. M. (2011). US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). Ann Rheumatic Dis, 70(2), 393–4.9 Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3764916/

Canarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2015). Guía de práctica clínica sobre lupus eritematoso sistémico. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Recuperado de: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_549_Lupus_SESCS_compl.pdf

CENETEC. (2017). Diagnóstico y tratamiento de lupus eritematoso mucocutáneo. Recuperado de: http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/gpc/grr/IMSS-533-11.pdf

Danchenko, N., Satia, J. A., Anthony, M. S. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. A comparison of worldwide disease burden. Lupus, 15(5), 308–18. Recuperado de: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1744666X.2017.1327352?-journalCode=ierm20

Hahn, B. H., McMahon, M. A., Wilkinson, A., Wallace, W. D., Daikh, D. I., Fitzgerald, J. D., et al. (2012). American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupusnephritis. Arthr Care Res, 64(6), 797–808. Recuperado de: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.21664 https://doi.org/10.1002/acr.21664

Pérez Guerrero, E. E., Gámez Nava, J. I., Muñoz Valle, J. F., Cardona Muñoz, E. G., Bonilla Lara, D., Fajardo Robledo, N. S., et al. (2018). Serum levels of P-glycoprotein and persistence of disease activity despite treatment in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Experiment Med, 18(1), 109–117. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243944/ DOI: 10.1007/s10238-017-0459-0

Pons Estel, B., Catoggio, L. J., Cardiel, M. H., Soriano, E. R., Gentilleti, S., Villa, A. R., **et al.** (2004). The Gladel Multinational Latin American prospective inception cohort of1, 214 patients with systemic lupus erythematosus. Ethnic and disease heterogeneity among «Hispanics». Medicine (Baltimore), 83(1), 1–17.10. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747764/ DOI: 10.1097/01.md.0000104742.42401.e2

Pons Estel, G. J., Catoggio, L. J., Cardiel, M. H., Bonfa, E., Caeiro, F., Sato, E., **et al.** (2015). Lupus in Latin-American patients: Lessons from the GLADELcohort. Lupus, 24(6), 536–45. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697768/ DOI: 10.1177/0961203314567753

Saavedra Salinas, M. A., Barrera Cruz, A., Cabral Castañeda, A. R., Jara Quezada, L. J., Arce Salinas, C. A., Álvarez Nemegyei, J., **et al.** (2015). Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Reumatology Clinical, 11(5), 305–315. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25639457/

Somers, E., Marder, W., Cagnoli, P., Lewis, E., DeGuire, P., Gordon, E., **et al.** (2014). Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus. The Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. Arthritis Rheumatology, 66(2), 369-378. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4198147/

Capítulo 60

Esclerosis sistémica progresiva

José Antonio Moulton Álvarez / Evelia Juana Molinet Fuerte

La esclerodermia sistémica (ES) es la enfermedad del tejido conectivo crónica, generalizada y progresiva, caracterizada por engrosamiento y endurecimiento de la piel. Inicialmente, estos signos pueden ser pocos notorios. Los órganos internos también sufren tales cambios en las formas sistémicas.

La esclerodermia constituye un grupo de enfermedades raras que implican el endurecimiento y el estiramiento de la piel y los tejidos conjuntivos. Afecta con más frecuencia a las mujeres que a los hombres y ocurre más comúnmente entre los 30 y los 50 años. Aunque no existe cura para la esclerodermia, una variedad de tratamientos puede aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Existen muchos tipos de esclerodermia. En algunas personas, esta solo afecta la piel. Pero en muchos casos, también daña estructuras más allá de la piel, como los vasos sanguíneos, los órganos internos y el tubo digestivo (esclerodermia sistémica). Los signos y síntomas varían según el tipo de esclerodermia.

La incidencia de la enfermedad es de 20 casos por cada millón de habitantes y su prevalencia, de 100 y 200 casos por millón de habitantes. La enfermedad tiene un curso clínico muy heterogéneo y su pronóstico depende del grado de compromiso visceral, en especial renal, pulmonar y cardiaco.

Factores de riesgo

Cualquier persona puede contraer esclerodermia, pero esta enfermedad es mucho más frecuente en las mujeres, como ya se expresó. Existen varios factores combinados que parecen influir en el riesgo de desarrollar esclerodermia, tales como:

- La genética: las personas que poseen ciertas variaciones genéticas parecen ser más propensas a desarrollar la esclerodermia. Esto puede explicar que un pequeño número de casos de esclerodermia parecen ser hereditarios y por qué algunos tipos de la enfermedad son más comunes en determinados grupos étnicos.
- Desencadenantes ambientales: las investigaciones sugieren que, en algunas personas, los síntomas de esclerodermia pueden desencadenarse por la exposición a ciertos virus, medicamentos o drogas. La exposición repetida a sustancias o productos químicos dañinos en el trabajo, por ejemplo, también puede aumentar el riesgo de padecer esclerodermia.
- Problemas del sistema inmunitario: se cree que la esclerodermia es una enfermedad autoinmune. Esto significa que se produce en parte porque el sistema inmunitario del cuerpo comienza a atacar los tejidos conectivos. Entre el 15 y el 20 % de los casos, una persona con esclerodermia también tiene síntomas de otra enfermedad autoinmune, como artritis reumatoide, lupus o síndrome de Sjögrem.

Causas y clasificación

La causa exacta de la esclerodermia es desconocida. La enfermedad se debe a una reacción autoinmune que provoca una sobreproducción localizada de colágeno. Los eventos etiopatológicos que la desencadenan son los siguientes:

- Enfermedad vascular de pequeños vasos (vasculopatía): provoca el eventual estrechamiento y la obliteración de la microvasculatura afectando tejidos y órganos internos.
- Producción de autoanticuerpos específicos.
- Disfunción de fibroblastos: conduce a aumentar el depósito en la matriz extracelular.

La esclerosis sistémica puede clasificarse del modo siguiente:

- Esclerodermia difusa: engrosamiento de la piel en el tronco. Puede aparecer también en la cara y en extremidades proximales o distales.
- Esclerodermia limitada: engrosamiento de la piel restringido a sitios distales de codo y rodilla, en ocasiones puede afectar la cara y el cuello. Se considera un sinónimo del síndrome de CREST.
- Esclerodermia (interna): piel clínicamente no engrosada, pero con características en órganos internos, el sistema vascular y alteraciones serológicas típicas.
- Síndrome Overlap: criterios completos de esclerosis sistémica concomitando con criterios completos de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria muscular.
- Enfermedad del tejido conectivo indiferenciada con fenómeno de Raynaud: clínica y cuadro de laboratorio de esclerosis sistémica, esto incluye anticuerpos anticentrómero, capilaroscopia de lecho ungueal anormal, lesiones de isquemia y edema en los dedos.

En la tabla 60.1 se exponen los criterios de clasificación de la esclerosis sistémica, establecidos por el Colegio americano de reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y la Liga europea contra el reumatismo (EULAR).

Tabla 60.1. Criterios de clasificación de la esclerosis sistémica (ACR/EULAR, 2013)

Factor	Subfactor	Puntaje
Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos con extensión proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente)	-	9
Engrosamiento cutáneo de los dedos	Punffy finguers o dedos en salchicha	2
	Esclerodactilia	4
Lesiones en el pulpejo	Úlceras digitales	2
	Pitting scars o lesiones en mordedura de rata	3
Telangiectasia	-	2
Capilaroscopía patológica	-	2
Hipertensión arterial pulmonar (HAP) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	HAP	2
	EPI	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia	anticentrómero antitopoisomerasa I (Scl-70) anti-RNA Polimerasa III	3

De los indicadores del subfactor, se debe elegir el que tenga mayor puntaje (≥9 puntos se clasifica como esclerosis sistémica). Sensibilidad: 91%. Especificidad: 92 %.

Diagnóstico

El cuadro clínico de la enfermedad es generalmente insidioso con pérdida de peso, fatiga, debilidad, rigidez y dolor musculoesquelético generalizado. Se observa el fenómeno de Raynaud en el 90-95 % de los casos.

Es muy importante realizar el diagnóstico de forma precoz, en la fase de preesclerodermia, antes que la fibrosis se haya establecido. En tal sentido, es posible hablar del periodo de ventana terapéutica, que permitiría iniciar un tratamiento precoz y agresivo. Se han propuesto nuevos criterios de clasificación para identificar formas precoces de esclerodermia antes que se produzca la afectación cutánea.

Se debe tener siempre la sospecha de preesclerodermia ante la presencia del fenómeno de Raynaud, la tumefacción edematosa de dedos, la presencia de autoanticuerpos específicos y la existencia del patrón capilaroscópico de esclerodermia. La incorporación de la capilaroscopia y de los autoanticuerpos permite identificar formas clínicas de esclerodermia cuando la afección cutánea aún no está presente.

Manifestaciones de la enfermedad

Aquí se detallan las diferentes manifestaciones de la enfermedad.

Manifestaciones cutáneas. Estas evolucionan en tres etapas: fase edematosa, fibrosa y atrófica. Se presentan trastornos pigmentarios, telangectasias, ulceraciones dolorosas y calcificaciones subcutáneas.

Manifestaciones musculoesqueléticas. Son comunes las siguientes: artralgia, poliartritis, tenosinovitis y debilidad muscular progresiva.

Manifestaciones digestivas. El esófago es la porción del tubo digestivo que más se afecta por la esclerodermina, que puede manifestarse por disfagia a los sólidos, pirosis retroesternal y atonía gástrica e intestinal.

Manifestaciones respiratorias. Ocurre disnea en el 60 % de los casos, que también pueden tener tos, dolor pleurítico, hemoptisis, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar y corpulmonar. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), una complicación frecuente de la esclerosis sistémica, a menudo es progresiva y tiene mal pronóstico, el cual depende de la afectación cardiopulmonar (riesgo de neumopatía intersticial, hipertensión arterial pulmonar y afectación miocárdica) que debe detectarse mediante un seguimiento clínico y de laboratorio.

A continuación, se mencionan elementos para evaluar la afección pulmonar en la esclerosis sistémica:

- Reconocer tempranamente la afectación pulmonar, usualmente silente, en la esclerosis sistémica.
- La prueba funcional respiratoria es el método más sensible de detección de la afección respiratoria, este debe realizarse de forma periódica.
- Dos patrones diferentes de afección pueden ocurrir: vascular o fibrosis intersticial.
- Las ecocardiografías bidimensional y Doppler pueden estimar la presión de la arteria pulmonar y ser usadas ante la sospecha de complicaciones cardiacas.
- Es posible indicar el lavado broncoalveolar en pacientes con sospecha de alveolitis.

Manifestaciones cardiacas. Son la pericarditis aguda o crónica con derrame o sin él, la fibrosis miocárdica, la insuficiencia cardiaca congestiva y las arritmias, ángor o muerte súbita.

Manifestaciones renales. La aparición de nefropatías indica un pésimo pronóstico y se expresa por proteinuria, sedimento patológico, hipertensión arterial, uremia y anemia microangiopática.

Otras manifestaciones. Pueden aparecer la neuropatía periférica, la neuralgia trigeminal, los infartos cerebrales y la degeneración cordonal.

Síndrome de CREST. Es una forma clínica de la esclerosis sistémica. Se caracteriza por la afección cutánea limitada (dedos, manos y cara) con un desarrollo evolutivo largo (décadas) antes de presentar manifestaciones viscerales. Las siglas CREST responden a las manifestaciones de la enfermedad: calcinosis (C), fenómeno de Raynaud (R), disfunción esofágica (E), esclerodactilia (S) y telangectasias (T).

Las condiciones asociadas a la calcificación de los tejidos blandos son las siguientes:

- Calcificación distrófica: asociada a enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico).
- Calcificaciones metastásicas: asociadas a enfermedades metabólicas (condrocalcinosis, miositis osificante[1]), hiperfosfatemia (hiperparatiroidismo, metástasis ósea, sarcoidosis) e hipercalcemia (enfermedad renal terminal, hipoparatiroidismo, calcinosis tumoral[2]).

Para confirmar el diagnóstico se indican los exámenes complementarios referidos a continuación:

- Eritrosedimentación: elevada en el 30-70 % de los casos.
- Hemograma: anemia.
- Hipermanmaglobulinemia.
- Factor reumatoide: positivo en el 25 % de los casos.
- Células LE: positiva.
- Serología: falso positivo en el 5 % de los casos.
- Anticuerpos antinucleares: positivos en el 40-96 % de los enfermos (Ac anti-Scl-70 positivo, Ac antipolisomerasa I, Ac anticentrómero, Ac anti-RNA de bajo peso molecular, RNA uracilo, contra colágeno I y IV y de la membrana basal)
- Radiología articular: osteopenia periarticular, pinzamiento articular, erosiones óseas y calcinosis subcutáneas.
- Radiografía de tórax: revela fibrosis pulmonar bibasal.
- Tomografía axial computarizada de pulmón.
- Prueba funcional respiratoria: positiva de enfermedad restrictiva.
- Ecocardiograma.
- Endoscopía gastrointestinal.
- Capilaroscopía.

Diagnóstico diferencial del fenómeno de Raynaud

El diagnóstico diferencial del fenómeno de Raynaud se basa en los elementos siguientes:

- Vasculopatías estructurales:
  - Arterias de ancho y mediano calibre (síndrome de la salida torácica, enfermedad del tronco braquiocefálico –enfermedad de Takayasu, aterosclerosis–, por la presión de muletas).
  - Arterias de pequeño calibre y arteriolas (lupus eritematoso sistémico, dermatopolimiositis, síndrome de superposición, exposición al frío, enfermedad por vibración, arterioesclerosis –tromboangeitis obliterante–, quimioterapia –bleomicina y vinblastina–, enfermedad por polivinilo clorhidrato).
- Vasos normales y elementos sanguíneos anormales: crioglobulinemia, criofibrinogenemia, paraproteinemia, enfermedad de aglutinación por frío, policitemias.
- Vasos normales y actividad vasomotora anormal: fenómeno de Raynaud primario idiopático inducido por drogas (betabloqueadores, ergotamina, metisergide), feocromocitoma, síndrome carcinoide, otros fenómenos vasoespásticos (migraña, prinzmetal).

Diagnóstico diferencial de la esclerodermia localizada

Las claves generales que diferencian a la esclerodermia localizada de la esclerosis sistémica son las siguientes:

- No se manifiestan el fenómeno de Raynaud ni anormalidades capilares, calcinosis,

[1] La miositis osificante es una rara enfermedad caracterizada por la osificación muscular no inflamatoria.

[2] La calcinosis tumoral es una gran calcificación no maligna en tejidos blandos generalmente adyacentes a las grandes articulaciones.

esclerodactilia o autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémica.
- Sí se manifiestan la fascitis eosinofílica, la distrofia simpático-refleja, la morfea generalizada, el escleredema, la fibrosis sistémica nefrogénica, la porfiria cutánea tarda, escleromixedema.

Pronóstico. Depende de la forma de esclerodermia. En caso de la esclerodermia cutánea limitada, el pronóstico es relativamente bueno (la tasa de supervivencia a los 10 años es del 80-90%). Las formas limitadas también tienen buen pronóstico, el 10 % de los casos evolucionan a una hipertensión pulmonar (HTP); la supervivencia a los cinco años el de un 90 % y a los 10 años, del 75 %.

Las formas difusas poseen peor pronóstico. Ocurre la muerte por afectación cardiaca y pulmonar. El pronóstico depende de la magnitud de las complicaciones; por lo tanto, las cifras de mortalidad varían enormemente.

Tratamientos

En la actualidad no existe ningún medicamento específico para el tratamiento de la esclerosis sistémica. Las medidas terapéuticas deben individualizarse para cada paciente, según el órgano comprometido. La esclerodermia limitada no tiene cura conocida. El tratamiento se centra en aliviar los signos y síntomas, además de prevenir complicaciones. Se recomienda mantener una buena higiene bucal.

Medidas de sostén para órganos afectados

Como medidas de sostén para órganos afectados se recomiendan las siguientes:
- Fenómeno de Raynaud: total abstinencia al tabaquismo, evitar exposición al frío, uso de anticálcicos (nifedipino, ARA2, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, aspirina, análogos de la prostaglandina, etc.).
- Afección articular: uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), fisioterapia.
- Tratamiento de la disfunción esofágica: dilataciones esofágicas periódicas, uso de la metoclopramida, domperidona, pepsiclor, antibióticos y suplementos nutricionales vitamínicos.
- Mala absorción severa: alimentación parenteral.
- Tratamiento específico de la toma renal, pulmonar y cardiovascular por parte de un equipo multidisciplinario.
- Emplear antibióticos tópicos, antiácidos, medicamentos que reducen la presión arterial y que inhiben el sistema inmunitario.
- Fisioterapia
- Terapia ocupacional.
- Realizar una cirugía para eliminar los depósitos de calcio grandes o dolorosos y las manchas rojas o arrugas.

Uso de fármacos

El tratamiento medicamentoso para la enfermedad de fondo puede incluir lo siguiente:
- Corticoides en dosis baja, aproximadamente 10 mg/día.
- Ciclofosfamida: de 50 a 200 mg/día.
- D-penicilamina: de 250-500 mg/día.
- Otros inmunosupresores con resultados dudosos.
- El rituximab, las inmunoglobulinas intravenosas y el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFα).
- Micofenolato mofetil, ciclosporina y tacolimus.

Medidas para proteger la piel

El exceso de colágeno destruye las glándulas sudoríparas y las sebáceas, lo cual deja la piel tiesa y seca. Para ayudar a suavizar la piel se indican medidas tales como:
- Evitar los jabones y detergentes abrasivos. Elegir cremas de limpieza o limpiadores para la piel suave, así como geles de baño o de ducha con humectantes agregados. Usar guantes de goma cuando se laven los platos o se limpie el hogar.
- Bañarse con menor frecuencia: bañarse dejando un día por medio y tomar duchas o baños breves con agua tibia en lugar de caliente. Lavarse la piel con delicadeza.
- Humectar la piel: aplicarse un humectante fuerte, a base de aceite y sin fragancia, después de

lavarse las manos o de bañarse, mientras la piel todavía está húmeda. Aplicar el humectante durante el día cuando se sienta la piel seca.

- Usar protector solar: para prevenir un daño mayor en la piel, aplicar protector solar antes de salir.
- Usar un humidificador: para aumentar la humedad en la casa.

Bibliografía

Cutolo, M., Pizzorni, C., Tuccio, M., Burroni, A., Craviotto, C., Basso, M., **et al.** (2004). Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford), 43(6), 719-26. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15026581/

Daoussis, D., Liossis, S. N., Tsamandas, A. C., Kalogeropoulou, C., Paliogianni, F., Sirinian, C., **et al.** (2012). Effect of long term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. Clinical and Experimental Rheumatology, 30(2 Supl 71), S17-22. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22244622/

Desai, S. R., Veeraraghavan, S., Hansell, D. M., Nikolakopolou, A., Goh, N. S., Nicholson, A. G., **et al.** (2004). CT features of lung diseases in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. Radiology, 232(2), 560-7. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286324/ DOI: 10.1148/radiol.2322031223

Desbois, A., Cacoub, P. (2016). Systemic sclerosis: An update in 2016. Autoimmunity Reviews, 15(5), 417-26. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802722/ DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.

Fonollosa Plá, V. (2009) Sistémica (esclerodermia). En Avances en esclerosis sistémica (esclerodermia). Barcelona: Marge Médica Books, pp.21-39. Recuperado de: https://sid-inico.usal.es/documentacion/avances-en-esclerosis-sistemica-esclerodermia/

Fundación de Esclerodermia. (2017). Systemic sclerosis: diffuse and limited (Esclerosis sistémica: difusa y limitada). Recuperado de: https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8215614.pdf

Fundación de Esclerodermia. (2017). What is scleroderma? Recuperado de: https://scleroderma.org/what-is-scleroderma/.

Lau, E. M., Tamura, Y., McGoon, M. D., Sitbonm, O. (2015). The 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: a practical chronicle of progress. Eur Resp J, 46, 879-82. Recuperado de: https://erj.ersjournals.com/content/46/4/879.long

Longo, D. L., **et al.** (Eds.). (2017). Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. En Harrison's Principles of Internal Medicine 19ª ed. Nueva York: McGraw-Hill Education.

Matucci Cerinic, M., Matucci Cerinic, M., Denton, C. P., Furst, D. E., Mayes, M. D., Hsu, V. M., Carpentier, P., **et al.** (2011). Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo controlled trial. Ann Rheumatic Dis, 70(1), 32-8. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002766/ .

Pope, J., Johnson, S. (2015). New classification criteria for Systemic sclerosis (scleroderma). Rheumatol diseases clinical North Am, 41(3), 383-98. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210125/

Schneeberger, D., Tyndall, A., Kay, J., Søndergaard, K. H., Carreira, P. E., Morgiel, E., **et al.** (2013). Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud's phenomenon: a multicentre study in the prospective EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Rheumatology (Oxford), 52(3), 560-7. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221323/

Silvariño, R., Rebella, M., Cairoli, E. (2009). Manifestaciones clínicas en pacientes con esclerosis sistémica. Rev Med Uruguaya, 25(2), 84-91. Recuperado de: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902009000200003

Steen, V. D., Mayes, M. D., Merkel, P. A. (2003). Assessment of kidney involvement. Clin Experiment Rheumatol, 21, (3Supl29)29-31. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12889219/

Van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., **et al.** (2013). 2013 Classification criteria for systemic sclerosis: An American

college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheumatol Dis, 72(11), 1747-55. Recuperado de: https://core.ac.uk/reader/73938578?utm_source=linkout

Vargas, J., Abraham, D. (2017). Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. J Clin Invest, 117, 557-67. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1804347/

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 61

Enfermedades musculares inflamatorias

Diana Mayra Amador García / Evelia Juana Molinet Fuertes

La polimiositis, la dermatomiositis y la miopatía por cuerpo de inclusión constituyen un grupo de enfermedades autoinmunes que se caracterizan clínicamente por la presencia de debilidad muscular de predominio proximal y simétrico. Tienen un curso subagudo o crónico; algunas de ellas, además, presentan lesiones cutáneas características, afectan la musculatura estriada y son de naturaleza inflamatoria.

Epidemiología

Este grupo de enfermedades raras tienen una incidencia en el rango de 2-3 casos por 100 000 habitantes. Afectan con más frecuencia al sexo femenino, excepto la miopatía por cuerpo de inclusión, tres veces más frecuente en el sexo masculino. Comienzan en diferentes etapas de la vida, como se expone a continuación:

- Polimiositis: aparece después de la tercera década de la vida.
- Dermatomiositis: se puede ver en cualquier edad, es más frecuente antes de los 10 años y después de los 45 o 60 años.
- Miopatía por cuerpo de inclusión: aparece después de los 50 años.

Clasificación y características

Las enfermedades musculares inflamatorias se clasifican en varios grupos:

- Grupo I: polimiositis idiopática primaria
- Grupo II: dermatomiositis idiopática primaria.
- Grupo III: polimiositis o dermatomiositis asociada a neoplasias.
- Grupo IV: polimiositis o dermatomiositis infantil asociadas a vasculitis.
- Grupo V: polimiositis o dermatomiositis asociadas a enfermedad del tejido conectivo (síndrome de superposición).
- Grupo VI: misceláneas:
  - Miopatía por cuerpos de inclusión.
  - Miositis eosinofílica.
  - Miositis nodular localizada.

A continuación, se refieren las características generales de dichas enfermedades:

- La forma de presentación más frecuente es la pérdida de la fuerza muscular simétrica y proximal.
- La debilidad muscular es el síntoma fundamental, evidenciado en dificultad para comer, subir escaleras, sentarse en sillas, levantar objetos sobre la cabeza o levantar la cabeza de la almohada.
- La toma de la musculatura distal resulta más frecuente en la miopatía por cuerpo de inclusión que en la polimiositis y la dermatomiositis, viéndose incluso trastornos de movimientos finos como la escritura.
- Puede presentarse desde tumefacción hasta atrofia muscular, toma de la musculatura estriada de la faringe y medio superior, ronquera, disfagia, disfonía.
- Aparece una dificultad para flexionar la cabeza por la inflamación de los músculos flexores del cuello.
- La toma de músculos oculares y faciales es excepcional.

Además, las enfermedades musculares inflamatorias poseen las características clínicas siguientes:

- Polimiositis: enfermedad más frecuente en mujeres entre 45 y 55 años de edad. Es rara en las dos primeras décadas de la vida. Cursa con debilidad proximal y simétrica. En pocas ocasiones, tiene inicio abrupto asociado a rabdomiólisis y mioglobinuria. Afecta la cintura pélvica y escapular, el cuello, los hombros y los cuádriceps. Puede cursar con arritmia, disfagia, manifestaciones generales; además, es posible que se produzca la toma respiratoria con neumopatía intersticial o fibrosis.
- Dermatomiositis: más frecuente en el sexo femenino. Puede aparecer a cualquier edad, pero fundamentalmente antes de los 10 y después de 45 años de edad. Se caracteriza por manifestaciones dermatológicas como eritema en heliotropos, eritema en chal, pápulas de Gottron, manos de mecánico, entre otras. También pueden aparecer cuadros miopáticos con escasas lesiones de la piel o viceversa.
- Miositis asociadas a neoplasias: la neoplasia puede seguir o preceder el comienzo de la miositis hasta dos años. Se ve fundamentalmente en pacientes mayores de 60 años. Los tumores de pulmón, ovarios, gastrointestinal y mieloproliferativos resultan más frecuentes en este caso.
- Polimiositis (PM) o dermatomiositis (DM) infantil asociadas a vasculitis: aparecen lesiones cutáneas, intensificadas tras la exposición al sol, además de debilidad y febrícula.
- PM o DM asociadas a enfermedades del tejido conectivo: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögrem, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, vasculitis, con manifestaciones según la enfermedad asociada.
- Miscelánea: miopatía por cuerpo de inclusión, es más frecuente en hombres mayores de 50 años, de raza blanca. Puede producirse una mala repuesta al tratamiento, la afectación de la musculatura proximal y distal, en consecuencia, del cuádriceps y el psoas iliaco, provocando atrofia proximal que puede confundirse con un cuadro neurológico.

En general, estas enfermedades presentan manifestaciones sistémicas, de ellas, resultan más frecuente las pulmonares, las cardiacas, las gastrointestinales y las vasculares; mientras que las manifestaciones renales son menos frecuentes.

Causas y diagnóstico

Como causas de las miopatías se citan las relacionadas en la figura 61.1:

Los criterios diagnósticos se enumeran seguidamente:

1. Debilidad muscular proximal y simétrica de músculos de la cintura pélvica, flexores anteriores del cuello y escapular; que progresa a lo largo de semanas o meses, con disfagia o sin ella, y afecta la musculatura respiratoria.
2. Elevación en suero de enzimas musculares: creatina fosfocinasa (CPK, por sus siglas en inglés), aldolasa, aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GTP, por sus siglas en inglés) y lactato deshidrogenasa (LDH).
3. Características electromiográficas: potencial de unidad motora polifásica de corta duración y amplitud pequeña.
4. Examen histológico: signos de necrosis de fibras musculares tipo I y II, núcleos del sarcolema grandes con nucléolos prominentes, regeneración con basofilia, fagocitosis, atrofia de distribución perifascicular, infiltrado mononuclear intersticial y, en ocasiones, perivascular.
5. Lesiones cutáneas: heliotropo de párpados con edemas periorbitarios, signo de Gottron, manos de mecánico.

Los referidos criterios diagnósticos permiten clasificar la polimiositis y la dermatomiositis como se aprecia en la tabla 61.1.

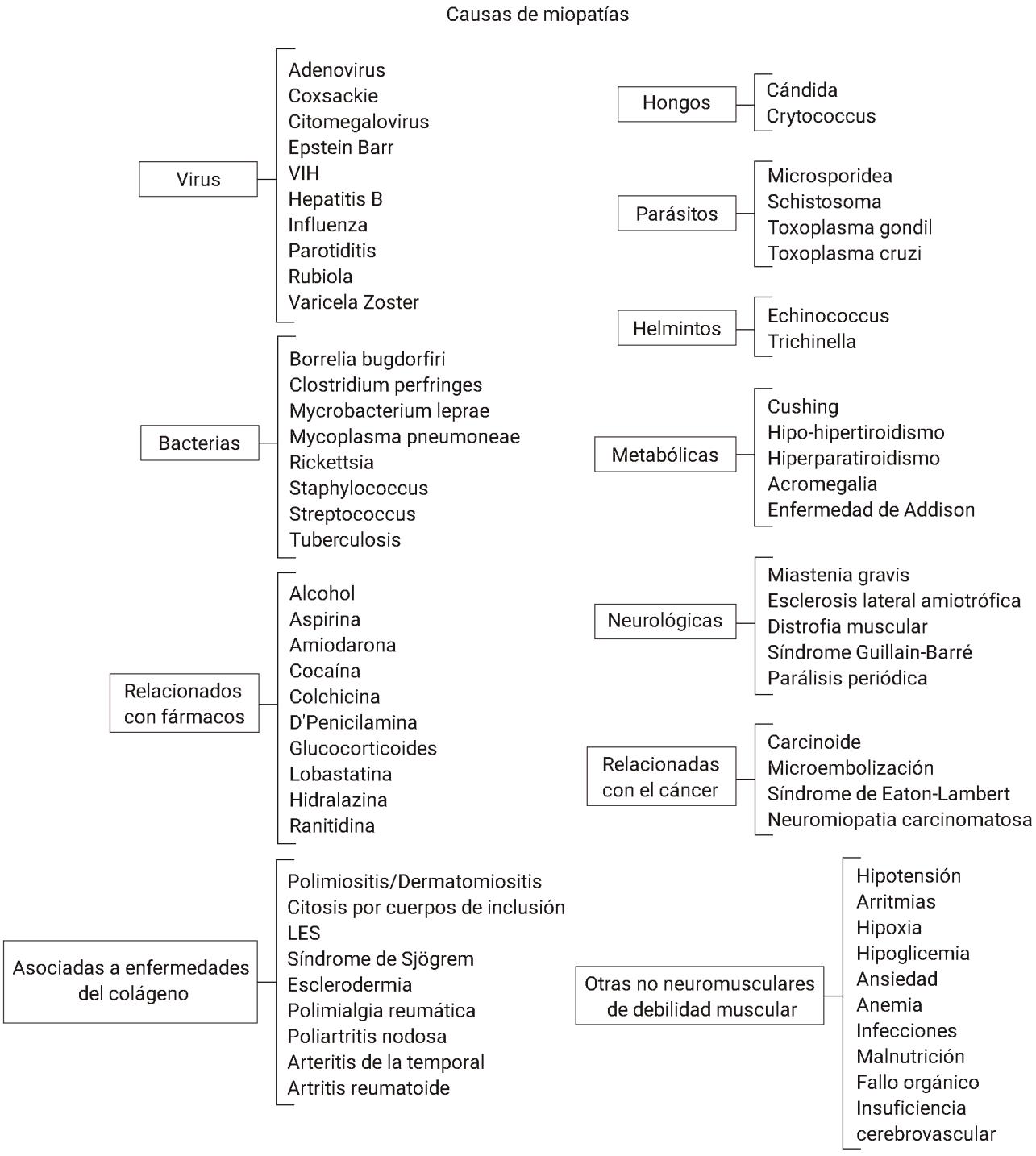

Fig. 61.1. Causas delas miopatías.

Tabla 61.1. Criterios diagnósticos de la polimiositis y la dermatomiositis

Clasificación según criterios diagnósticos	Polimiositis	Dermatomiositis
Definida	Criterios del 1 al 4	5 más 3 de los 4 primeros
Probable	3 de los 4 primeros	5 más 2 de los 4 primeros
Posible	2 de los 4 primeros	5 más 1 de los 4 primeros

Los criterios diagnósticos de las miopatías por cuerpos de inclusión son los siguientes:

- Histopatológicos:
  - Microscopía electrónica: filamentos microtúbulos en las inclusiones.
  - Microscopía óptica: vacuolas ribeteadas, con contornos periféricos bien delimitados.
- Clínicos:
  - Debilidad muscular proximal de comienzo insidioso.
  - Debilidad muscular distal.
  - Evidencia electromiográfica de miopatías.
  - Elevación de las enzimas musculares.
  - Ausencia de respuesta de la debilidad muscular tras la terapia con glucocorticoides a dosis altas (40-60 mg/día durante tres o cuatro meses).

Exclusiones

Se considera la ausencia de la enfermedad muscular hereditaria en estos casos:

- Miositis por cuerpo de inclusión definida: si se cumple uno de los criterios histológicos y al menos dos criterios clínicos (el criterio de exclusión es obligatorio).
- Miositis por cuerpo de inclusión probable: si se cumple uno de los dos criterios histológicos y al menos un criterio clínico (el criterio de exclusión es obligatorio).

Examen físico

El examen físico incluye los siguientes elementos:

- Determinar la fuerza muscular
- Evaluar el tiempo necesario para levantarse de la silla.
- Número de articulaciones inflamadas o dolorosas.
- Reconocer el dolor muscular (escala del 0 al 10).
- Determinar la escala global de la enfermedad por el paciente y el médico.
- Aplicar la versión cubana de la dimensión física del Cuestionario de evaluación de salud (HAQ, por sus siglas en inglés).

El diagnóstico diferencial tiene en cuenta la presencia en el paciente de enfermedades neurológicas, neoplasias, tóxicos o medicamentos, infección, causas metabólicas.

Como factores de mal pronóstico en las enfermedades musculares inflamatorias se citan los siguientes:

- Edad avanzada.
- Raza negra.
- Debilidad muscular faríngea.
- Broncoaspiración.
- Neumopatía intersticial.
- Miocarditis.
- Síndrome antisintetaza.
- Neoplasia.

Tratamientos

Según sea conveniente, se orienta un tratamiento que incluya o no fármacos. El tratamiento no farmacológico se basa en aspectos tales como:

- Educación para la salud.
- Conocimiento de la enfermedad.
- Evitar atrofia, contractura, rabdomiólisis.
- Ejercicios de estiramientos.
- Uso de bastón, sillas, sostén para cuello.

El tratamiento farmacológico puede estos medicamentos:

- Glucocorticoide: piedra angular del tratamiento. Se indica una sola dosis de 1-2 mg/kg, sin pasar de 80-100 mg/día, se trata dosis única que se puede fraccionar. Se debe mantener esta dosis uno o dos meses hasta lograr un control tanto clínico como enzimático, disminuyéndola hasta dejar la dosis de mantenimiento de 7,5 mg/día.
- Pulso de metilprednisolona: 15-30 mg/kg diarios por 3-5 días; si existe compromiso vital.
- Prevención de la osteoporosis: se indica calcio (Ca), vitamina D, magnesio (Mg), bisfofonatos.

Para las manifestaciones extramusculares con riesgo para la vida o después de seis semanas de

tratamiento con esteroides sin mejoría, se usan estos medicamentos:

- Metrotexate: se indica una dosis inicial de 7,5-10 mg a la semana, si no se aprecia respuesta positiva del paciente, se puede llegar hasta 25 mg. Se deja la dosis que tenga respuesta por tres meses y se disminuye a 2,5 mg cada seis semanas hasta lograr una dosis de mantenimiento de 7,5 mg semanales.
- Azatriopina: se indica por vía oral en dosis de 50-150 mg/día.
- Metrotexate combinado con azatriopina: se indica cuando no existe mejoría con metrotexate.
- Ciclosporina: 3 mg/kg.
- Ciclofosfamida: si fracasa, se indica metrotexate o azatriopina (dosis de 150 mg/día o pulsos mensuales por seis meses).
- Inmunoglobulina: intacglovin (400 mg/kg dosis por vía intravenosa).
- Otros fármacos:
  - Antimaláricos: se indican con más frecuencia en la dermatomiositis con presencia de lesiones cutáneas y como ahorrador de esteroides.
  - Colchicina: 0,5-1 mg/día (para la calcificación).
  - Plasmaféresis.
  - Mofetil micofenolato.
  - Metoclopramida, omeprazol, ranitidina: en caso de que existan trastornos intestinales.

Bibliografía

Catoggio, L. J., Soriano, E. R., Rosa, J. E. (2009). Tratamiento y pronóstico. Reumatol Clin, 5(Supl.3), 35-9. Recuperado de: https://www.reumatologiaclinica.org/es-tratamiento-pronostico-articulo-S1699258X09001910

Choy, E. H., Hoogendijk, J. E., Lecky, B., Wine, r J. B. (2012). Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev, 2012(8), CD003643. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144740/ DOI: 10.1002/14651858.CD003643.pub4

Gunawardena, H., Wedderburn, L. R., North, J., Betteridge, Z., Dunphy, J., Chinoy, H., **et al.** (2008). Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford), 47(3), 324-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18238791/ DOI: 10.1093/rheumatology/kem359.

López Longo, F. J. (2008). Miopatías inflamatorias. Nuevos conceptos. Reumatology Clinical, 4 (Supl.1), 40-4. Recuperado de: https://www.reumatologiaclinica.org/es-miopatias-inflamatorias-nuevos-conceptos-articulo-S1699258X08761394 DOI: 10.1016/S1699-258X(08)76139-4.

Mastaglia, F. L. (2008). Inflammatory muscle diseases. Neurology India, 56(3), 263-70. Recuperado de: https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2008;volume=56;issue=3;spage=263;epage=270;aulast=Mastaglia

Medrano Ramírez, G. (2009). Manifestaciones clínicas. Reumatol Clin, 5 (Supl.3), 13-5. Recuperado de: https://www.reumatologiaclinica.org/es-pdf-S1699258X09002101

Selva O'Callaghan, A., Redondo-Benito, A., Trallero Araguás, E., Martínez Gómez, X., Palou, E., Vilardell Tarres, M. (2007). Clinical significance of thyroid disease in patients with inflammatory myopathy. Medicine (Baltimore), 86(5), 293-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873759/ doi: 10.1097/MD.0b013e318156f9c2.

Turrión Nieves, A. I., Martín Holguera, R., Sánchez Atrio, A. I., Moruno Cruz, H. (2013). Miopatías inflamatorias idiopáticas. Medicine, 11(33), 2040-7. Recuperado de: https://www.medicineonline.es/es-miopatias-inflamatorias-idiopaticas-articulo-S0304541213705754 DOI: 10.1016/S0304-5412(13)70575-4.

Capítulo 62

Gota

Evelia Juana Molinet Fuertes / José Ramón González Sirut

La gota es una enfermedad metabólica producida por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en zonas articulares, periarticulares y subcutáneas. Constituye un proceso crónico por definición, aunque sus manifestaciones clínicas pueden no estar presentes y aparecer solo de forma intermitente durante las fases iniciales.

Causas

La gota se manifiesta por las siguientes causas:

- Aumento en la concentración sérica de urato (hiperuricemia).
- Ataques recurrentes de un tipo característico de artritis, también denominado artritis gotosa.
- Acumulación de cristales depositados en tejidos (tofos).
- Cálculos de ácido úrico en el tracto urinario (nefropatía gotosa).

La manifestación clínica típica consiste en episodios recurrentes de artritis aguda (episodio de inflamación aguda), separados por periodos intercríticos de duración variable. Además de las articulaciones, los episodios de inflamación aguda frecuentemente afectan también las bursas superficiales, como la olecraniana o la prerotuliana, y de manera más ocasional, a bursas profundas y tendones.

Cuadro clínico

Han pasado más de tres siglos desde la primera descripción de cristales de urato monosódico en un material procedente de un tofo y más de 50 años desde el hallazgo demostrado de estos en el líquido sinovial y su implicación patogénica en la gota. Dicha enfermedad pasa por cuatro estadios: hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda, gota intercrítica (o gota con intervalos asintomáticos) y gota tofácea crónica, los cuales se refieren a continuación.

Hiperuricemia asintomática

La hiperuricemia se define como la elevación de los valores de urato en el plasma, por encima de su concentración límite de solubilidad en condiciones fisiológicas. Este valor es de 408 mmol/L, aunque todavía no se está asociado con la gota (manifestada por síntomas artríticos, tofos o nefrolitiasis del ácido úrico).

La hiperuricemia mantenida deviene un factor necesario para la aparición de gota y, tradicionalmente, se ha utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, la hiperuricemia constituye una alteración metabólica frecuente, sobre todo en varones por encima de los 40 años; solo una minoría de pacientes con hiperuricemia, en especial con niveles de urato moderados (420-534 mmol/L), desarrollarán un episodio agudo de gota en 5 años. La mayoría de las veces, esto ocurre después de al menos 20 años de hiperuricemia sostenida.

Aunque es una condición necesaria, la hiperuricemia mantenida no basta para establecer el diagnóstico. La tendencia a presentar una gota aguda aumenta con el incremento de las concentraciones séricas de urato. Además, los niveles normales de urato en el plasma no descartan la presencia de gota, sobre todo si la determinación se ha realizado durante un ataque de artritis. En estas situaciones,

la uricemia puede descender hasta normalizarse o, incluso, hasta alcanzar niveles de hipouricemia, de manera ocasional.

La fase de hiperuricemia asintomática termina con la primera crisis de artritis gotosa o de urolitiasis.

Artritis gotosa aguda

En aproximadamente el 85-90 % de las primeras crisis se afecta solo una articulación (el lugar afectado con mayor frecuencia es la primera articulación metatarsofalángica del pie). Varía del 3 al 14 % el porcentaje de pacientes cuya crisis inicial es poliarticular. Aunque la gota aguda es una enfermedad que afecta sobre todo a la extremidad inferior, puede resultar afectada cualquier articulación de las extremidades superiores o inferiores.

El 90 % de los pacientes presentan crisis gotosas agudas en el dedo gordo del pie (denominada podagra), en uno u otro momento de la evolución de la enfermedad. La mayoría de las veces, la primera crisis aparece de modo brusco, con frecuencia por la noche y después que el paciente se haya acostado en buen estado. Al cabo de pocas horas, aparecen eritema, calor, tumefacción e intenso dolor a la palpación en la articulación afectada.

Otras zonas afectadas, por orden de frecuencia, son los tarsos, los tobillos, los talones, las rodillas, las muñecas, los dedos de la mano y los codos. En cambio, las crisis agudas rara vez afectan los hombros, las caderas, la columna vertebral, las articulaciones sacroilíacas, esternoclaviculares, acromioclaviculares y temporomandibulares.

También se observan pacientes con bursitis gotosa aguda, que afecta principalmente la bolsa prerotuliana o la bolsa del olécranon. Las crisis leves pueden remitir en pocas horas o bien persistir solo uno o dos días, sin alcanzar nunca la intensidad descrita para la crisis clásica. Las crisis más intensas pueden durar días o semanas.

Durante los primeros episodios, por regla general, en las radiografías se aprecia solo una tumefacción de los tejidos blandos y pueden aparecer signos sistémicos de inflamación que incluyen leucocitosis, fiebre y aceleración de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Gota intercrítica

Los periodos entre las crisis gotosas han sido denominados gota intercrítica y gota con intervalos asintomáticos. Algunos pacientes no llegan a presentar nunca una segunda crisis; en la mayoría de los casos, esta ocurre entre los 6 meses y los 2 años, aunque puede no aparecer hasta pasados 20 años de la primera crisis.

De manera general, las crisis se presentan a intervalos cada vez más cortos, duran más y, al final, se solucionan de forma incompleta. Ello ocasiona la aparición de una gota crónica que progresa lentamente hasta convertirse en una enfermedad incapacitante, con exacerbaciones agudas superpuestas.

Gota tofácea crónica

El paciente puede entrar en una fase de gota poliarticular crónica, con ausencia de periodos intercríticos indoloros. A medida que aumenta el depósito de urato, aparecen depósitos de cristales en el cartílago, membranas sinoviales, tendones, tejidos blandos y también en otras localizaciones.

Asimismo, pueden producirse depósitos en los dedos de la mano, las rodillas, la mano, los pies, a lo largo de las superficies cubitales del antebrazo, en forma de distensiones saculares en la bolsa del olécranon, en la antehélix de la oreja o en forma de agrandamientos fusiformes del tendón de Aquiles.

Con el tiempo, la amplia destrucción de las articulaciones y los grandes tofos subcutáneos pueden ocasionar deformidades grotescas (principalmente, en las manos y los pies) e incapacidad progresiva. Además, la delgada y tensa piel brillante que recubre el tofo puede ulcerarse y dar salida a un material blanquecino, yesoso o pastoso formado por cristales de urato.

Los tofos llegan a producir una notable limitación del movimiento articular, ya sea afectando de

manera directa a una estructura articular o bien a un tendón. Los tofos también se forman en el miocardio, las válvulas cardiacas, el sistema de conducción cardiaco, diversas partes del ojo y la laringe.

Como causas adquiridas de hiperuricemia se reconocen las siguientes:

- Sobreproducción de cristales de urato.
- Nutricional: alto consumo de purinas, de alcohol y administración de fructosa.
- Hemopoyéticas: desórdenes mieloproliferativos, policitemia, leucemia y mononucleosis infecciosa.
- Enfermedades sistémicas: psoriasis.
- Drogas: agentes citotóxicos, ácido nicotínico.
- Baja excreción de cristales de urato.
- Drogas que modifican la excreción renal de uratos.
- Medicamentos que incrementan la excreción renal de uratos:
  - Aspirina (altas dosis).
  - Fenilbutazona (altas dosis).
  - Clorotiazida (intravenosa).
  - Probenecid.
  - Sulfinpirazona.
  - Benzobromarona.
  - Diflunisal.
  - Azapropazona.
  - Medios de contraste radiográficos.
  - Anticoagulantes orales.
  - Esteroides adrenales.
  - Glicopirrolato.
  - Gliceril guayacolato.
  - Clorprotixeno.
- Medicamentos que disminuyen la excreción renal de uratos:
  - Aspirina (bajas dosis).
  - Fenilbutazona (bajas dosis).
  - Diuréticos tiazidas.
  - Furosemida.
  - Ácido etacrínico.
  - Etambutol.
  - Pirazinamida.
  - Ácido nicotínico.
- Drogas como la tetraciclina, ocasionalmente, pueden producir hipouricemia por inducción del síndrome de Fanconi-like.
- Algunos fármacos pueden aumentar los niveles séricos de urato de modo agudo y, por tanto, precipitar la aparición de una gota aguda. Se ha publicado la aparición de gota después de instaurar un tratamiento antihipertensivo, tras la administración de diuréticos, así como por el empleo de la heparina vía intravenosa y la ciclosporina.
- En los ancianos, al parecer, el tratamiento con diuréticos deviene un factor precipitante de la artritis gotosa.

Exámenes complementarios

Se indican los exámenes complementarios siguientes:

- Eritrosedimentación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés): elevación marcada de reactantes de fase aguda en la crisis.
- Leucocitosis con desviación izquierda.
- Determinación del ácido úrico en sangre: hiperuricemia (98-100 % de los casos).
- Examen del líquido sinovial: inflamatorio, presencia de cristales de urato monosódico con birrefringencia negativa, cuando se observa en microscopio de luz polarizada.
- Radiología:
  - Fase aguda: aumento de partes blandas, osteopenia.
  - Fase tofácea crónica: aumento de partes blandas, calcificaciones, erosiones, quistes o geodas.

  Al analizar el cuadro radiográfico de la gota se observa lo siguiente:
- Tejidos blandos: aumento de las partes blandas por inflamación y opacidades excéntricas por tofos.
- Huesos y articulaciones: espacio articular conservado y ausencia de osteoporosis yuxtarticular,

lesiones en ponche o sacabocado y cambios degenerativos de la edad.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la gota se establece por la evidencia de al menos uno de estos criterios:

- Presencia de cristales de urato característico en el líquido articular.
- Un tofo cuyo contenido en cristales de urato esté comprobado por medios químicos o microscopía de luz polarizada.

Además, se establece el diagnóstico por la presencia de algunos de estos seis fenómenos:

- Más de un ataque de artritis aguda.
- Desarrollo máximo del brote inflamatorio en el curso de 1 día.
- Ataque monoarticular que afecta la primera articulación metatarsofalángica.
- Quistes subcorticales sin erosiones óseas (radiográficas).
- Cultivo negativo del líquido articular obtenido durante un ataque agudo.
- Hiperuricemia.

Tratamiento

A continuación, se describen los principios generales para el tratamiento de la gota:

- Gota aguda: se emplean antiinflamatorios no esteroideos y la colchicina, pero no se utilizan drogas modificadoras de la concentración de uratos en sangre.
- Gota recurrente o crónica:
  - Revertir los factores que producen la hiperuricemia.
  - Mantener el volumen de orina en 1400 mL/día.
  - Cuando el paciente está asintomático, adicionar un agente que disminuya la concentración de uratos en el plasma, por ejemplo, alopurinol/probenecid.
  - Continuar con una dosis profiláctica de colchicina hasta nueve meses después de la normalización de las cantidades de uratos en el plasma.

Tratamiento de la enfermedad aguda

Para tratar la artritis gotosa aguda se indica lo siguiente:

- Colchicina: en dosis de 1 mg/h. Se debe suspender por intolerancia gastrointestinal o al alcanzar los 7 mg en las primeras 12 h del comienzo de la crisis:
  - Método lento: 4 mg en un día, 3 mg en dos días, 2 mg en tres días, 1 mg durante 10 días.
  - Por vía intravenosa se utiliza: 2 mg, a repetir en 2 h, si la respuesta clínica no es evidente.
- Uso de antiinflamatorios no esteroideos.
- Corticoide: prednisona, a razón de 20-40 mg/día durante 3-4 días.
- Hormonas adrenocorticotropas (ACTH): 40-80 U.
- Tratamiento intraarticular esteroideo: 10-40 mg de triamcinolona.

Tratamiento profiláctico o intercrítico

Para tratar la gota intercrítica se indica lo siguiente:

- Administrar colchicina, a razón de 1-1,5 mg/día.
- Tratamiento de la hiperuricemia.
- Inhibidores enzimáticos: alopurinol en dosis de 100-300 mg/día.
- Uricosúricos: benzobromarona en dosis de 25-100 mg/día.
- Benzodiarona: a razón de 100-300 mg/día.
- Probenecid: en dosis de 0,5-3 g/día.

La indicación del alopurinol como agente hipouricemiante se basa en elementos tales como:

- Sobreproducción de ácido úrico primaria o secundaria.

  Aumento del ácido úrico por nefropatía.
- Nefrolitiasis de cualquier tipo.
- Daño renal (dosis de 100 mg por cada 30 mL/min de disminución del filtrado glomerular).
- Disminución del volumen de orina en 24 h.
- Aumento del ácido úrico por encima de 2,5 mmol.
- Cuando existe una arbitraria dieta baja en purinas.

Dieta baja en purinas

Los siguientes alimentos pueden ser utilizados en cualquier cantidad:

- Bebidas: aguas, bebidas carbonatadas y jugos de frutas artificiales.
- Productos diarios: leche, yogur, mantequillas y quesos.
- Grasas: no comer diariamente margarina ni otras grasas saturadas.
- Granos y cereales: todos los granos, cereales, pastas, panes y cakes.
- Sopas: todas las de vegetales y las cremas, excepto las que tengan sustancias de carne.
- Vegetales: lechugas y tomates, excepto guisantes, frijoles, lentejas y espinacas.
- Frutas: todas, incluidas las frutas preservadas y las mermeladas.
- Nueces: todas, incluida la mantequilla de maní.
- Edulcorantes: azúcar y otros edulcorantes.

Deben ser evitados alimentos como té, café, cocoa y chocolates (son metabolizados en metilxantinas y afectan el método colorimétrico de determinación de uratos, así como la enzima uricasa, que tiene su especificidad cuando se usa este método). Deben ser excluidos de la dieta alimentos tales como:

- Proteínas animales: carnes, aves, productos del mar, vísceras, derivados de carnes, jugos o extractos de carnes.
- Vegetales: guisantes, frijoles, espinacas y lentejas.
- Bebidas: alcohol, cervezas y otras bebidas alcohólicas.

Bibliografía

Ludeña Suárez, M., Marín Ferrín, R., Anchundia Cunalata, E., Villacrés Mosquera, L., Torres Ramírez, M. (2020). Diagnóstico, tratamiento y prevención de la gota. Correo Científico Médico, 24(1). Recuperado de: http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3388

Molinet Fuentes, E. J., Moulton Álvarez, J. A. (2012). Gota e Hiperuricemia. En Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. 2a. Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp.74-552. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_62.pdf

Pérez Ruiz, F. (2020). Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Guip Clin Got, Sociedad Española de Reumatología, p.165. Recuperado de: https://www.ser.es/actualizacion-guia-de-manejo-de-la-gota/

Reclusa, F. J., Ruiz Laiglesia, F., Torrubia, C., Ruiz Laiglesia, E. (1994) Hiperuricemia e insuficiencia renal: causa o efecto. Nefrologia, 14(5) ,1-618. Recuperado de: https://www.revistanefrologia.com/es-hiperuricemia-e-insuficiencia-renal-causa-articulo-X0211699594006699

Rozo Uribe, R. (2003). Reumatología. Prácticas y procedimientos. Guías de práctica clínica. Pontificia Universidad Javeriana. Colombia EML, p.73.

Swiontkowski, M., E., Arendt, A. (2001). Manual de Ortopedia y Traumatología. 2ª ed. España: Elsevier, p.58.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE VIII

Enfermedades infecciosas

CONTENIDO

643 **Capítulo 63.** Parasitismo intestinal

651 **Capítulo 64.** Colitis amebiana

657 **Capítulo 65.** Fiebre reumática

666 **Capítulo 66.** Fiebre tifoidea

672 **Capítulo 67.** Leptospirosis

678 **Capítulo 68.** Brucelosis

683 **Capítulo 69.** Cólera

689 **Capítulo 70.** Mononucleosis infecciosa

695 **Capítulo 71.** Paludismo

706 **Capítulo 72.** Infecciones del sistema nervioso central

724 **Capítulo 73.** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

734 **Capítulo 74.** Dengue

743 **Capítulo 75.** Fiebre hemorrágica por el virus del Ébola

747 **Capítulo 76.** Fiebre chikungunya

750 **Capítulo 77.** Fiebre por el virus del Zika

754 **Capítulo 78.** Fiebre de Lassa

760 **Capítulo 79.** Fiebre amarilla

763 **Capítulo 80.** Hepatitis viral

771 **Capítulo 81.** Infección por Helycobacter pylori

779 **Capítulo 82.** Rabia

782 **Capítulo 83.** Tétanos

785 **Capítulo 84.** Tuberculosis extrapulmonar

795 **Capítulo 85.** COVID-19

Capítulo 63

Parasitismo intestinal

Rommy García González

El parasitismo es una forma de asociación biológica, en la cual una especie (parásito) vive dentro (endoparásito) o fuera (ectoparásito) de otro (huésped u hospedero), de quien obtiene sus nutrientes.

El parasitismo intestinal se define como la infestación del tracto gastrointestinal por endoparásitos (protozoos y helmintos). Los protozoos son seres unicelulares, primitivos, flagelados o no y que se multiplican por división celular. Los helmintos, vermes o gusanos son organismos pluricelulares complejos que contienen órganos y se reproducen sexualmente originando huevos (quistes) y larvas que constituyen la forma infectante.

El parasitismo abarca un grupo de enfermedades determinadas por condiciones sanitarias y que se observan, por tanto, en poblaciones marginadas y climas tropicales (África, Asia, América Central y América del Sur), aunque otros factores como la edad y el estado nutricional e inmunológico influyen en su aparición y evolución.

Con la diseminación mundial del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su consecuente deterioro inmunológico, ha aumentado la frecuencia de las parasitosis en el grupo de pacientes seropositivos.

Actualmente, el parasitismo constituye uno de los problemas más importantes de la salud pública y, por ende, su control representa una prioridad de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Epidemiología

Las parasitosis afectan a más de la mitad de la población mundial y se relacionan con el desarrollo socioeconómico y cultural de las personas, incluyendo sus hábitos alimentarios; así como con las condiciones ambientales de clima y humedad, la disposición de las excretas, la provisión de agua potable y la educación sanitaria. En las últimas décadas, también se relacionan con el aumento en la prevalencia del VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Las vías de entrada fundamental de los parásitos al organismo humano son la digestiva (fecal-oral), la cutáneo-mucosa (Strongyloides y Uncinarias) y la respiratoria. Como fuentes de infección se cita una o varias de las siguientes:

- Agua, alimentos y suelos contaminados con la forma infectante del parásito.
- Otras personas, sus prendas de vestir o muebles contaminados.
- Animales domésticos o silvestres infectados.
- Autoinfecciones repetidas.

La prevención y el control deben ser elementos inseparables del agente causal y se logran al tomar medidas tales como: hervir el agua de tomar, lavar las manos y los alimentos, cocinar adecuadamente estos últimos; controlar las carnes en los mataderos, disponer de forma correcta de las excretas, realizar el saneamiento ambiental y promover el uso de calzado.

Hasta el momento no existen vacunas disponibles para eliminar las parasitosis.

Clasificación y localización

En la tabla 63.1 se clasifican los parásitos intestinales de mayor importancia médica, se mencionan los agentes que los producen, las enfermedades que causan y la localización de los parásitos.

Tabla 63.1. Clasificación de los parásitos intestinales de mayor importancia médica

Parásito	Clasificación	Agente	Enfermedad	Localización
Protozoos	Flagelados	**Giardia lamblia** o intestinalis	Giardiasis	Intestino delgado (duodeno y vía biliar)
	No flagelados	**Entamoeba histolytica**	Amebiasis o amebosis	Intestino grueso (ciego y recto-sigmoide)
		Balantidium coli	Balantidiosis	Intestino grueso
		Cryptosporidium parvum **Isospora belli** **Cyclospora cayetanensis** **Sarcocystis hominis** (coccidias intestinales)	Criptosporidiosis Isosporosis Ciclosporosis Sarcocistosis (coccidiosis)	Intestino delgado, intestino grueso y vía biliar
Helmintos	Nemátodos (circulares)	**Necator americanus** y **Ancylostoma duodenale** (uncinarias)	Necatoriosis y ancilostomiosis (uncinariosis)	Intestino delgado (mucosa de duodeno y yeyuno proximal)
		Strongyloides stercolaris	Estrongiloidosis	Intestino delgado (duodeno y vía biliar)
		Ascaris lumbricoides	Ascariosis o ascaridiosis	Intestino delgado (luz yeyunal)
		Trichuris trichiura	Trichuriosis o tricocefaliosis	Intestino grueso (ciego y mucosa cólica)
		Enterobius vermicularis (oxiuro)	Enterobiosis u oxiurosis	Intestino grueso (ciego y apéndice)
		Trichinella spiralis	Triquinosis	Intestino y tejido muscular
	Cestodes o cestodiosis (planos)	**Taenia saginata** y solium	Teniasis	Intestino delgado (yeyuno)
		Diphyllobothrium latum	Difilobotriosis	Intestino delgado (íleon)
		Hymenolepis nana y diminuta	Himenolepiosis	Intestino delgado
		Echinococcus granulosus	Hidatidosis o quiste hidatídico	Intestino delgado e hígado
		Inermecapsifer madagascariensis	Inermecapiosis	Intestino delgado
	Trematodos o duelas	Fasciola hepática	Fasciolosis	Vía biliar
		Schistosoma mansoni	Esquistosomiasis	Intestino grueso, hígado, y venas mesentéricas

Diagnóstico y cuadro clínico

Tanto el diagnóstico de la enfermedad como su curación es clínica (interrogatorio minucioso detallando los aspectos epidemiológicos y examen físico) y de laboratorio; este último se obtiene mediante métodos directos (de certeza) o indirectos.

El cuadro clínico resulta muy variable, incluye desde infestaciones asintomáticas y síntomas predominantemente digestivos hasta cuadros graves de malnutrición, abdomen agudo, encefalitis, meningitis e insuficiencia respiratoria que pueden llevar a la muerte. Entre las formas clínicas de presentación se citan las siguientes:

- Asintomática: giardiasis, amebiasis, balantidiosis, coccidiosis, uncinariosis, ascariosis, cestodiosis, etc.
- Síndromes digestivos variados:
  - Doloroso abdominal, que puede ocasionar un cuadro de abdomen agudo oclusivo por la presencia del parásito en la luz intestinal o peritoneal en las apendicitis y diverticulitis.
  - Dispéptico inespecífico (náuseas, flatulencia, meteorismo) y emético.
  - Diarreico agudo o crónico y, menos frecuente, constipación.
  - Malabsorción intestinal (giardiasis, estrongiloidosis, etc.).
  - Disentérico, caracterizado por la triada clínica: deposiciones anormales mucopiosanguinolentas en ocasiones afecal, pujos y tenesmos (amebiasis, balantidiosis, estrongiloidosis y esquistosomiasis).
  - Síndrome rectal, dado por pujos y tenesmos, prurito perianal nocturno e incluso prolapso (amebiasis, enterobiosis y trichuriosis, respectivamente).
  - Síndrome hepato-esplenomegálico (hidatidosis, estrongiloidosis y fasciolosis).
  - Síndrome ictérico (fasciolosis, ascariosis y estrongiloidosis).
  - Síndrome de hipertensión portal (esquistosomiasis) y cirrosis hepática (fasciolosis).
  - Sangrado digestivo alto o bajo.
- Síndrome general, constitucional (dado por astenia, anorexia y pérdida de peso), o de malnutrición, por defecto.
- Aumento del apetito (cestodiosis).
- Trastornos del crecimiento y el desarrollo en niños.
- Síndrome anémico.
- Síndromes dermatológicos:
  - Urticaria, erupción (rash) y prurito por hipersensibilidad (giardiasis, ascariosis y estrongiloidosis, este último aparece en nalgas y muñecas produciendo una erupción serpiginosa patognomónica conocida como larva currens).
  - Dermatitis papulovesiculoeritematosa (ocurre en la uncinariosis y la estrongiloidosis al penetrar el parásito por la piel y en las teniasis al migrar en su ciclo evolutivo por la piel).
- Síndrome neuropsiquiátrico (encefalitis y meningitis debido a ascariosis y estrongiloidosis, e irritabilidad y trastornos del sueño a causa de enterobiosis y trichuriosis).
- Síndrome de hipertensión endocraneana (por granulomas en la ascariosis).
- Trastornos oftalmológicos (endoftalmitis en la ascariosis y hemorragias subconjuntivales y retinianas asociadas a quemosis en la triquinosis).
- Síndrome respiratorio obstructivo bronquial y de Loeffler, provocado por los parásitos con ciclo pulmonar.
- Insuficiencia cardiaca y miocarditis por la emigración de larvas en la triquinosis.
- Polimiositis con mialgias y debilidad muscular por el enquistamiento de larvas en el músculo, que puede ser eosinófila si estas también se infiltran (triquinosis).
- Síndrome de hiperinfección en pacientes inmunodeprimidos, ocasionado por una bacteriemia por los microorganismos que acompañan a las larvas filariformes de Strongyloides, a través de la pared intestinal. Se caracteriza por fiebre, vómitos, diarreas, dolor abdominal, disminución del nivel de conciencia y shock.
- Síndrome febril que acompaña otras manifestaciones.

- Salida del parásito adulto al exterior por orificios naturales como el ano, en la mayoría de los casos; y por boca y nariz, en la ascariosis.

Al tratarse de un tema amplio, complejo y difícil de memorizar, se recomienda enfatizar en los aspectos distintivos de cada parásito, ya sean típicos o atípicos, por lo que a continuación se proponen algunas reglas nemotécnicas.

Según su localización, se reconocen los parásitos siguientes:

- Viven en duodeno: giardia, ancylostoma, necator, estrongiloides (GANE).
- En vía biliar: GANE + Fasciola hepática (GANEF).
- En resto del intestino delgado: taenias, ascaris, **hymenolepis**, **diphyllobothrium**, **inermecapsifer**, **echinococcus** (TAIDIE).
- En intestino grueso: trichuris, amebas, balantidium, enterobius (TABE).

Muy pocos helmintos intestinales ocasionan anemia, tal es el caso de los DAN:

- **Dyphyllobothrium**: produce anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12.
- Ancylostoma y Necator: ocasionan anemia ferropénica porque la hembra del parásito es hematófaga.

Entre los parásitos que, dentro de su ciclo evolutivo, migran por el pulmón, se encuentran: Strongyloides, Ascaris, Necator y Ancylostoma (SANA). Los helmintos productores de larvas que migran a las vísceras son: Strongyloides, Ascaris y Trichinella (SAT).

Los protozoos intestinales no se asocian a la eosinofilia, excepto, **Isospora belli** y **Dientamoeba fragilis**. Sin embargo, algunos resultan habituales en las infecciones por helmintos tisulares y en la fase tisular de los helmintos intestinales: ascaris, strongyloides, ancylostoma, necator, trichinella, echinococcus y fasciola (ASANTEF).

La triquinosis refleja la triada: fiebre, mialgias y eosinofilia. La infestación por coccidias intestinales en el individuo inmunocompetente puede cursar de manera asintomática o con un cuadro autolimitado de 7 a 14 días, que se caracteriza por diarreas acuosas no sanguinolentas, dolor abdominal, náuseas, anorexia, fiebre y pérdida de peso.

En los pacientes con sida u otras formas de inmunodeficiencia, la infeatación puede hacerse crónica, persistente, profusa y causar una importante pérdida de líquidos (1-25 L diarios) y electrolitos. No resulta eficaz el tratamiento convencional en el caso de la Criptosporidiasis, sino que se fundamenta en el cumplimiento de la terapia antirretroviral (TAR).

Exámenes complementarios

El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante métodos directos (de certeza) o indirectos (de probabilidad). Los primeros pueden ser realizados por el médico de asistencia, mediante la visualización del parásito o sus elementos morfológicos, en un examen macroscópico o microscópico, por métodos de enriquecimiento y técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés).

Los indirectos métodos consisten en la interpretación de las reacciones del hospedero (estudios serológicos para buscar antígenos y anticuerpos, etc.) (tabla 63.2).

Tabla 63.2. Métodos de diagnóstico de parásitos

Parásito	Diagnóstico			
	Fase del parásito	Tejido o líquido corporal	Pruebas serológicas	Otros
		Protozoos		
Giardia lamblia	Trofozoito o quiste	Heces, líquido duodenal obtenido por intubación duodenal o endoscopía superior	Detección de antígenos	Prueba del hilo Anticuerpo fluorescente directo (AFD) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Tabla 63.2. (cont.)

Parásito	Diagnóstico			
	Fase del parásito	Tejido o líquido corporal	Pruebas serológicas	Otros
Entamoeba histolytica	Trofozoito o quiste	Heces, hígado	Enzimoinmunoanálisis (EIA) Detección de antígenos	Ecografía Tomografía computarizada de hígado PCR
Coccidias	Ooquiste	Heces	Detección de antígenos en Cryptosporidium	Acidorresistencia Autofluorescencia Biopsia PCR AFD
Helmintos				
Nemátodos o vermes circulares				
Necator americanus	Larvas o huevos con 4 metámeras	Heces	-	Signos y síntomas de migración pulmonar, anemia, eosinofilia
Ancylostoma duodenale	Larvas o huevos con 8 metámeras	Heces	-	Signos y síntomas de migración pulmonar, anemia, eosinofilia.
Strongyloides stercoralis	Larva rhabditiforme	Heces, esputo, líquido duodenal	EIA	Diseminación en inmunodeficiencia Eosinofilia
Ascaris lumbricoides	Huevos	Heces	-	Signos y síntomas de migración pulmonar, eosinofilia
Trichuris trichiura	Huevo	Heces	-	Prolapso rectal
Enterobius vermicularis	Huevo	Piel perianal	-	Prueba de Graham o de "cinta adhesiva transparente" Técnica de raspado anal
Trichinella spiralis	Larvas	Músculo	EIA	Biopsia muscular Eosinofilia
Cestodes o vermes planos				
Taenia saginata	Huevos o segmentos	Heces	-	Segmentos móviles
Taenia solium	Huevos o segmentos	Músculos Sistema nervioso central	Western Blot (WB)	Tomografía computarizada (TC) Resonancia magnética por imágenes (RMI) Radiografías
Diphyllobothrium latum	Huevo operculado	Heces	-	Anemia megaloblástica

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 63.2. (cont.)

Parásito	Diagnóstico			
	Fase del parásito	Tejido o líquido corporal	Pruebas serológicas	Otros
Hymenolepsis nana	Huevo	Heces	-	-
Echinococcus granulosus (hidatidosis)	Hidátides	Pulmón, hígado	WB EIA	Radiografía de tórax TC RMI
Trematodos o duelas				
Fasciola hepática	Huevo operculado (más grande de los helmintos)	Heces, bilis	EIA	Cirrosis Hipertensión portal
Schistosoma mansoni	Huevos, adultos	Heces	EIA WB	Biopsia rectal y hepática

Tratamientos

El tratamiento del parasitismo intestinal se fundamenta en la adopción de las medidas generales mencionadas de prevención y control, así como en los tratamientos antiparasitarios específicos expuestos a continuación; pero debe recordarse que el diagnóstico de curación es de laboratorio.

Giardiasis

Para la giardiasis se indica el tratamiento siguiente:

- Metronidazol (250 mg): cada 8 h por 7 y hasta 10 días, o 2 g diarios por 3 días, vía oral.
- Tinidazol (500 mg): 2 g como dosis única diaria por 3 días, o 500 mg cada 12h por 5 días, vía oral.
- Secnidazol (500 mg): 2 g como dosis única, o 500 mg cada 12h por 5 días, vía oral.
- Ornidazol (500 mg): 500 mg cada 12 h por 5 días, vía oral.
- Albendazol (200 y 400 mg): 400 mg como dosis única diaria por 5 días, vía oral.
- Mebendazol (100 mg): 200 mg cada 8 h por 3 días, vía oral.
- Quinacrina (100 mg): cada 8 h por 5 y hasta 10 días, vía oral.
- Nitazoxanida (500 mg): cada 12 h por 3 días, vía oral.

Si fuese necesario aplicar otro tratamiento, este se debe hacer una semana después. Si se hace crónica o refractaria la infestación, es recomendable asociar metronidazol y quinacrina por 21 días en las mismas dosis referidas antes.

Amebiasis

Para tratar la amebiasis se indica al portador asintomático el uso de amebicidas de acción luminal:

- Furoato de diloxanida (500 mg): cada 8 h por 10 días, vía oral.
- Paromomicina (500 mg): cada 8 h por 7 días, vía oral.
- Yodoquinol (650 mg): cada 8 h por 20 días, vía oral.

En los casos de amebiasis, disentería y absceso hepático amebiano, se indica el metronidazol: 750 mg cada 8 h por 7 y hasta 10 días, por vía oral o vía intravenosa, más un amebicida luminal. Como sustitutos del metronidazol es posible usar: el tinidazol, el secnidazol y el ornidazol, en dosis única de 2 g, por vía oral.

Balantidiosis

Para la balantidiosis se orienta, como tratamiento de elección, la tetraciclina (250 mg): 500 mg cada 6 h, durante 10 días, por vía oral.

Los fármacos alternativos son:

— Metronidazol: 500-750 mg cada 8 h, durante 5 días, por vía oral.
— Yodoquinol: 650 mg cada 8 h, durante 20 días, por vía oral.

Ciclosporiasis

Para eliminar la ciclosporiasis, el tratamiento de elección consiste en el empleo de trimetoprim y sulfametoxazol (cotrimoxazol) como se expone a continuación:

— Trimetoprim (80 mg) y sulfametoxazol (400 mg): 2 tabletas cada 12 h durante 7-10 días, por vía oral.
— Si el paciente tiene VIH: 2 tabletas cada 6 h durante 10 días, seguido de 2 tabletas cada 12 h, durante 21 días, por vía oral.

La farmacoterapia alternativa se basa en:

— Ciprofloxacino (250 mg): 500 mg cada 12 h durante 7 días, por vía oral.
— Nitazoxanida: 500 mg cada 12 h, durante 7 días, por vía oral.

Criptosporidiosis

Para tratar la criptosporidiosis se indica lo siguiente:

— En pacientes inmunocompetentes: 500 mg de nitazoxanida, cada 12 h durante 3 días, por vía oral.
— En pacientes con VIH/sida: realizar terapia antirretroviral asociada a 500-1000 mg de nitazoxanida cada 12 h hasta la resolución de los síntomas, la eliminación de los ooquistes de heces y lograr que el recuento de linfocitos CD4+ sea superior a 100 células/mm^3. Otra opción es el uso de 1000 mg de paromomicina cada 12 h, durante 12 semanas, por vía oral, más 500 mg diarios de azitromicina durante 4 semanas, por vía oral.

Uncinariosis

Para tratar la uncinariosis se indica el empleo de medicamentos tales como:

- Albendazol (400 mg): dosis única, por vía oral.
- Mebendazol (500 mg): dosis única, por vía oral.
- Pamoato de pirantel: suministrar 11 mg/kg de peso durante 3 días, por vía oral.

De ser necesario, se repite el tratamiento a los 7 días.

Estrongiloidosis

El tratamiento de elección contra la estrongiloidosis se basa en el empleo de la ivermectina (6 mg): 200 µg/kg de peso, dosis única diaria por 2 días.

Las alternativas a esta terapia consisten en el uso de 400 mg de albendazol (dosis única diaria por 3 días) y de tiabendazol (500 mg): se indican 25 mg/kg de peso como dosis única o cada 8 h por 2 días.

En la forma diseminada de la estrongiloidosis se debe continuar tratamiento por 5-7 días o hasta que se erradiquen los parásitos. Se puede repetir un ciclo a los 21 días.

Ascariosis

El tratamiento para la ascariosis es el siguiente:

— Levamisol: 150 mg en dosis única.
— Albendazol: 400 mg en dosis única.
— Mebendazol: 500 mg en dosis única.
— Ivermectina: 150 a 200 µg/kg en dosis única.
— Piperazina (suspensión 1,5g/15mL): 4,5 g en dosis única.

Se puede repetir el ciclo a los 14 días.

Trichuriosis

Para eliminar la trichuriosis se indican estos fármacos:

— Mebendazol: 500 mg en dosis única.
— Albendazol: 400 mg/día por 3 días.
— Ivermectina: 200 µg/kg/día por 3 días.

Enterobiosis u oxiuriosis

El tratamiento de la enterobiosis u oxiuriosis abarca el empleo de estos medicamentos:

— Mebendazol: 100 mg cada 12 h por 3 días.
— Albendazol: 400 mg en dosis única.
— Levamisol: 150 mg en dosis única.
— Pamoato de pirantel: 11 mg/kg en dosis única; dosis máxima de 1 g.
— Piperazina: 2,25 g en dosis única.

Se debe repetir el ciclo a los 14 días y tratar a los miembros de la familia con la finalidad de eliminar reservorios asintomáticos por una posible reinfección.

Teniasis y difilobotriosis

Para eliminar la teniasis, el tratamiento de elección consiste en el empleo de prazicuantel (500 mg): de 5 a 10 mg/kg de peso en dosis única. La terapia alternativa se basa en el empleo de la tableta de 500 mg de niclosamida (2 g en dosis única), o de nitazoxanida (500 mg cada 12 h por 3 días). Se usa el mismo tratamiento para la difilobotriosis.

Himenolepiosis

En la himenolepiosis se orienta, como tratamiento de elección, el empleo de prazicuantel: 25 mg/kg en dosis única. Como terapia alternativa, se indica el empleo de 500 mg de nitazoxanida cada 12 h por 3 días, o de 2 g diarios de niclosamida durante 7 días, por vía oral.

Fasciolosis

Para eliminar la fasciolosis, el tratamiento de elección se basa en el uso de triclabendazol (medicamento no disponible en Cuba): 10 mg/kg de peso en dosis única por 1 o 2 días. La terapia alternativa incluye los fármacos siguientes:

— Prazicuantel: 25 mg/kg cada 8 h por 1 día.
— Bitionol (no disponible en Cuba): 30-50 mg/kg de peso en días alternos, durante 10-15 días, dosis por vía oral.
— Nitazoxanida: 500 mg cada 12 h, durante 7 días, por vía oral.

Bibliografía

Dan L. Longo, Anthony S. Fauci Longo, D. L., Longo, A. S. Fauci. (2019). Infecciones por protozoarios y helmintos. Principios de Medicina Interna. Harrison. 20ª ed. Editorial McGraw Hill, pp. 1551-1641.

Farreras-Rozman. (2020). Infecciones causadas por protozoos, helmintos y ectoparásitos. Medicina Interna. 19ª ed. España: Elsevier, pp.2158-2179.

Goldman-Cecil. (2017). Tratado de Medicina Interna. 25ª ed. Barcelona: Editorial Elsevier.

Capítulo 64

Colitis amebiana

María del Carmen Morales Castro / Emilio Mario Martínez Almeida / Aymara Curiel Gutiérrez

La diarrea es uno de los principales problemas de salud en todo el mundo, especialmente en los países menos desarrollados. Sus causas pueden ser diversas, entre las cuales se destacan las infecciones intestinales por parásitos, como las más frecuentes, y de este grupo, las ocasionadas por las amebas.

Se trata de una enfermedad infecciosa, causada por el protozoario Entoameba histolytica, parásito anaeróbico, patógeno para el hombre y los cánidos, que afecta cualquier segmento del colon, especialmente el ciego y el recto sigmoide.

Epidemiología

Existen 50 millones de personas en el mundo infestadas por Entoameba histolytica, con una prevalencia anual de 500 millones de muertes, de las cuales el 90 % son asintomáticas. Dicho parásito causa 100 000 muertes al año por sus complicaciones.

La colitis amebiana es una enfermedad cosmopolita, más frecuente en países tropicales, común en zonas rurales y en grupos socioeconómicos de bajos ingresos, fundamentalmente en lugares hacinados. En la actualidad, los casos reportados en países desarrollados son importados por viajeros o inmigrantes procedentes de zonas endémicas y por individuos ingresados en centros asistenciales.

Esa enfermedad se considera la tercera causa de muerte por parásitos, después de la malaria y la esquistosomiasis. La forma sintomática se observa con mayor frecuencia en el sexo masculino, mientras la incidencia de la forma asintomática es similar en ambos sexos. En Cuba, la **Entoameba histolytica** es el segundo patógeno intestinal en frecuencia, después de la **Giardia lamblia**, y la causa más frecuente de diarreas en menores de cinco años.

Ciclo de vida de la ameba

El ciclo de vida de la ameba tiene dos fases, la primera, donde el quiste es la forma infestante, y la segunda, donde ocurre la liberación del trofozoitos. Se transmite por vía fecal-oral o por contacto sexual anal. La fuente de infección es el hombre infectado, enfermo o asintomático, y el hospedero susceptible puede ser cualquier individuo sano.

Los quistes latentes se eliminan del intestino y, por las condiciones higiénicas desfavorables, llegan al suministro de agua donde sobreviven por un periodo de 2-4 semanas, en un ambiente húmedo y templado, pero no están preparados para sobrevivir en situaciones de sequedad y temperaturas extremas.

La infección ocurre por la contaminación del agua, los vegetales u otros alimentos mal lavados o mal cocinados, a través de insectos como moscas o cucarachas que, como vectores mecánicos, trasladan los quistes a los alimentos; otros agentes infestantes son los manipuladores asintomáticos de alimentos y los hombres que practican sexo anal.

Es complicado determinar la prevalencia de la amebiasis en la población, ya que en el colon existe otra ameba no invasora, Entamoeba dispar, que tiene una distribución más amplia que la Entamoeba histolytica, por lo cual resulta difícil distinguir entre los portadores de la primera y los portadores asintomáticos de la segunda.

Existen grupos poblacionales con mayor riesgo de padecer amebiasis graves o complicadas, estos son: embarazadas, personas muy jóvenes y de edades avanzadas, personas malnutridas y pacientes con tratamiento esteroideo.

Fisiopatología

La ameba tiene propiedades destructoras de tejidos y propiedades histolíticas, por lo cual se nombra **Entamoeba histolytica**, necesita destruir las células del huésped para invadir el intestino. Ocurre un contacto inicial del parásito con el huésped, mediado por la galactosa y la lectina específica de la N-acetilgalactosamina.

La ameba produce la lisis celular en un proceso que requiere de la unión de esta lectina al receptor de las células del huésped. El colon se infecta al reconocer al parásito e ingerir la célula muerta y, en presencia de factores como la hemoglobina, la valina, la digestión de la matriz extracelular y la inactivación de la interleucina 18, se produce la invasión al interior de la mucosa intestinal.

En la respuesta inmunitaria innata intervienen la vía alternativa del complemento C3a, C5a, factor de necrosis tumoral alfa y el factor estimulante de las colonias de los granulocitos y los macrófagos. La respuesta inmunitaria adquirida refleja los papeles opuestos de la K4 y el interferón en la persistencia y eliminación de la infección amebiana.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico de la amebiasis comprende el cuadro clínico y los exámenes complementarios (heces fecales y antígeno específico). De cada 10 personas que se les detectan el parásito, una de ellas desarrollará síntomas que pueden variar desde unas pequeñas diarreas hasta casos más graves. La enfermedad tiene dos fases:

— Fase aguda: es la más grave y puede durar semanas y hasta meses. El enfermo presenta fuertes dolores abdominales y heces sanguinolentas.
— Fase crónica: puede durar años y, si no se trata, puede llevar a la muerte. En este caso, se alternan las diarreas leves con el estreñimiento.

La diarrea amebiana no disentérica es el cuadro clínico que se presenta con mayor frecuencia en esta enfermedad, para su diagnóstico no es necesario detectar la presencia de sangre ni de moco en las heces analizadas microscópica- o macroscópicamente; cuando esto aparece, se denomina disentería amebiana.

Esta última ocasiona diarreas sanguinolentas con moco, dolor abdominal tipo cólico, flatulencias, pujos, tenesmos, decaimiento, pérdida de apetito y palidez cutaneomucosa. La forma invasiva produce fiebre alta ondulante, temblor, sudoración profusa, dolor abdominal, pérdida del cabello. Durante el examen físico de abdomen se palpa la hepatomegalia.

Se puede presentar una colitis amebiana no disentérica o colitis amebiana crónica por cambios en el ritmo de la defecación y dolor abdominal tipo cólico. La **Entamoeba histolytica** puede producir lesiones extraintestinales, en pulmón, cerebro, piel, hígado y pericardio.

Exámenes complementarios

Para realizar el diagnóstico se indican los siguientes exámenes complementarios:

— Hemograma con diferencial: hemoglobina normal o baja, si existe alguna complicación. Puede existir leucocitosis con eosinofilia.
— Microscopia y cultivo de heces seriados: frotis fecales teñidos con tinción de tricómico o hematoxilina. Examen directo de heces fecales en fresco.
— La detección de eritrocitos en el interior del parásito es el hallazgo patognomónico de la enfermedad, pues se trata de un trofozoito hematófago.
— Detección de antígenos parasitarios.
— Rectosigmoidoscopia: se observan puntos blanquecinos o amarillentos a lo largo del sigmoides inferior, además de úlceras redondeadas, ovaladas o serpiginosas con bordes rasgados y base sucia gris amarillenta. A medida que la

enfermedad progresa, aparecen el edema, la hemorragia y la pérdida de la mucosa normal.
- Colonoscopia con toma de biopsia para identificar el trofozoito.
- Colon por enema: se observa defecto de lleno ulcerativo, infiltrativo y tumefacto. La mucosa del intestino grueso tiene aspecto apolillado, hay hipermotilidad del colon con marcada irritabilidad y espasmo, con un tiempo de evacuación acelerado. Se aprecian alteraciones del tono y aumento de la segmentación intestinal. Este examen es muy útil en los casos que se sospeche ameboma.
- Pruebas serológicas para demostrar la presencia de anticuerpos antiamebianos en suero, saliva y heces.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés): es útil para realizar el diagnóstico diferencial entre **Entamoeba histolytica** y Entamoeba dispar, por su contenido en ADN.
- Ecografía abdominal: se indica sobre todo ante la sospecha de un absceso amebiano.
- Tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear: para las localizaciones extraintestinales.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial se tendrán en cuenta los problemas de salud referidos a continuación:
- Shigelosis.
- Tuberculosis intestinal.
- Colitis ulcerativa inmunológica.
- Salmonelosis.
- Colitis isquémica.
- Colitis seudomembranosa.
- Diverticulosis.
- Apendicitis no amebiana.

Complicaciones

Entre las complicaciones de la colitis amebiana se pueden citar las siguientes:
- Peritonitis por perforación intestinal: aparece en el 25 % de los casos, con elevada mortalidad como complicación de la colitis fulminante o del absceso hepático amebiano.
- Ameboma: se presenta en el 1,5 % de los casos con diagnóstico de amebiasis, son masas seudotumorales presentes en el ciego y el colon ascendente, como resultado de la formación del tejido de granulación.
- Apendicitis amebiana.
- Megacolon tóxico: aparecen diarreas sanguinolentas y profusas, dolor abdominal profuso, fiebre, con reacción peritoneal y leucocitosis.
- Absceso hepático amebiano: se origina por diseminación hematógena. Se caracteriza por fiebre, dolor en el hipocondrio derecho o punta de costado derecho. Son poco frecuentes la diarrea y la ictericia. Se observa leucocitosis, aumento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina.
- Encefalitis: se caracteriza por cefalea, meningismo, letargia, convulsiones, náuseas, vómitos y febrícula.
- Queratitis: asociada a pequeños traumas y ulceraciones del epitelio corneal, es un efecto secundario del uso de lentes y soluciones contaminadas que producen inflamación corneal dolorosa, fotofobia, lagrimeo y visión borrosa.

Tratamiento

El tratamiento de la colitis amebiana comprende las medidas preventivas y la farmacoterapia.

Medidas preventivas

Se consideran como medidas preventivas las siguientes:
- Protección de los abastecimientos públicos de agua contra la contaminación fecal.
- Correcta ebullición del agua para beber.
- Lavado adecuado de verduras y otros alimentos, y enjuague con ácidos como el vinagre.
- Eliminación sanitaria de excretas.
- Protección de alimentos contra moscas y otros insectos.
- Correcto lavado de las manos al manipular alimentos y después de la defecación.
- Vigilancia del estado de salud y los hábitos higiénicos de manipuladores de alimentos.

- Uso del condón al practicar el sexo anal.
- Control de viajeros que procedan de zonas endémicas.
- Vacunación con la lectina Gal/GalNAc del parásito, que se encuentra en fase de desarrollo preclínico para la prevención de la amebiasis en lactantes y niños en países en vías de desarrollo.

Farmacoterapia

El tratamiento para los casos asintomáticos puede incluir estos fármacos:

- Yodoquinol (tabletas de 500 mg): dosis de 650 mg, media tableta cada 8 h por 20 días.
- Paromomicina (tabletas de 500 mg): dosis de 1500 mg, 1 tableta cada 8 h por 7 días.
- Furoato de diloxanida (furamide, tabletas de 500 mg): dosis de 1500 mg, 1 tableta cada 8 h por 10 días, como terapia alternativa.

El tratamiento para la forma diarreica ligera es el siguiente:

- Metronidazol (tabletas de 250 mg): dosis de 750 mg, 1 tableta cada 8 h por 7-10 días.
- Furoato de diloxanida (tabletas de 500 mg): dosis de 1500 mg, 1 tableta cada 8 h por 10 días.
- Tinidazol (tabletas de 500 mg): dosis de 2 g diarios por 5 días.

Para tratar la disentería amebiana se indica lo siguiente:

- Metronidazol (tabletas de 250 mg): dosis de 750 mg, 1 tableta cada 8 h por 10 días.
- Tinidazol (tabletas de 500 mg): dosis única diaria de 2 g, por 5 días.
- Secnidazol (tabletas de 500 mg): dosis única de 2 g.
- Ornidazol (tabletas de 500 mg): dosis de 1000 mg, 1 tableta cada 12 h por 5-10 días.

Para tratar la forma fulminante se emplean los siguientes fármacos:

- Metronidazol (tabletas de 500 mg): 15 mg/kg por vía intravenosa, como dosis inicial. Se debe continuar con 7,5 mg/kg cada 6 h, por vía intravenosa durante 5 días.
- Dihidroemetina: dosis de 1-1,5 mg/kg/día, durante 5-10 días.

En la tabla 64.1 se resume el tratamiento de la **Entamoeba histolytica** con diferentes fármacos.

Tabla 64.1. Tratamiento de la Entamoeba histolytica con diferentes fármacos

Patógeno	Fármaco	Dosis	Intervalo	Vía	Duración
Entamoeba histolytica (portador asintomático)	Paromomicina	25-35 mg/kg/día	8 h	Oral	7-10 dias
	Yodoquinol	30-40 mg/kg/día	8 h	Oral	20 días
Entamoeba histolytica (colitis amebiana)	Metronidazol	30-50 mg/kg/día	8 h	Oral	10 días
	Tinidazol	50-60 mg/kg/día	24 h	Oral	3 días
	Paromomicina	25-35 mg/kg/día	8 h	Oral	10 días
	Yodoquinol	30-40 mg/kg/día	8 h	Oral	20 días
	Secnidazol	2 g	Única	Oral	1 días
	Ornidazol	1000 mg	12 h	Oral	5-10 días

Continuación Tabla 3.3

Patógeno	Fármaco	Dosis	Intervalo	Vía	Duración
Entamoeba histolytica (absceso hepático)	Metronidazol	30-50 mg/kg/día	8 h	Oral	10 días
	Tinidazol	25-30 mg/kg/día	8 h	Intravenosa	10 días
	Yodoquinol	30-40 mg/kg/día	8 h	Oral	20 días
	Paromomicina	25-35 mg/kg/día	8 h	Oral	10 días

Bibliografía

Alvarado, M., Arana, L., Álvarez, J., De la Peña, J., Mena, V., Ortiz, M., et al. (2019). Eficacia del tinidazol en la profilaxis terapéutica de la colitis amebiana en pacientes con leucemia aguda de novo que reciben quimioterapia intensiva. Gaceta Médica de México, 155(1), S32-S37. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87354

Burgess, S. L., Buonomo, E., Carey, M., Cowardin, C., Naylor, C., Noor, Z., et al. (2014). Bone marrow dendritic cells from mice with an altered microbiota provide Interleukin 17A-Dependent Protection against. mBio, 5(6) e01817-14. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222101/

Enciclopedia Médica ADAN. (2019). Amebiasis. Recuperado de: https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000298.htm

España. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. (2015). Entamoeba histolytica. DataBio. Recuperado de: https://www.insst.es/documents/94886/354041/Entamoeba+histolytica+2016.pdf/2eb89214-8e9b-4ccd-b392-a8eb95eb0940?version=1.0&t=1531402301972

González López, M. E. (2012). Colitis amebiana. En Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. La Habana: Ciencias Médicas, p.311. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_30.pdf

Horiki, N., Furukawa, K., Kitade, T., Sakuno, T., Katsuraharа, M., Harada, T., et al. (2015). Endoscopic findings and lesion distribution in amebic colitis. J Infect Chemother, 21(6), S1341-321X(15)00040-9. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25787830/.

Jeelani, G., Sato, D., Soga, T., Watanabe, H., Nozaki, T. (2014). Mass spectrometric analysis of L-cysteine metabolism: physiological role and fate of L-cysteine in the enteric protozoan parasite. MBio, 5(6), e01995. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222106/

López Vélez Pérez, R. (2020). Amebiasis. Infecciones causadas por amebas de vida libre. In: Farreras-Rozman (Ed.) Medicina Interna.19 ed. Barcelona: GEA Consultoría Editorial, SL.

Oliveira, F. M., Neumann, E., Gomes, M.A., Caliari, M.V. (2015) Entamoeba dispar: Could it be pathogenic. Trop Parasitol, 5(1), 9-14. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/25709947/ DOI: 10.4103/2229-5070.149887

Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (2014). Identifican los diez principales parásitos transmitidos por los alimentos. Recuperado de: http://www.fao.org/news/story/es/item/237578/icode/

Organización Mundial de la Salud. (OMS). (2017). Enfermedades diarreicas. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diarrhoeal-disease

Pak, B. J., Vásquez Camargo, F., Kalinichenko, E., Chiodini, P. L., Nutman, T. B., Tanowitz, H. B., et al. (2014). Development of a rapid serological assay for the diagnosis of strongyloidiasis using a novel diffraction-ba- sed biosensor technology. PLOS Neglected Tropical Diseases 8(8), e3002. Recuperado de: https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003002 DOI: 10.1371/journal.pntd.0003002

Parija, S. C., Mandal, J., Ponnambath, D. K. (2014). Laboratory methods of identification of Entamoeba

histolytica and its differentiation from look-alike Entamoeba spp. Trop Parasitol, 4(2), 90-5. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166809/ DOI: 10.4103/2229- 5070.138535

Villegas Betanzo, P., Martínez Jiménez, M. A., Guevara Torres, L., Quintero Meza, K., Sánchez Aguilar, M., Arriaga Ca-ballero, J. E. (2015). Ameboma: possible therapeutic decisions in an amebiasis-endemic region. Gastroenterol Hepatol, 38(1), 7-11. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021057051400209X

Voldřich, M., Novotný, P., Tyll, T., Rudiš, J., Belšan, T., Hedlová, D., **et al.** (2014). The current view of the diaghttps://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021057051400209Xof the authors own case reports. Epidemiologie Mikrobiologie Imunologie, 63(3), 226-31. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412488/ DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.02.021

Yıldırım, D., Hasbek, M., Nur, N. (2014). Turkiye Parazitol Derg Analysis of intestinal ameobiasis in patients with diarrhea by adhesin antigen test and direct microscopy. Turkiye Parazitol Derg, 38(3), 155-8. Recuperado de: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_22990/TPD-38-155-En.pdf

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 65

Fiebre reumática

Guelmis López Domínguez / Kassin Pérez Peña

La fiebre reumática es una afección caracterizada por un proceso inflamatorio no supurativo y recurrente, ocasionado por la respuesta del sistema inmunitario de algunos individuos suceptibles a los antígenos de la bacteria estreptococo β-hemolítico del grupo A, a partir de las 2-3 semanas de provocar una faringoamigdalitis aguda. Afecta al corazón, las articulaciones, los vasos sanguíneos y el tejido celular subcutáneo.

Epidemiología

La fiebre reumática afecta sobre todo a los niños, en el intervalo de edades entre los 5 y los 14 años. Aunque esta enfermedad ocurre en todo el mundo, su epidemiologia varía grandemente. En la actualidad, la incidencia anual varía desde <0,5/100 000, en los países desarrollados, hasta >100/100 000, en los países en desarrollo.

La tasa de incidencia media de fiebre reumática en el primer ataque es de 5 a 51 por 100 000 habitantes. La tasa de incidencia media es más baja en los países de América y Europa Occidental (<10/100 000) y relativamente alta en Europa Oriental, Asia y el Medio Oriente (>10/100 000).

De manera global, se ha estimado que alrededor de 500 000 nuevos casos de fiebre reumática ocurren cada año y unas 230 000 personas mueren por esta enfermedad. La secuela a largo plazo de la fiebre reumática aguda es la enfermedad cardiaca reumática, la causa más común de fallo cardiaco en las poblaciones pobres.

Causas y manifestaciones

Todos los estudios coinciden en la relación entre la faringitis estreptocócica y la fiebre reumática aguda. La infección debe ser faríngea para que se inicie el proceso reumático. Las infecciones cutáneas (impétigo) estreptocócicas no van seguidas de fiebre reumática aguda. No todas las cepas de estreptococo del grupo A causan la enfermedad. Aunque los estreptococos C y G pueden producir faringoamigdalitis y provocar una respuesta inmunitaria, tampoco desencadenan la fiebre reumática aguda. Las cepas causantes presentan una cápsula mucoide rica en ácido hialurónico.

La patogenia de la enfermedad no está suficientemente aclarada, aunque sin duda tiene una base inmunológica. Las lesiones se producen en individuos susceptibles de padecer infecciones estreptocócicas y de presentar una respuesta inadecuada a la infección, que se manifiesta por una mayor afinidad del epitelio faríngeo para fijar el germen, depresión de la respuesta defensiva y sensibilidad de los tejidos a la acción de sus productos extracelulares. Estos provocan una reacción inflamatoria en determinados órganos (nódulos de Aschoff).

Todo ello deja libres a diferentes antígenos llamados criptoantígenos, que pudieran poner en marcha una reacción de autoinmunidad. Se han comprobado similitudes entre los antígenos del estreptococo y el músculo cardiaco humano, así como una reacción cruzada entre una glucoproteína de las válvulas cardiacas y un polisacárido del germen, y

la presencia en el suero de los niños reumáticos de anticuerpos contra esta proteína. También se han encontrado anticuerpos antineurona en pacientes afectados de corea. Estos hechos no explican toda la sintomatología de la fiebre reumática aguda.

En resumen, se admite que tras una infección faríngea estreptocócica se liberan componentes del germen con parecido con los tejidos humanos y se inicia el proceso autoinmune con la afectación del corazón, el sistema nervioso y las articulaciones. Actualmente, en esta enfermedad se conoce el agente etiológico y su mecanismo patogenético, pero no es posible identificar a los sujetos predispuestos.

La inflamación que ocurre en la fiebre reumática aguda es el resultado de una vasculitis difusa que afecta los vasos más pequeños y se caracteriza por la proliferación de células endoteliales. La inflamación del colágeno se observa en la artritis, la valvulitis y la pericarditis. La sinovitis de la fiebre reumática aguda se caracteriza por un infiltrado de células mononucleares con degeneración fibrinoide, que no afecta el cartílago.

En la corea de Sydenham se afectan los ganglios basales, donde se ha visto infiltración celular y pérdida neuronal. Los cuerpos de Aschoff son lesiones características de la carditis en los pacientes con fiebre reumática aguda.

Diagnóstico y cuadro clínico

La fiebre reumática aguda constituye una reacción autoinmune inflamatoria sistémica que aparece de 2 a 4 semanas después de una faringoamigdalitis por estreptococos del grupo A, con manifestaciones mayores, incluyendo carditis (50-78 %), artritis (35-88 %), eritema marginado (<6 %) y nódulos subcutáneos (<1-13 %).

En adición, del 2 al 19 % de los pacientes presentan la corea de Sydenham, una condición neurológica caracterizada por movimientos involuntarios y cambios en el comportamiento. Entre sus manifestaciones menores se incluyen la prolongación del intervalo PR, manifestaciones articulares menos graves, fiebre y marcadores inflamatorios elevados.

La carditis de la fiebre reumática aguda es una pancarditis, con la valvulitis como su presentación más común. Varía ampliamente en gravedad, desde una afectación subclínica leve hasta una carditis grave con insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte. La mayoría de los casos involucra a la válvula mitral. La valvulopatía aórtica aislada se presenta en solo el 2 % de los pacientes y la valvulitis del lado derecho se observa solo en combinación con la del lado izquierdo.

La artritis de la fiebre reumática aguda se caracteriza por ser una poliartritis migratoria dolorosa que afecta las grandes articulaciones. La artritis mejora con la terapia antiinflamatoria. Un historial de automedicación antes de la presentación puede enmascarar el reconocimiento.

Las evidencias obtenidas en Australia, la India y el Pacífico han resaltado la importancia de la monoartritis y la poliartralgia en la presentación de la fiebre reumática aguda. Los criterios diagnósticos más recientes tienen ahora en cuenta dichas presentaciones.

La corea de Sydenham ocurre 1-8 meses después de una infección con estreptococos del grupo A. Los movimientos coreiformes son no rítmicos, involuntarios, frecuentemente asimétricos y desaparecen con el sueño. Pueden observarse debilidad muscular concurrente y alteraciones emocionales (llanto, inquietud, síntomas obsesivo-compulsivos, psicosis).

Dado que no existe una prueba definitiva, el diagnóstico de fiebre reumática aguda se basa en la presencia de una combinación de manifestaciones clínicas típicas junto con datos de una infección previa por estreptococos del grupo A y la exclusión de otros diagnósticos. Esta incertidumbre hizo que, en 1944, el doctor T. Duckett Jones estableciera criterios (luego conocidos como los criterios de Jones) para ayudar a establecer el diagnóstico, los cuales fueron modificados en 1992 y en 2015 (tabla 65.1).

Tabla 65.1. Criterios de Jones modificados en el 2015 para el diagnóstico de la fiebre reumática aguda

A. Para todas las poblaciones de pacientes con evidencia de infección previa por *Streptococcus* Grupo A[a]	
Diagnóstico de fiebre reumática aguda inicial: 2 criterios mayores o uno mayor más 2 criterios menores. Diagnóstico de fiebre reumática aguda recurrente: 2 criterios mayores o uno mayor y 2 menores, o 3 criterios menores.	
B. Criterios mayores para:	
Poblaciones de bajo riesgo	**Poblaciones de alto riesgo[b]**
Carditis (clínica y subclínica)	Carditis (clínica y / o subclínica)
Artritis (solo poliartritis)	Artritis (monoartritis o poliartritis o poliartralgia[c])
Corea de Sydenham	Corea de Sydenham
Eritema marginado	Eritema marginado
Nódulos subcutáneos	Nódulos subcutáneos
C. Criterios menores para:	
Poblaciones de bajo riesgo	**Poblaciones de alto riesgo[b]**
• Poliartralgia	• Monoartralgia
• Fiebre (≥38,5 °C)	• Fiebre (≥38 °C)
• VSG ≥60 mm en la primera hora y PCR ≥3,0 mg/dL	• VSG ≥60 mm en la primera hora y PCR ≥3,0 mg/dL
• Intervalo PR prolongado[d]	• Intervalo PR prolongado[d]

Leyenda: VSG: velocidad de sedimentación globular.

[a] Antiestreptolisina O u otro anticuerpo estreptocócico elevado o en aumento, o un cultivo faríngeo positivo o una prueba rápida de antígeno o ácido nucleico para la infección por estreptococos del grupo A.

[b] Los grupos de alto riesgo viven en comunidades con altas tasas de fiebre reumática aguda (incidencia >30/100 000 por año en la edad de 5-14 años) o cardiopatía reumática (prevalencia para todas las edades >2/1000).

[c] Debe considerarse solo cuando es reactiva, se descartan causas infecciosas y autoinmunes.

[d] Si la carditis está presente como una manifestación mayor, un intervalo PR prolongado no puede considerarse una manifestación menor adicional.

El diagnóstico diferencial de artritis, carditis y corea se expone en la tabla 65.2.

Tabla 65.2. Diagnóstico diferencial de artritis, carditis y corea

Artritis	Carditis	Corea
Artritis séptica (incluyendo gonocócica)	Regurgitación mitral fisiológica	Intoxicación por drogas
Enfermedades del tejido conectivo y otras enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil	Prolapso de la válvula mitral	Enfermedad de Wilson
Artritis viral	Fibroelastoma	Parálisis cerebral discinética forma coreoatetósica
Artritis reactiva	Valvulopatía mitral congénita	Encefalitis

Tabla 65.2. (cont.)

Artritis	Carditis	Corea
Enfermedad de Lyme	Valvulopatía aórtica congénita	Corea familiar (incluyendo la enfermedad de Huntington)
Anemia de células falciformes	Endocarditis infecciosa	Tumor intracraneal
Endocarditis infecciosa	Miocardiopatías	Enfermedad de Lyme
Leucemias o linfomas	Miocarditis, viral o idiopática	Trastornos hormonales
Gota y pseudogota	Enfermedad de Kawasaki	Trastornos metabólicos
Artritis reactiva posestreptocócica	-	Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos
Púrpura de Henoch-Schonlein	-	Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémica
-	-	Sarcoidosis
-	-	Hipertiroidismo

Estudios complementarios

Los estudios recomendados en casos de posible fiebre reumática aguda se citan a continuación:

- Recuento leucocítico.
- Velocidad de eritrosedimentación.
- Proteína C reactiva.
- Hemocultivos si hay fiebre.
- Electrocardiograma (se repite en dos semanas y dos meses si hay prolongación del intervalo PR u otra anomalía en el ritmo).
- Radiografía torácica si hay datos clínicos o ecocardiográficos de carditis.
- Ecocardiograma (considérese repetir después de un mes si es negativo).
- Frotis faríngeo (de preferencia antes de administrar antimicrobiano), cultivo para estreptococo del grupo A.
- Estudio serológico antiestreptocócico: tanto concentraciones de antiestreptolisina como de anti-DNasa B, si están disponibles (se repiten a los 10 y hasta los 14 días más tarde si la primera prueba no confirma el diagnóstico).

Tratamiento

El tratamiento consiste y se fundamenta en tres niveles de prevención:

- Prevención primaria: prevención de los ataques iniciales de fiebre reumática aguda. Dependen del correcto diagnóstico y tratamiento de las infecciones faringoamigdalares.
- Prevención secundaria: prevención de las recaídas tras un primer ataque de fiebre reumática aguda. Se precisa un programa continuado de profilaxis.
- Prevención terciaria: profilaxis de la endocarditis infecciosa en pacientes con secuela de cardiopatía reumática.

Prevención primaria

En la prevención primaria se incluye el tratamiento de la faringitis por estreptococo del grupo A (tabla 65.3).

Prevención secundaria

Como parte de la prevención secundaria se realiza la profilaxis secundaria de la fiebre reumática (tabla 65.4), cuya duración se esclarece en la tabla 65.5.

Tabla 65.3. Tratamiento de la faringitis en adultos, niños y adolescentes por estreptococo del grupo A

Adultos	Niños y adolescentes
Penicilina oral V (fenoximetil penicilina)	
500 mg, de dos a tres veces al día durante 10 días	≤27 kg: 250 mg, de dos a tres veces al día durante 10 días >27 kg: 500 mg, de dos a tres veces al día durante 10 días
Amoxicilina	
500 mg, dos veces al día por 10 días	50 mg/kg por día vía oral (máximo 1000 mg por día) por 10 días. Puede ser administrada una vez al día, en 2 o 3 dosis
Penicilina G benzatínica (intramuscular, dosis única)	
1,2 millones de unidades	≤27 kg: 600 000 unidades >27 kg: 1 200 000 unidades
Cefalexina*	
500 mg, dos veces al día durante 10 días	25 a 50 mg/kg diarios, por vía oral, en dos dosis iguales (máximo 1000 mg por día) durante 10 días
Pacientes con severa hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos	
Azitromicina	
500 mg por vía oral el primer día, seguidos de 250 mg vía oral del segundo al quinto día	12 mg/kg/dosis (máximo 500 mg/dosis) vía oral el primer día, seguidos de 6 mg/kg/dosis (máximo 250 mg/dosis) oral del segundo al quinto día
Claritromicina	
250 mg por vía oral, dos veces al día durante 10 días	7,5 mg/kg/dosis (máximo 250 mg/dosis) por vía oral, dos veces al día durante 10 días
Clindamicina	
300 mg por vía oral, tres veces al día durante 10 días	≤70 kg: 7 mg/kg/dosis (máximo 300 mg/dosis) por vía oral, tres veces al día durante 10 días >70 kg: 300 mg por vía oral, tres veces al día durante 10 días

*Se pueden utilizar otras cefalosporinas como cefadroxilo, cefaclor, cefuroxima, cefdinir, cefpodoxima, cefixima y ceftibuten.

Tabla 65.4. Profilaxis secundaria de la fiebre reumática

Medicamentos	Régimen continuo	
	Adultos y niños >27 kg	Niños ≤27 kg
Penicilina G benzatínica (vía intramuscular)	1 200 000 unidades cada cuatro semanas	600 000 unidades cada 4 semanas
Penicilina (vía oral)	250 mg, dos veces al día	250 mg, 2 veces al día
Sulfadiazina (vía oral)	1000 mg, una vez al día	500 mg, 1 vez al día
Alergia a antimicrobianos como penicilina y sulfonamidas		
Azitromicina	250 mg, una vez al día	5 mg/kg, 1 vez al día (hasta 250 mg)

Tabla 65.5. Duración de la profilaxis secundaria de la fiebre reumática

Categoría	Duración después del último ataque
Fiebre reumática con carditis y enfermedad cardiaca residual (enfermedad valvular persistente)	Desde los 10 años y hasta los 40 años de edad, a veces requiere profilaxis de por vida
Fiebre reumática con carditis sin enfermedad cardiaca residual (no enfermedad valvular)	Desde los 10 años y hasta los 21 años de edad
Fiebre reumática sin carditis	Desde los cinco años y hasta los 21 años de edad

Prevención terciaria

Solo se recomienda la prevención terciaria para pacientes con condiciones cardiacas de mayor riesgo de endocarditis infecciosa (pacientes con cualquier tipo de válvula protésica, con un episodio previo de endocarditis infecciosa y con cardiopatía congénita) que vayan a someterse a un procedimiento dental de alto riesgo, como la manipulación de la región gingival o periapical del diente y la perforación de la mucosa oral. En estos casos, la profilaxis recomendada se indica como aparece en la tabla 65.6.

Tratamiento de las manifestaciones clínicas

El tratamiento de las manifestaciones clínicas de la fiebre reumática se cita en la tabla 65.7.

Tabla 65.6. Profilaxis recomendada en la prevención terciaria

Situación	Antibiótico	Dosis única 30-60 min antes del procedimiento	
		Adultos	Niños
Sin alergia a penicilina o ampicilina	Amoxicilina o ampicilina	2 g por vía oral o intravenosa	50 mg/kg de peso, por vía oral o intravenosa
Alergia a penicilina o ampicilina	Clindamicina	600 mg por vía oral o intravenosa	20 mg/kg de peso, por vía oral o intravenosa

Tabla 65.7. Tratamiento de las manifestaciones clínicas de la fiebre reumática

Manifestación clínica	Medicamentos	Dosis
Artritis	Ácido acetilsalicílico	100 mg/kg diarios por 2-3 semanas. Una vez que los síntomas mejoran, debe reducirse la dosis a 60-70 mg/kg/d.
	Ibuprofeno	30-40 mg/kg/d
	Ketoprofeno	1,5 mg/kg/d
	Naproxeno	Se usa en caso de sensibilidad a la aspirina (10-20 mg/kg/d divididos en dos dosis diarias)
Carditis leve	Ácido acetilsalicílico	La misma dosis que se usa en la artritis
Carditis moderada a severa	Prednisona oral	2 mg/kg/d, máximo 80 mg/d. Después de 2-4 semanas, la dosis debe reducirse de 2,5 a 5 mg cada tres días.
	Ácido acetilsalicílico	50-75mg/kg/d por 12 semanas
Corea	Se administra diazepam o fenobarbital; si el paciente no mejora, haloperidol (0,25-0,5 mg/kg/d) o ácido valproico (15 mg/kg/d) por 12 semanas o 2-4 semanas después de la mejoría clínica.	

Pronóstico. La mortalidad en la fiebre reumática se asocia fundamentalmente con la afectación cardiaca y el grado de lesión valvular, aunque el desarrollo de la cirugía cardiaca ha mejorado el pronóstico de esta complicación. La mortalidad es poco frecuente y se asocia, de manera especial, con cuadros clínicos de pancarditis en la fase aguda. La artritis, la corea de Sydenham y el eritema marginado son autolimitados y se resuelven sin dejar secuelas.

Bibliografía

Alqanatish, J., Alfadhel, A., Albelali, A., Alqahtani, D. (2019). Acute rheumatic fever diagnosis and management: Review of the global implications of the new revised diagnostic criteria with a focus on Saudi Arabia. J Saudi Heart Association, 31(3), 273–281. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734099/ DOI: 10.1016/j.jsha.2019.07.002

Bhardwaj, R., Sood, A. (2015). Clinical profile of acute rheumatic fever patients in a tertiary care institute in present era. J Assoc Physicians India, 63(4), 22–4. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26591165/

Bono-Neri, F. (2016). Acute Rheumatic Fever: Global Persistence of a Preventable Disease. J Pediatr Health Care, 31(3), 275-284. Recuperado de: https://sci-hub.se/10.1016/j.pedhc.2016.09.001

Caldas, A. M., Terreri, M.T., Moises, V.A., Silva, C.M., Len, C.A., Carvalho, A.C., et al. (2008). What is the true frequency of carditis in acute rheumatic fever? A prospective clinical and Doppler blind study of 56 children with up to 60 months of follow-up evaluation. Pediatr Cardiol, 29(6), 1048-53. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18825449/

Carapetis, J. R., Currie, B. J. (2001). Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child, 85(3), 223-7. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1718903/ doi: 10.1136/adc.85.3.223

Carapetis, J. R., Kilburn, C. J., Macdonald, K. T., Walker, A. R., Currie, B. J. (1997). Ten-year follow up of a cohort with rheumatic heart disease (RHD). Aust N Z J Med, 27(6), 691-7. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9483238/ DOI: 10.1111/j.1445-5994

Edwards, W. D., Peterson, K., Edwards, J. E. (1978). Active valvulitis associated with chronic rheumatic valvular disease and active myocarditis. Circulation, 57(1), 181-185. Recuperado de: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.57.1.181

Gewitz, M. H., Baltimore, R. C., Tany, Ll. Y., Sable, C. A., Shulman, S. T., Carapetis, J., **et al.** (2015). Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 131(20). 1806–18. Recuperado de: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000205

Grassi, A., Fesslovà, V., Carnelli, V., Boati, E., Dell'era, L., Salice, P., **et al.** (2009). Clinical characteristics and cardiac outcome of acute rheumatic fever Italy in the last 15 years. Clin Exp Rheumatol, 27(2),366–72. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19473584/

Gregorowski, C., Lochner, C., Martin, L., Simmons, C., Kidd, M., Walker, K., **et al.** (2016). Neuropsychological manifestations in children with Sydenham's chorea after adjunct intravenous immunoglobulin and standard treatment. Metab Brain Dis, 31(1), 205–12. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s11011-015-9681-1.

Karthikeyan, G., Guilherme, L. (2018). Acute rheumatic fever. Lancet, 392(10142), 161. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30025809/ Doi: 10.1016/S0140-6736(18)30999-1.

Leal M, Passos L, Guarçoni F, Aguiar J, Silva R, Paula T., et al. (2019). Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 52, e20180041. Recuperado de: https://doi.org/10.1590/0037-8682-0041-2019

Meira, Z. M., Goulart, E. M., Colosimo, E. A., Mota, C. C. (2005). Long term follow up of rheumatic fever and predictors of severe rheumatic valvar disease in Brazilian children and adolescents. Heart (British Cardiac Society), 91(8), 1019–22. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1769032/ https://doi.org/10.1136/hrt.2004.042762

Miranda Hidalgo, R. M. (2020) Profilaxis antibiotica de endocarditis infecciosa. Recuperado en: https://www.saludcastillayleon.es

Noonan, S., Zurynski, Y. A., Currie, B. J., McDonald, M., Wheaton, G., Nissen, M., **et al.** (2013). A national prospective surveillance study of acute rheumatic fever in Australian children. Pediatr Infect Dis J ,32(1): e26-32 Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22926211/. DOI: 10.1097/INF.0b013e31826faeb3.

Parks, T., Kado, J., Colquhoun, S., Carapetis, J., Steer, A. (2009). Underdiagnosis of acute rheumatic fever in primary care settings in a developing country. Trop Med Int Health, 14(11), 1407–13. Recuperado de: https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02385.x

Remenyi, B., ElGuindy, A., Smith, S. C., Yacoub, M., Holmes, D. R., Jr (2016). Valvular aspects of rheumatic heart disease. Lancet (London, England), 387(10025), 1335–46. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00547-X

Sacks, L., Feinstein, A.R., Taranta, A. (1962). A controlled psychologic study of Sydenham's chorea. J. Pediatr, 61, 714–22. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/s0022-3476(62)80343-6

Sanyal, S. K., Thapar, M. K., Ahmed, S. H., Hooja, V., Tewari, P. (1974). The initial attack of acute rheumatic fever during childhood in North India; a prospective study of the clinical profile. Circulation, 49(1), 7–12. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/01.cir.49.1.7

Seckeler, M. D., Hoke, T. R. (2011). The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. Clin Epidemiol, 3, 67– 84. Recuperado de: https://doi.org/10.2147/CLEP.S12977

Tibazarwa, K. B., Volmink, J. A., Mayosi, B. M. (2008). Incidence of acute Rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. Heart (British Cardiac Society), 94(12), 1534–1540. Recuperado de: https://doi.org/10.1136/hrt.2007.141309

Tubridy-Clark, M., Carapetis, J. R. (2007). Subclinical carditis in rheumatic fever: a systematic review. Inter J Cardiol, 119(1), 54-8. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.07.046

Veasy L. G. (1994). Myocardial dysfunction in active rheumatic carditis. Journal of the American College of Cardiology, 24(2), 581–582. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90324-7

Walker, K. G., Wilmshurst, J. M. (2010). An update on the treatment of Sydenham's chorea: the evidence for established and evolving interventions. Ther Adv

Neurol Disord, 3(5), 301–309. Recuperado de: https://doi.org/10.1177/1756285610382063

Woldu, B., Bloomfield, G. S. (2016). Rheumatic Heart Disease in the Twenty-First Century. Current Cardiol Rep, 18(10), 96. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s11886-016-0773-2

Zühlke, L. J., Beaton, A., Engel, M. E., **et al.** (2017). Group A Streptococcus, Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: Epidemiology and Clinical Considerations. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 19(2). Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346434/

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 66

Fiebre tifoidea

Braulio López Báez / Emilio Mario Martínez Almeida / Aymara Curiel Gutiérrez

La fiebre tifoidea deriva su nombre del latín tiphus, que significa oscurecimiento de los sentidos o mente turbia y es causada por el bacilo gramnegativo Salmonella typhi. El nombre del género Salmonella fue establecido por el patólogo veterinario estadounidense Daniel Elmer Salmon, a pesar de que una variedad de científicos que le precedieron contribuyeron a su aislamiento.

A lo largo de la historia, la fiebre tifoidea representó un reto diagnóstico. Las primeras descripciones de la enfermedad la ubicaron con diferentes diagnósticos: "fiebre maligna nerviosa, fiebre mucosa, fiebre biliosa, fiebre adinámica", entre otras, siendo confundida de modo frecuente con el tifus exantemático (1812). La mortalidad de la infección permanece relativamente constante desde 1990.

La fiebre tifoidea o fiebre entérica es una enfermedad infecciosa de origen entérico, ocasionada por Salmonella typhi (bacilo de Eberth) o Salmonella paratyphi A, B o C. Su reservorio es el hombre, y el mecanismo de contagio es fecal-oral, a través del agua y de alimentos contaminados con las deyecciones.

Epidemiología

Entre 16 y 33 millones de casos estimados en el mundo causan alrededor de 500 000-600 000 muertes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica la enfermedad como un problema importante de salud pública. Su incidencia resulta mayor en personas de edades comprendidas entre los 5 y 19 años. La enfermedad está casi ausente en los países desarrollados, pero aún se halla con frecuencia en los países en desarrollo.

Su prevalencia es frecuente en el suroeste y el centro de Asia, en algunos países de América del Sur y de la región de África subsahariana.

Casi se ha erradicado la fiebre tifoidea en países desarrollados, donde predomina en los viajeros procedentes de países subdesarrollados, con recursos económicos insuficientes para garantizar las condiciones higiénicas en el tratamiento de las aguas de abasto y de desecho, así como para realizar buenas técnicas de manejo de los alimentos. En algunos lugares existen muchas dificultades para el acceso a agua potable y malos sistemas de salud y educacional, que inciden en el número de casos.

En Cuba, la incidencia de la fiebre tifoidea en el año 2009 fue de tres enfermos sin fallecidos, y no se reportan nuevos casos hasta la actualidad.

Fisiopatología

El parásito ingresa por la vía digestiva, llega al intestino y pasa finalmente a la sangre, causa una fase de bacteriemia durante la primera semana de la enfermedad, debido a la falta de cytidine mono-phosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase (CMAH), una enzima de la que carecen los humanos. Sin esta, la toxina desplegada por la bacteria es mucho más capaz de unirse y entrar en las células, para así enfermar a las personas.

Dicha toxina se localiza después en diversos órganos, en los cuales provoca fenómenos inflamatorios y necróticos debido a la liberación de endotoxinas. Por último, se elimina al exterior mediante las heces fecales.

Alrededor del 3 % de los pacientes no tratados siguen eliminando microorganismos con las heces

durante más de un año, y son conocidos como portadores intestinales crónicos. Algunos portadores no presentan antecedentes de enfermedad clínica y, al parecer, sufren una infección asintomática. La uropatía obstructiva relacionada con esquistosomiasis puede predisponer a que ciertos pacientes con fiebre tifoidea se conviertan en portadores urinarios.

Causas

Los serotipos A, B y C de la Salmonella typhi o Salmonella paratyphi son bacilos aerobios habituales, anaerobios facultativos, gramnegativos no formadores de esporas, móviles, de la familia Enterobacteriaceae, que crece con facilidad en los medios de cultivo ordinarios. Ese tipo de bacilo posee todas las características bioquímicas del género Salmonella: un antígeno flagelar (H), un antígeno somático (O), lipopolisacáridos (LPS) de la pared celular y un antígeno polisacárido de virulencia (Vi) en la cápsula celular; estos dos últimos tienen una constitución glucolípida.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico depende del cuadro clínico y de los resultados de los exámenes complementarios que se le indiquen al paciente. El desarrollo de la enfermedad tras la ingestión de Salmonella depende de que un número suficiente de microorganismos alcancen el intestino delgado, de su virulencia y de múltiples factores del huésped.

En general, para la mayoría de las serovariedades resulta necesaria la ingestión de un número determinado de bacterias presentes en los alimentos y que ocasionan la enfermedad sintomática en humanos.

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre prolongada, bacteriemia sin extensión endotelial o endocárdica, activación retículo-endotelial, afectación de ganglios mesentéricos, intestino, hígado y bazo, extensión metastásica con depósitos multiorgánicos de inmunocomplejos.

Los periodos del cuadro clínico se describen a continuación:

- Periodo de incubación: por lo general, dura de 3 a 21 días (promedio de 10-12 días), de acuerdo con el inóculo ingerido.
- Periodo de invasión activa: ocurre en una o dos semanas después de la ingestión, con febrícula seguida de fiebre alta, malestar general, anorexia, mialgias y artralgias, tos, sequedad de boca y cefalea.
- Periodo de estado: aparece de dos a cuatro semanas de la ingesta del parásito, con fiebre alta persistente (38,8-40,5 °C, que puede durar hasta cuatro semanas sin tratamiento) confusión, coriza, tos, disfagia, dolor torácico, anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos, estreñimiento más que diarrea, olor corporal rancio o feculento. Pueden predominar síntomas de bronquitis. Durante la exploración clínica aparece bradicardia con respecto a la temperatura corporal existente, hepatoesplenomegalia y roséola en la cara anterior del tórax, con cultivo positivo de las lesiones en el 60 % de ellas.

Periodo de convalecencia: abarca cuatro o cinco semanas. La mayor complicación son las enfermedades metastásicas tras bacteriemias y recaídas, como osteomielitis, infección de tejidos blandos y colecistitis, que pueden aparecer años después. Las recaídas ocurren en el 3-15 % de los casos y no están influidas por el tratamiento. En la fase precoz aparece la leucopenia, que puede ser precedida por leucocitosis al final y anemia. Es posible la aparición de alteraciones neurológicas en 2-40 % de los pacientes, tales como meningitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis y síndromes neuropsiquiátricos.

Hasta el 10 % de los pacientes sufren recurrencias leves (dos a tres semanas después de la desaparición de la fiebre). La aparición de enfermedad grave (que ocurre en casi el 10-15 % de los pacientes) depende de factores del hospedero (inmunodepresión, tratamiento antiácido, exposición anterior y vacunación).

El portador asintomático elimina la Salmonella en las heces durante un tiempo superior al año, periodo que puede cursar con la enfermedad sintomática y esa única manifestación de la enfermedad. La frecuencia del parásito se registra en el 0,3 % de las fiebres tifoideas sintomáticas. Tras una infección sintomática, este puede permanecer en las heces durante un mes en el 24 % de los pacientes y, dos meses, en el 17 % de las personas afectadas. Se cree que la Salmonella paratyphi causa una enfermedad más leve con síntomas gastrointestinales.

Examen físico

Durante el examen físico se puede apreciar la roséola maculopapulosa leve, de color asalmonado en la piel del tórax y el abdomen (30-50 %) que desaparece en 2-5 días, bradicardia relativa, lengua saburral (51-56 %), hepatoesplenomegalia (3-6 %) y dolor abdominal a la palpación (4-5 %).

La duración de la enfermedad en los casos no tratados es de un mes o más, la tercera semana constituye el momento más crítico, denominado periodo anfibólico; la fiebre, hasta entonces continua, inicia grandes remisiones matutinas; el aumento de las oscilaciones diarias desarrolla las "gráficas térmicas escarpadas", además, puede ocurrir una hemorragia o perforación intestinal en el 5 % de los casos.

Al comenzar la cuarta semana, y en los casos más leves ya en la tercera, la enfermedad llega al periodo final, denominado de defervescencia. La terapéutica actual reduce de tal forma la larga evolución de la fiebre tifoidea, común en el pasado, que hoy en día el periodo febril no suele durar más de 3-5 días. La convalecencia, que sigue a esta fase, dura varias semanas.

Exámenes complementarios

Se indican los exámenes de laboratorio clínico siguientes:

- Hemograma: de la leucocitosis inicial (80 %) es característica la intensa desviación a la izquierda, con la aparición de muchos neutrófilos de núcleo en cayado (hasta 30-40 %). Se instaura la leucopenia típica de la enfermedad o esta puede ser normal (20 %). Hay ausencia de eosinófilos.
- Anemia normocítica normocrómica, velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada, trombocitopenia (de 100 x 10^9-150 x 10^9/L), fosfatasa alcalina, gammagluroniltransferasa (GGT), bilirrubinemia elevadas y transaminasas elevadas.

— Es fundamental el aislamiento del germen, que se puede obtener por:

  - Hemocultivo: método diagnóstico por excelencia, resulta positivo en la mayoría de los pacientes durante las dos primeras semanas de la enfermedad (75-90 %).
  - Coprocultivo: positivo en la segunda o tercera semana, aumenta la certeza del diagnóstico.
  - Urocultivo: positivo durante la tercera semana en el 30-40 % de los pacientes.
  - Medulocultivo: prueba más sensible, resulta positiva en el 90 % de los casos, se indica cuando se requiere de manera crucial un diagnóstico o en casos tratados previamente con antibióticos.
  - Bilicultivo: de utilidad en casos especiales.

- Serología: se fundamenta en la detección de anticuerpos aglutinantes contra los antígenos somáticos tipo inmunoglobulina M (IgM), de más valor a título 1:80 o más en pacientes no vacunados en los meses anteriores, o un incremento del cuádruplo que apoya el diagnóstico de la enfermedad y el flagelar tipo inmunoglobulina G (IgG) de la **Salmonella typhi** en la segunda o la tercera semana, que suele aumentar de manera inespecífica por inmunización o infecciones previas con otras bacterias.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) y sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN): permiten detectar la **Salmonella typhi** en sangre.
- Reación de Widal: demuestra la presencia de anticuerpos aglutinantes (aglutininas) contra los antígenos H (flagelar) u O (somático) de la **Salmonella typhi** en el suero de los pacientes.

En general, el diagnóstico de la fiebre tifoidea toma en cuenta los títulos anti-O≥1:160-200 y H ≥160- 200 en zonas endémicas de la enfermedad. En zonas no endémicas se debe pensar el diagnóstico con títulos más bajos anti-O ≥1:50-100.

La sensibilidad del hemocultivo es del 40 al 80 %, debido al uso de antibióticos. La susceptibilidad del cultivo de medula ósea es del 55-90 %. A partir de la tercera semana, los cultivos de heces pueden ser positivos en pacientes no tratados. La sensibilidad del cultivo sobrepasa el 90 % si se realizan los tres exámenes (heces, sangre y medula ósea).

Reacciones cruzadas reacción de Widal. A continuación, se mencionan los falsos positivos de la referida prueba:

- Bacterianas: salmonelosis no typhi, infecciones por enterobacterias tuberculosis, brucelosis, endocarditis bacteriana, rickettsiosis, Staphylococcus aureus, Burkholderia pseudomallei, tétanos.
- Parasitarias: malaria, amebiasis.
- Virales: dengue, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis viral aguda o crónica.
- Hongos: criptococosis.
- No infecciosas: hepatopatías crónicas, enfermedades autoinmunes (AR, LES) inmunización previa contra Salmonella eelacionadas con la estandarización de la prueba.

El criterio del alta epidemiológica se dará cuando se obtengan tres coprocultivos seriados negativos, en jornadas consecutivas, tres días después de haber suspendido el tratamiento.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe hacer con las enfermedades citadas a continuación:

- Salmonelosis no tifoidea.
- Absceso hepático amebiano.
- Leptospirosis.
- Tuberculosis miliar con meningitis o sin esta.
- Shigelosis.
- Paludismo.
- Hepatitis viral.
- Brucelosis.
- Apendicitis.
- Infección aguda por VIH.
- Formas de septicemia que evolucionan con colecistitis o pielonefritis.
- Linfoma retroperitoneal.

Complicaciones y pronósticos

En la fiebre tifoidea se presentan las complicaciones siguientes:

- Hemorragias o perforación intestinal con peritonitis purulenta.
- Pericondritis por ulceraciones en la epiglotis.
- Pleuresías, bronquitis y neumonías.
- Parotiditis y otitis media.
- Tromboflebitis.
- Espondilitis, periostitis, condritis costales, osteomielitis y artritis.
- Colecistitis aguda.
- Meningitis.
- Nefritis e insuficiencia renal aguda.
- Miocarditis.
- Hepatitis y pancreatitis.
- Orquitis.
- Abscesos pulmonares (poco frecuentes).
- Reacción de Jarisch-Herxheimer.

Pronóstico. La mortalidad por fiebre tifoidea oscila alrededor del 12 % sin antibióticos, con tratamiento precoz, alcanza hasta el 1 %. La mayoría de los fallecimientos ocurren en pacientes desnutridos, lactantes y ancianos. La presencia de estupor, coma y shock refleja la enfermedad grave e indica mal pronóstico. Las implicaciones ocurren sobre todo en pacientes no tratados y con retraso del tratamiento.

Tratamiento

Para la terapéutica aplicada a los casos de fiebre tifoidea se tiene el tratamiento empírico, el tratamiento susceptible, las medidas para cuando que el paciente presente shock o trastorno de la conciencia y la prevención de la enfermedad.

Tratamiento empírico

En el tratamiento empírico se utilizan los medicamentos siguientes:

- Ceftriaxona: 1-2 g/día durante 7-14 días.
- Cefotaxima: 2 g cada 8 h, por vía intravenosa, durante 7-14 días.
- Cefixima: 400 mg cada 12 h, por vía oral, durante 7-14 días.
- Azitromicina: 1 g/día, por vía oral.

Tratamiento susceptible

Para realizar el tratamiento susceptible se puede disponer de los medicamentos siguientes:

- Ciprofloxacina: 500 mg cada 12 h, por vía oral, durante 5-7 días (primera línea) o 400 mg cada 12 h, por vía intravenosa.
- Ofloxacina: 400 mg cada 12 h, por vía oral, durante 2-5 días.
- Amoxicilina: 1 g cada 8 h por vía oral o 2 g cada 6 h, por vía intravenosa, durante 14 días (segunda línea).
- Cloranfenicol: 25 mg/kg cada 8 h, por vía oral o intravenosa, durante 14 y hasta 21 días.
- Trimetoprim-sulfametoxazol (sulfaprim): 160/800 mg cada12 h, por vía oral, durante 14 días.

Si la bacteria es resistente a múltiples antibióticos y al ácido nalidíxico, se emplean estos fármacos:

- Ciprofloxacina: 200 mg cada 12 h, por vía oral, o 500 mg cada 12 h, durante 5-7 días.
- Ceftriaxona: 2-3 g/día, por vía intravenosa, durante 7-14 días.
- Azitromicina: 1 g/día, por vía oral, durante cinco días o 1 g, el primer día, seguido de 500 mg/día, por vía oral, durante seis días.

Tratamiento en casos de shock

En casos de shock o disminución del estado de conciencia, la asociación de dexametasona en dosis de 3 mg/kg al inicio, y después 1 mg/kg cada 6 h, durante ocho días, contribuye a disminuir tanto la mortalidad como las complicaciones del tipo de artritis séptica, la osteomielitis, la meningitis y las aneurismas micóticas.

El estado de portador crónico (1-5 %) se puede tratar durante 4-6 semanas con un antibiótico apropiado por vía oral; por ejemplo, amoxicilina, sulfaprim, ciprofloxacina o norfloxacina, que tienen un 80 % de eficacia. No se descarta la colecistectomía más antibioticoterapia en pacientes con litiasis vesicular.

Tratamiento preventivo

Para prevenir la enfermedad resulta necesario cumplir estas medidas:

- Atender la notificación obligatoria de casos para control de foco y chequeo a convivientes.
- Aplicar medidas higiénico-sanitarias tanto personales como comunitarias, en el tratamiento del agua y los alimentos, la disposición de las excretas, así como el control y tratamiento de los portadores sanos y la vigilancia de las heces de convalecientes mediante cultivos.
- Efectuar la vacunación: ofrece protección parcial entre 1-5 años, según el tipo de vacuna, oral o parenteral, por lo que las personas vacunadas deben tener precauciones dietéticas.

Bibliografía

Arocha Meriño, C., Amaro Cano, M. C. (2015). La epidemia de fiebre tifoidea en Bayamo, 1968: Lecciones Aprendidas. Rev Cubana Hig Epidemiol, 53(1). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032015000100011&lng=es

Begum, B., Haque, M. A., Ahmed, M. S., Islam, M. N., Ahsan, M. M., Khan A. H., et al. (2014). Comparison between azithromycin and cefixime in the treatment of typhoid fever in children. Mymensingh Med J, 23(3), 441-8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178594/

Bravo Pérez, R., Puga Torres, M. S., Barreiro Viera, D., Nodarse Hernández, R. (2002). Presentación de un caso atípico de fiebre tifoidea. Rev Cubana Med Mil, 31(1), 54-57. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v31n1/mil09102.pdf

Claudi, B., Spröte, P., Chirkova, A., Personnic, N., Zankl, J., Schürmann, N., et al. (2014). Phenotypic variation of Salmonella in host tissues delays eradication by antimicrobial chemo-therapy. Cell, 158(4), 722-33. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.045

Date, K. A., Bentsi-Enchill, A. D., Fox, K. K., Abeysinghe, N., Mintz, E. D., Khan M.I., et al. (2014). Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Typhoid Fever surveillance and vaccine use South-East Asia and Western Pacific regions, 2009-2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 63(39), 855-60. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584874/

Dunstan, S.J., Hue, N.T., Han, B. (2014). Variation at HLA-DRB1 is associated with resistance to enteric fever. Nat Genet, 46(12), 1333-6. Recuperado de: https://doi.org/10.1038/ng.3143

Khalid, S., Burhanulhuq, Bhatti A. A. (2014). Non-traumatic spontaneous ileal. J Ayub Med Coll Abbottabad, 26(4), 526-9. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672180/

Odetunde, O. I., Ezenwosu, O. U., Odetunde, O. A., Azubuike J. C. (2014). Typhoid glomerulonephritis and intestinal perforation in a Nigerian child. Niger J Clin Pract, (5), 655-7. doi:10.4103/1119-3077.141442. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25244281/

Khalid, S., Burhanulhuq, Bhatti, A. A. (2014). Non-traumatic spontaneous ileal perforation: experience with 125 cases. J Ayub Med Coll Abbottabad, 26(4):526-9. PMID: 25672180. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25672180/

Pouzol, S., Tanmoy, A. M., Ahmed, D., Khanam, F., Brooks, W. A., Bhuyan, G. S et al. (2019). Clinical evaluation of a multiplex PCR for the detection of Salmonella enterica serovars Typhi and Paratyphi A from blood specimens in a high-endemic setting. Am J Trop Med Hyg, 101(3), 513–20. Recuperado de: https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0992

Ramírez, J. C., Serrano, B., Lara, M., Fariñas, M., Mirabal, M., Sifontes, S., et al. (2006). Estudio de inmunogenicidad de la vacuna antitifoídica cubana de polisacárido Vi vax-TyVi® en ratones. Vaccimonitor, 15(2),1-4. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2006000200001&lng=es

Tatavarthy, A., Luna, V. A., Amuso, P. T. (2014). How multidrug resistance in typhoid fever affects treatment options. Ann N Y Acad Sci, 1323:76-90. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25069595. Recuperado de: doi: 10.1111/nyas.12490

Tatavarthy, A., Luna, V. A., Amuso, P. T. (2014). How multidrug resistance in Typhoid fever affects treatment options. Ann N Y Acad Sci, 1323, 76-90 Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25069595/

Thompson, C. N., Kama, M., Acharya, S., Bera, U., Clemens, J., Crump, J. A., et al. (2014). Typhoid fever in Fiji: a reversible plague? Trop Med Int Health, Oct; 19(10), 1284-92. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285329/

Zhou, Z., McCann, A., Weill, F. X., Blin, C., Nair, S., Wain, J., et al. (2014). Transient Darwinian selection in Salmonella enterica serovar Paratyphi A during 450 years of global spread of enteric fever. Proc Natl Acad Sci USA, 11(33), 12199-204. Recuperado de: https://doi.org/10.1073/pnas.1411012111 https://www.pnas.org/content/111/33/12199

Capítulo 67

Leptospirosis

Braulio López Báez / Emilio Mario Martínez Almeida / Aymara Curiel Gutiérrez

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa causada por leptospiras patógenas (**Leptospira interrogans**). Se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, las cuales abarcan desde formas simples hasta formas complejas o fulminantes, con una alta letalidad conocida como el síndrome de Weil. En su forma benigna, la enfermedad simula un cuadro clínico gripal con cefalea y mialgias.

Causas

La leptospirosis es causada por espiroquetas del género Leptospira (microorganismos helicoidales flagelados de 6-20 µm y 0,1 µm de diámetro, son móviles, generan giros rápidos alrededor de su eje longitudinal), comprende dos especies: **Leptospira interrogans** y **Leptospira biflexa**; la primera es patógena y la segunda, saprófita.

La **Leptospira interrogans** incluye alrededor de 26 serogrupos y 250 serovares. Estos últimos, antigénicamente relacionados, se agrupan en serogrupos y su clasificación se fundamenta en técnicas de microaglutinación.

Estudios recientes de ácido desoxirribonucleico (ADN) han establecido algunos cambios taxonómicos con respecto a esta clasificación, de modo que el género Leptospira comprende tres especies no patógenas: **Leptospira biflexa, Leptospira meyerii** y **Leptospira wolbachii**, y siete especies patógenas: **Leptospira borgpetersenii, Leptospira inadai, Leptospira interrogans, Leptospira kirschneri, Leptospira noguchii, Leptospira santarosai** y **Leptospira weilii**.

Epidemiología

La leptospirosis humana tiene un comportamiento endémico, con brotes epidémicos en varios continentes, más frecuentes en zonas tropicales donde el clima y la falta de higiene facilitan la supervivencia y la propagación del patógeno. Se considera la zoonosis más difundida en el mundo, muy común en habitantes de regiones rurales, y tres veces más común en el varón.

El reservorio más importante de la Leptospira interrogans son los roedores, los animales domésticos y de granja, que abarcan 160 especies de mamíferos. Se relaciona la enfermedad con el riesgo laboral y recreacional por el contacto directo con el reservorio animal o, con mayor frecuencia, por el contacto con el agua y los terrenos húmedos contaminados.

La Leptospira se aloja en los túbulos nefríticos de los huéspedes y pasa a la orina. Una vez adquirida la enfermedad, el animal se convierte en portador asintomático. Según el género y el animal portador, la leptospirosis se clasifica como se cita seguidamente:

- Leptospira canicola: perro.
- Leptospira pomona: cerdos y ganado vacuno.
- Leptospira hebdomadis: ganado vacuno.
- Leptospira ballum: ratones.
- Leptospira icterohaemorrhagiae: ratas.

El germen penetra en el organismo a través de la piel o las mucosas. Los rasguños, las excoriaciones y la inmersión prolongada en agua favorecen el establecimiento de la infección.

Periodo de incubación. Varía entre 2-20 días, como promedio, dura 5-14 días, pero puede alcanzar los 30 días.

Formas de transmisión. Se transmite el germen por contacto directo e indirecto; el primero, con orina, sangre o tejido animal infectado; el segundo, más común, debido a la exposición al entorno contaminado de los suelos, el agua y los alimentos, mediante la entrada de las bacterias por la mucosa intacta (conjuntival, oral y nasal) al inhalar gotas o aerosoles de líquidos que contengan la bacteria. Otras vías de entrada al organismo son las lesiones de la piel, el coito (poco fundamentada), la vía transplacentaria y la directa, de persona a persona, es excepcional.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico definitivo de la leptospirosis se debe realizar mediante una profunda y colegiada correlación clínica, serológica, epidemiológica y anatomopatológica, independientemente de los resultados tintoriales. Las formas clínicas de presentación son muy variables, similares a otras enfermedades como la influenza, la sepsis urinaria, la hepatitis viral aguda y el síndrome neurológico infeccioso. La leptospirosis se divide en dos grandes síndromes:

- Leptospirosis anictérica o leve: presente el 90-95 % de las veces.
- Leptospirosis ictérica: dada en el 5-10 % de los casos, donde se presenta la forma grave o enfermedad de Weil (serogrupo Icterohaemorrhagiae, aunque cualquiera de los demás serogrupos pueden provocarla).

Ambos tipos siguen una evolución bifásica:

- Fase leptospirémica o septicémica: dura aproximadamente siete días, continúa con periodos sin fiebre de 2-3 días.
- Fase inmune: relacionada con la aparición de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM), son frecuentes la meningitis aséptica y la uveítis anterior como complicaciones.

Por lo general, la enfermedad comienza a manifestarse con un síndrome febril agudo y un modo seudogripal, temperaturas entre 38-40 ºC y escalofríos, lo que motiva que el paciente recuerde perfectamente el primer día de los malestares.

Se acompaña de cefalea leve o intensa, fotofobia, mialgias (más intenso en los miembros inferiores, sobre todo en las pantorrillas), dolores lumbares y orinas oscuras que simulan una sepsis urinaria. Además, pueden aparecer tos seca, en ocasiones, expectoración escasa, con hemoptisis o sin esta, casi siempre de mal pronóstico, y síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas (serogrupo Gripootyphosa) y anorexia.

Examen físico

Al inicio de la enfermedad se puede encontrar una hiperemia conjuntival, no ocurre la disociación pulso-temperatura, hay presencia de hepatomegalia y, con menor frecuencia, de esplenomegalia, ictericia azafranada, hipersensibilidad abdominal difusa, hipersensibilidad muscular, signos meníngeos (serogrupo Canicola) y oliguria.

En las formas graves, después de instalada la ictericia (del cuarto al noveno día), aparece la insuficiencia renal aguda, la necrosis hepática grave, las hemorragias, la hipotensión, el coma y, finalmente, la muerte.

Otras manifestaciones menos frecuentes son erupciones cutáneas, linfadenopatías generalizadas, faringitis, hemorragia gastrointestinal, colecistitis sin cálculos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonía hemorrágica y miocarditis.

La mortalidad por leptospirosis es menor del 1 %, en su variedad ictérica es de 2,4-11,3 %.

Exámenes complementarios

Se deben indicar los siguientes exámenes complementarios:

- Hemograma: normal o anemia leve.
- Leucograma: normal o leucocitosis con desviación izquierda o leucopenia.
- Eritrosedimentación: acelerada.

- Bilirrubina: elevada a expensa de la fracción directa.
- Creatinina: normal o elevada.
- Transaminasa glutamicopirúvica (TGP) y transaminasa glutamicooxalacética (TGO): elevadas el doble o el triple.
- Creatinfosfoquinasa (CPK): elevada en los primeros días.
- Fosfatasa alcalina: puede estar elevada.
- Plaquetas: trombocitopenia en la insuficiencia renal.
- Orina: se pueden detectar proteinuria, piuria, cilindros hialinos o granulosos y hematuria microscópica.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR) citoquímico: pleocitosis menor de 500 células al inicio, luego hay un predominio de neutrófilos y después, de linfocitos, con glucosa normal y las proteínas elevadas, entre 50-100 mg/100 mL.
- Laboratorio de microbiología: examen confirmatorio, se fundamenta en la identificación del microorganismo en cultivo o en la seroconversión y el incremento en el título de anticuerpos en la prueba de aglutinación microscópica: líquido cefalorraquídeo gramnegativo y cultivos especiales, tales como:
  - Hemocultivo: Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH), medio líquido de Korthof o Fletcher, en las primeras dos semanas de la enfermedad, antes de iniciar el tratamiento con los antibióticos.
  - Líquido cefalorraquídeo (LCR): igual que el hemocultivo.
  - Orina: después de la primera o segunda semana (tras el décimo día). Se debe indicar al paciente tomar una cucharada de bicarbonato de sodio en medio vaso de agua, lo cual garantiza la alcalinización del líquido. Si la orina no pudiera ser alcalinizada por esta vía, puede tomarse en su estado normal y llevarla rápido al laboratorio de microbiología.
  - Estudios serológicos: la microaglutinación con antígenos vivos (MAT), que se utiliza en centros de referencias, y la prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) son los métodos serológicos por excelencia.

    La técnica más útil y sencilla para determinar infección reciente en los casos de leptospirosis humana es la hemaglutinación pasiva (HA) con una sensibilidad de 92 % y una especificidad de 95 %, descentralizada en Cuba desde el año 1981.

    Se debe extraer la primera muestra de sangre en la primera semana de la enfermedad; en la mayoría de los casos, la prueba resulta negativa. Los pacientes recién infectados presentan un nivel bajo de anticuerpos y algunos infectados presentan títulos significativos (mayor que 1:80). En los dos primeros ejemplos siempre se debe tomar una segunda muestra después de los 10 días de iniciada la enfermedad, la cual puede ser confirmativa, si hay una seroconversión o aumento del título serológico.

    Ya se dispone de pruebas rápidas (l**epto tek lateral flow, lepto tek lateral check, lepto tek dri dot**) con sensibilidad y especificidad razonables, pero es preciso realizar la hemaglutinación pasiva y la microaglutinación con antígenos vivos como pruebas confirmatorias de referencia.

    La microscopia directa en campo oscuro de orina o líquido cefalorraquídeo puede ser valiosa en el diagnóstico presuntivo, pero son frecuentes los artefactos (cuerpos extraños).
  - Reacción en cadena de la polimerasa (laboratorio de investigación).
- Radiografía de tórax: patrón alveolar segmentario, por la hemorragia alveolar dispersa en la periferia de los lóbulos inferiores.
- Estudio anatomopatológico: antes de extraer los órganos del cadáver durante la autopsia, se deben tomar fragmentos de hígado y músculo cardiaco y estriado para fijarlos en formol neutro. Después de extraídos los órganos, es preciso

tomar fragmentos de los riñones, fijarlos idénticamente a los anteriores y realizar, además de hematoxilina y eosina, la tinción de Levaditti, según la técnica clásica.

La tabla 67.1 ofrece un resumen de las técnicas, los periodos de la enfermedad y el tipo de muestra considerados en el diagnóstico de la leptospirosis.

Tabla 67.1. Técnicas, periodos de la enfermedad y tipos de muestras considerados en el diagnóstico de la leptospirosis

Técnica	Periodo de la enfermedad	Tipo de muestra			
		Sangre	LCR	Orina	Tejidos
Leptospirosis en campo oscuro	Primera semana de la enfermedad		xxx	xx	x
Cultivo de la muestra	Después de la primera semana	xx	xx	x	x
Titulación de anticuerpos	Primera y tercera semanas	xxx	x		
Histopatológicos	Post mortem				xxx

Las pruebas diagnósticas de apoyo son los análisis comerciales de IgM, como ELISA IgM, inmunotransferencia por puntos y pruebas de flujo lateral. Los análisis de IgM son pruebas de detección y sus resultados deben confirmarse usando uno de los métodos de confirmación mencionados.

Diagnóstico positivo

Para determinar el diagnóstico positivo de la leptospirosis se deben tener en cuenta los siguientes factores:

- Grupos de riesgo: riesgo profesional (veterinarios, agricultores urbanos o rurales, trabajadores comunales, albañiles, carniceros y plomeros), tenencia de animales y actividades recreativas.
- Manifestaciones clínicas.
- Exámenes de laboratorio clínico y microbiológico (confirmatorio).
- Estudio anatomopatológico en los pacientes fallecidos.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar la leptospirosis de las enfermedades citadas a continuación:

- Paludismo.
- Fiebre tifoidea.
- Hepatitis vírica.
- Dengue.
- Enfermedades por Hantavirus.
- Enfermedades por Rickettsia.
- Influenza.
- Meningitis virales.
- Fiebre amarilla.
- Borreliosis.
- Pielonefritis aguda.

Complicaciones

En los enfermos de leptospirosis se pueden presentar complicaciones tales como:

- Hemorragia y perforación intestinal (complicaciones entéricas).
- Neumonía, miocarditis, pericarditis, colecistitis, pancreatitis, meningitis agudas y tromboflebitis.
- Otitis media, pericondritis en cartílagos aritenoides, espondilitis y periostitis en cartílagos costales.
- Insuficiencias: renal aguda, respiratoria (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), hepática, cardiaca congestiva.
- Fracaso multiorgánico.

- Reacción Jarisch-Herxheimer al inicio del tratamiento con el antibiótico.

Tratamientos

El tratamiento de la leptospirosis consta de terapias preventiva y curativa, medidas generales y específicas, además del tratamiento de las complicaciones.

Tratamiento preventivo

Para la prevención de la enfermedad se deben realizar las acciones siguientes:

- Educación sanitaria y promoción de salud.
- Capacitación periódica del personal médico y paramédico.
- Protección del personal expuesto:
  - Utilizar medios de protección (botas de goma, guantes y otros).
  - Realizar la vacunación a toda persona con riesgo, con la vacuna cubana antileptospira, en dosis de 0,5 mL en la región deltoidea, el día 1 y a las 6 semanas (reactivar cada año si es necesario).
  - Indicar quimioprofilaxis con doxiciclina, a razón de 100 mg, 2 tabletas semanales, al personal con riesgo temporal no vacunado.
- Efectuar el saneamiento ambiental.
- Cumplimentar la desratización.

Tratamiento curativo

Se indica de inmediato el tratamiento curativo a todo paciente sospechoso de leptospirosis y en correspondencia con el estado del enfermo, incluso después de los primeros cuatro días (periodo ideal para iniciar tratamiento).

Resulta necesaria la notificación inmediata del caso por el sistema de información directa (teléfono) y se llena la tarjeta de enfermedad de declaración obligatoria. Se indica el ingreso inmediato en el ámbito hospitalario de todo paciente con ictericia, cuadro clínico respiratorio, signos de insuficiencia renal aguda, signos meníngeos u otra manifestación clínica que induzca a un mal pronóstico, o por otro criterio del facultativo.

También se ingresan los ancianos y las embarazadas; el resto de los pacientes son atendidos por el médico de familia junto con el grupo básico de trabajo para su vigilancia, control y seguimiento, mediante el ingreso domiciliario. Las medidas generales que se deben indicar son:

- Reposo.
- Dieta blanda o libre.
- Hidratación: suero fisiológico a 0,9 %.
- Tratamiento sintomático.

Se orientan medidas específicas con antibióticos, por ejemplo:

- Casos graves: penicilina cristalina de 8 000 000-12 000 000 U/día, por vía intravenosa., en dosis fraccionadas cada 4-6 h, en las primeras 72 h, y después continuar con 1000 000 U de penicilina rapilenta, por vía intramuscular, cada 12 h durante 7 días.
- Casos benignos: penicilina cristalina 1000 000 U, por vía intravenosa, cada 6 h en las primeras 72 h del tratamiento, y continuar con 1 000 000 U de penicilina rapilenta, por vía intramuscular, cada 12 h durante siete días.
- Si hay alergia a la penicilina se indica la tetraciclina: 500 mg por vía oral, cada 6 h durante 7 días.
- Otros antibióticos:
  - Doxiciclina: 100 mg por vía oral, dos veces al día durante siete días.
  - Cefalosporina: de primera o tercera generación.
  - Amoxicilina o eritromicina.
  - No utilizar aminoglucósidos.

Tratamiento de las complicaciones

En los casos que presentan insuficiencia renal, se indica la hemodiálisis, y en los pacientes que tengan complicaciones hepáticas, manifestaciones neurológicas, cardiacas y respiratorias o uveítis anterior, se aplica un tratamiento específico.

Bibliografía

Adler, B. (2015). Vaccines against leptospirosis. Curr Top Microbiol Immunol, 7,251-72. Recuperado de: DOI: 10.1007/978-3-662-45059-8_10

Agampodi, S. B., Nugegoda, D. B., Thevanesam, V., Vinetz, J. M. (2015). Characteristics of rural leptospirosis patients admitted to referral hospitals during the 2008 leptospirosis outbreak in Sri Lanka: implications for developing public health control measures. Am J Trop Med Hyg, 92(1), 139-44. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4426578/.

Alfaro Mora, R. (2017). Leptospirosis en Costa Rica. Técnicas diagnósticas y su tratamiento. Rev Enf Emerg, 16 (1), 23-9. Recuperado de: http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a662/ENF2017-16-01_revision-alfaro.pdf

Cedano, J., Rodríguez, S., Kujundzic, W., Arana, J., Pacheco, R., Rosso, F. (2019). Caracterización clínica de la leptospirosis grave en un hospital de alta complejidad de Cali Colombia 2010 -2016. Biomédica, (39), (supl, 1), 108-16. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v39s1/0120-4157-bio-39-s1-00108.pdf

Chinchilla, D. (2016). Informe de laboratorio de la leptospirosis humana, Costa Rica. Tres ríos. Costa Rica INCIENSA 2017. Recuperado de: http://www.inciensa.sa.cr

Riedel, S., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B., et al. (2020). Microbiología Médica, 28e. McGraw Hill.

Diwan, A. G., Shewale, R., Iyer, S., Nisal, A., Agrawa, P. (2014). Triple Trouble-macrophage activation syndrome in a case of severe leptospirosis and scrub typhus co-infection. J Assoc Physicians India, 62(1), 58-61. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25327097/

Grune Loffler, S., Passaro, D., Samartino, L., Soncini, A., Romero, G., Brihuega, B. (2014). Genotypes of Leptospira spp. Strains isolated from dogs in Buenos Aires, Argentina Genotipos de cepas de Leptospira spp. aisladas de perros en Buenos Aires, Argentina. Rev Argentina Microbiol, 46(3), 201-204, Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444128/

Haake, D. A., Levett, P. N. (2015). Leptospirosis in humans. Curr Top Microbiol Immunol, 387, 65-97. Recuperado de: doi:10.1007/978-3-662-45059-8_5 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442676/

Kositanont, U., Wanna, W., Duangchawee, G., Tribuddharat, C. (2014). Characterization of recombinant flagel in B protein from Leptospira 15. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s11936-017-0513-y

Passaro D., Samartino L., Soncini A., Romero G., Brihuega B. (2014). Genotypes of Leptospira spp. strains isolated from dogs in Buenos Aires, Argentina. Rev. Argent. Microbiol, 46(3), 201-204. Recuperado de: doi: 10.1016/S0325-7541(14)70073-2

Pérez, G. A., Tihista, J. A., Navascues, A., Aguinaga, A. (2019). Enfermedad de Weil Autóctona. a propósito de un caso de Enfermedad Infecciosa Microbiol Clín, 37(5), 349 - 50. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.05.013

Zuerner, R. L. (2015). Host response to leptospira infection. Curr Top Microbiol Immunol, 387, 223-50. Recuperado de: doi:10.1007/978-3-662-45059-8_9

Capítulo 68

Brucelosis

Aurora Castellanos Basulto / Aymara Curiel Gutiérrez / Emilio Mario Martínez Almeida

La brucelosis, también llamada fiebre de Malta, fiebre mediterránea y fiebre ondulante, es una enfermedad infectocontagiosa producida por varias especies del género Brucella, que ataca a varias especies de animales, principalmente al ganado vacuno, porcino, ovino, caprino, a los perros, así como al hombre.

Con una amplia distribución mundial, esta enfermedad afecta principalmente a personas que trabajan con animales o están en contacto con los productos infectados. El periodo de incubación de la brucelosis puede durar de una a seis semanas, pero extenderse por meses, la media es de dos a cuatro semanas.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la brucelosis es mayor en la región del Mediterráneo, Asia Occidental, algunas partes de África y América (Costa Rica, EE. UU., México, Brasil, Colombia, Perú, Uruguay y Argentina). La enfermedad fue descrita por el microbiólogo David Bruce, en 1887, en la isla de Malta.

El género Brucella está constituido por bacilos gramnegativos (cocobacilos) pequeños, sin movilidad, aeróbicos estrictos, sin cápsula y que no forman esporas. Actualmente se describen seis especies clásicas, que se han diferenciado por sus características antigénicas y su hospedero animal preferencial:

- **Brucella melitensis**: oveja, cabra y camello.
- **Brucella abortus**: ternera, búfalo, camello y yak.
- **Brucella suis**: cerdo, liebre, reno, roedor y caribú.
- **Brucella ovis**: oveja.

En el año 2000 se describieron cuatro especies adicionales: **Brucella ceti** y **Brucella pinnipediales**, que se hospedan en cetáceos y focas, **Brucella microte** (cuyos hospederos son el zorro rojo y los roedores de campo), además de la **Brucella inopinata**, aislada en el 2009 en una infección de implante mamario.

La infección en humanos se origina por **Brucella melitensis, Brucella abortus, Brucella suis** y **Brucella canis**. La Brucella melitensis es la más frecuente (98 %) y virulenta, unas 10-100 bacterias pueden infectar al hombre y causar el cuadro clínico más grave.

La **Brucella canis** resulta la menos virulenta. Esta zoonosis se transmite al hombre por el contacto directo con los animales infectados, con sus excretas, a través de la piel lesionada, por la ingestión de lácteos y sus derivados, o en el ambiente que ha sobrevivido el bacilo. La transmisión de persona a persona es muy poco frecuente y puede ser por vía sexual, con una mayor prevalencia en las áreas rurales.

La brucelosis humana se ha visto como una enfermedad ocupacional en personas que manipulan la leche o sus derivados (veterinarios, campesinos, criadores de animales que se encuentran en contacto directo con la bacteria) y en las personas que trabajan en laboratorios.

Los niños muestran mayor resistencia a la adquisición de la enfermedad. No hay modificación en cuanto a la prevalencia y la gravedad de la brucelosis en personas con la infección por el virus inmunodeficiencia humana (VIH).

Factores de riesgo y generalidades

Los factores de riesgo para contraer la enfermedad son los siguientes:

- Convivir con animales.
- Romper las normas de higiene.
- Hábitos de alimentación inadecuados.
- No usar medidas de protección.

Las generalidades de la brucelosis se mencionan a continuación:

- Se considera la principal antropozoonosis a nivel mundial.
- Los animales infectados excretan gran cantidad de bacterias en tejidos de abortos, leche y secreciones genitales.
- La brúcela es capaz de sobrevivir en el ambiente por periodos relativamente largos contaminando suelos, corrales, pajas de las camas, agua de canales, arroyos y pozos.
- Muchas de las infecciones provienen de la manipulación de animales contaminados.

Patogenia

La brucelosis es un patógeno intracelular facultativo, lo cual impide la acción habitual de los antibióticos y de la actividad de anticuerpos, haciendo de su infección un estado crónico, multiplicándose en gran variedad de células eucariotas, tanto fagocíticas como no fagocíticas.

Las diferentes especies de Brucella se clasifican habitualmente como lisas (S) o rugosas (R). Dentro de las primeras se encuentran **Brucella melitensis, Brucella abortus, Brucella suis** y **Brucella neotomae**, y dentro de las segundas, **Brucella ovis** y **Brucella canis**. Las cepas lisas son las más virulentas.

La Brucella presenta particularidades desde el punto de vista patogénico. Como parte de la respuesta inmune normal del organismo, es fagocitada por los glóbulos blancos, específicamente, neutrófilos y macrófagos. Es transportada por estos a los diversos órganos, por vía sanguínea o linfática, donde puede sobrevivir y multiplicarse dentro de las vacuolas de los fagocitos circulantes y tisulares sin ser destruida, ya que el autofagosoma con la bacteria no se une al lisosoma, sino que la libera en el retículo endoplasmático donde esta se multiplica.

Los mecanismos de ingreso de la bacteria a los glóbulos blancos no están aclarados, y se presume que los lipopolisacáridos (LPS) y las proteínas de la membrana externa podrían participar en ese proceso mediante receptores tipos manosa o integrinas, respectivamente.

La Brucella consigue invadir y persistir en el interior de las células, mediante la inhibición de los mecanismos celulares de muerte celular programada (apoptosis). La supervivencia dentro de las células se ha asociado con la síntesis de enzimas antioxidantes y la producción de guanosina 5´monofosfato (GMP) y adenina, que inhiben la función entre el fagosoma y el lisosoma, la degranulación, la activación del sistema mioloperoxidasa-haluro y la producción del factor de necrosis tumoral.

Diagnóstico y cuadro clínico

En el diagnóstico de la enfermedad se considera lo siguiente:

— Caso confirmado de brucelosis: persona cuyo diagnóstico se conoce por medio de las pruebas confirmatorias de laboratorio, aglutinación estándar y aglutinación en presencia de 2-mercaptoetanol, con hemocultivo positivo o no.
— Caso probable de brucelosis: persona que presenta una sintomatología sugestiva de la enfermedad, relacionada epidemiológicamente con factores de riesgo y que muestra un resultado positivo a la aglutinación con el antígeno Rosa de Bengala.
— Caso sospechoso de brucelosis: persona que presenta una sintomatología sugestiva de la enfermedad y que, desde el punto de vista epidemiológico, está relacionada con factores de riesgo.

Por lo general, la enfermedad se diagnostica mediante la detección del anticuerpo específico

contra la Brucella en sangre (seroaglutinación), por el aislamiento del patógeno mediante hemocultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). El cuadro clínico no es patognomónico, se deben precisar los antecedentes de posible exposición a animales infectados y a los productos de estos.

La curva febril, los dolores indefinidos y erráticos, así como la esplenomegalia son datos que orientan a pensar en dicha entidad. En general, el diagnóstico resulta difícil, puesto que la enfermedad puede manifestarse de diversas formas, lo que depende del sistema afectado (gastrointestinal, respiratorio, cutáneo y neurológico).

El inicio de las manifestaciones clínicas de la forma aguda se caracteriza por cefalea, fiebre, artralgias, mialgias y diaforesis (sudoración profunda) de predominio nocturno.

Las manifestaciones clínicas dependen de la vía de transmisión del organismo, por tanto, la brucelosis se puede parecer prácticamente a cualquier infección; por ejemplo, si la vía de transmisión es respiratoria, el paciente cursa con un cuadro clínico de neumonía; si la bacteria entra por la piel, las manifestaciones incluyen celulitis y linfadenopatías regionales; si entra por el sistema digestivo al ingerir alimentos contaminados, en especial la leche y sus derivados, se presentan síntomas gastrointestinales y después sistémicos.

Los microorganismos pueden diseminarse en otros tejidos por la vía sanguínea, con mayor frecuencia, al hígado, el bazo, el sistema esquelético y la médula ósea. Esto se manifiesta por una hepatomegalia y una esplenomegalia, así como en las complicaciones más frecuentes: espondilitis, sacroileitis y artritis. Las manifestaciones neurológicas son letargia, meningoencefalitis linfocítica, absceso cerebral y alteraciones de pares craneales.

La evolución de la enfermedad depende de la respuesta inmune del hospedero, principalmente de la respuesta inmune celular. Se asocia a la infección por **Brucella melitensis**.

Según la fase de la infección y la respuesta inmune del hospedero, la brucelosis presenta determinadas fases y características:

— Brucelosis aguda: fiebre >38,5 ºC, escalofrío, sudoración profusa, cefalea intensa, mialgias, artralgias, debilidad importante, anorexia, depresión, pérdida de peso, artritis, diarrea y constipación, vómito y epistaxis.
— Brucelosis localizada: afectaciones en los sistemas osteoarticular, nervioso, cardiovascular y genitourinario, en las vías respiratorias, la piel y hematológicas.
— Brucelosis crónica: la enfermedad tiene más de un año de evolución, cursa con mialgias, fatiga, artralgia y depresión. Es muy poco frecuente en los niños y afecta predominantemente a los adultos sobre los 30 años de edad.

Exámenes complementarios

El cultivo bacteriológico del microorganismo permite aislar la bacteria a partir de la sangre, la médula ósea, la orina, la bilis, el líquido cefalorraquídeo (LCR), el exudado, el material de biopsia y el líquido sinovial. En las infecciones recientes, el hemocultivo resulta positivo en el 100 % de los casos; en las formas crónicas, el aislamiento resulta bastante difícil.

El crecimiento de la Brucella es lento. Los cultivos en sistemas modernos no radiométricos o de señales como Bactec se tornan positivos en un periodo de 7-10 días.

Es posible realizar dos pruebas de serología:

- Seroaglutinación o Standard Agglutination Test (SAT): posee un valor predictivo positivo muy alto, que alcanza el 99 % en los pacientes con brucelosis aguda o crónica. Es la prueba más usada por su rapidez.
- Prueba de Coombs anti-Brucella: se utiliza en pacientes con brucelosis crónica.

Otros exámenes corroboran la presencia de anticuerpos no aglutinantes:

- Reacción en cadena de los polímeros (PCR): es una prueba altamente específica e incluso sirve

para distinguir entre las diferentes especies de Brucella. Resulta muy costosa.

- Otros: puede ocurrir el aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. Los leucocitos en la sangre periférica se encuentran normales o bajos, con linfocitosis relativa, en ocasiones, una anemia ligera. En los casos graves puede haber trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada, con elevación del fibrinógeno. La eritrosedimentación y la proteína C reactiva son normales.
- Biopsia hepática: puede mostrar granulomas no caseosos sin bacilos resistentes al ácido y al alcohol.
- Radiología: los signos radiográficos de la afección ósea surgen de forma tardía y son mucho más sutiles que los de la tuberculosis o la artritis séptica, con menos destrucción del hueso y la articulación.

Tratamientos

La brucelosis cuenta con tratamiento preventivo y específico.

Tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo consiste en la erradicación de la enfermedad en los reservorios; esto exige la identificación y eliminación de los rebaños afectados, así como la vacunación de los animales susceptibles.

Por otra parte, deben aplicarse las medidas de higiene y protección necesarias para reducir la exposición en espacios de trabajo y la transmisión ocupacional, además de garantizar el tratamiento adecuado de los alimentos y los productos derivados de animales potencialmente contaminados.

La vacunación humana no tiene una función preponderante en la prevención de la brucelosis. En cuanto al uso de desinfectantes resulta importante tener en cuenta lo siguiente:

— Superficies: antes de comenzar a trabajar, limpiar la mesa con hipoclorito de sodio al 0,1 %. La solución debe prepararse a diario, ya que pierde efectividad gradualmente. El hipoclorito de sodio es un oxidante fuerte y corroe los metales. En superficies muy contaminadas o en caso de derrames se recomienda usar el hipoclorito de sodio al 1,0 %.
- Ropas: la ropa de trabajo se puede descontaminar sumergiéndola durante 30 min en hipoclorito de sodio al 1,0 % o por esterilización en autoclave. Luego de la desinfección, se puede lavar normalmente.
- Necropsias: tras concluir una necropsia se debe desinfectar el lugar con hipoclorito de sodio al 1,0 %.
- Material: el material que se utilice para procesar órganos se descontamina con hipoclorito de sodio al 1,0 %. El equipo de cirugía se puede esterilizar en autoclave o sumergirlo durante 30 min en hipoclorito de sodio al 0,1 %. El instrumental sensible se desinfecta con glutaraldehído al 1 % con mucha precaución, recordando que es tóxico, irritante y mutagénico.
- Piel: si de manera accidental el material infeccioso entra en contacto con la piel, se debe descontaminar con alcohol al 70 %.
- Ambientes: si el recinto es cerrado, se puede descontaminar con formol gaseoso en una proporción de 25 mL de formaldehído y 15 g de permanganato de potasio por cada metro cúbico. Para lograr mayor eficacia, se puede saturar el ambiente de humedad. Por ser el formol gaseoso, cáustico irritante y probablemente cancerígeno, se debe manipular con precaución, vistiendo un equipo protector. El local se ventila antes del ingreso del personal. Si en el lugar hay aparatos o equipos delicados, se debe utilizar una solución acuosa de glutaraldehído al 2 %.

Tratamiento específico

No existe consenso en torno al tratamiento óptimo para la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud recomienda la combinación de rifampicina (600-900 mg/día) y doxiciclina (200 mg/día) durante seis semanas. Este tratamiento parece ser eficaz. Tiene la ventaja de que

se puede tomar por vía oral, aunque aparecen con frecuencia efectos secundarios (náuseas, vómitos y pérdida del apetito).

En general, las tetraciclinas son efectivas contra la mayoría de las cepas de Brucella; sin embargo, dado que estos fármacos son bacteriostáticos, las recidivas son frecuentes después del tratamiento inicial. La combinación de tetraciclina con estreptomicina o gentamicina ha mostrado ser más eficaz. Hay que tener precaución con las embarazadas y los niños.

Las terapias a largo plazo con dosis altas de trimetropim-sulfametoxazol han mostrado ser buena alternativa, y la adición de rifampicina tiene utilidad en casos de enfermedad del sistema nervioso central.

Seguidamente, se especifican los esquemas alternos de tratamiento:

- Primer esquema alterno: 1500 mg de ciprofloxacino divididos en dos dosis por 45 días, más 900 mg de rifampicina por 45 días, divididos en tres dosis.
- Segundo esquema alterno: 1500 mg de levofloxacino cada 24 h por 45 días, más 900 mg de rifampicina, divididos en tres dosis, por 45 días.

Bibliografía

Dean, A., Crump, L., Greter, H., Schelling, E., Zinsstag, J. (2012). Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. PLOS Neglec Trop Dis, 6(10), 1-9. Recuperado de: http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001865

Díaz, A. (2013). Epidemiología de la brucelosis causada por Brucella melitensis, Brucella suis y Brucella abortus en animales domésticos. Rev Sci tech Off int. Epiz, 32(1):43-51. Recuperado de: http://boutique.oie.int/extrait/05diazaparicioesp4351_0.pdf

España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (s.f.) NTP 224: Brucelosis: normas preventivas. España: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Recuperado de: https://www.insst.es/documents/94886/327166/ntp_224.pdf/037624b6-03d6-4599-b5e0-8d7d18fea0cd

Galińska, E. M., Zagórski, J. (2013). Brucellosis in human's etiology, diagnostics, clinical form. Ann Agric Environ Med, 20(2), 233-8. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772567

Gül, S., Satilmis, O. K., Ozturk, B., Gökce, M. I., Kuscu, F. (2014). Seroprevalence of Brucellosis among Children in the Middle Anatolia Region of Turkey. J Health Popul Nutr, 32(4), 577-79. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4438686/

He, Y. (2012). Analyses of Brucella pathogenesis, host immunity, and vaccine targets using systems biology and bioinformatics. Front Cell Infect Microbiol 2(2), 1-17. Recuperado de:. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4438686/.

Izquierdo, N., Alonso, M., Olivera, K. (2006) Evaluación y comparación de los factores de riesgo para brucelosis en dos entidades destinadas al sacrificio de cerdos. Rev Prod. Anim, 18 (2), 131-34. Recuperado de: https://core.ac.uk/download/pdf/268092773.pdf

Lozano, M. M., Reyes, E. J. R., Zamorano, L. M. S. (2015). Brucelosis, una zoonosis presente en la población: estudio de series de tiempo en México. Salud Pública Méx, 57(6), [aprox.9p.]. Recuperado de: https://scielosp.org/pdf/spm/2015.v57n6/519-527/es

Serra, A. J., Godoy, G. P. (2000). Incidencia, etiología y epidemiología de la brucelosis en un área rural de la provincia de Lleida. Rev Salud Pública 74(1), [aprox.9p.]. Recuperado de: https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v74n1/brucelos.pdf

Capítulo 69

Cólera

Aymara Curiel Gutiérrez / Emilio Mario Martínez Almeida / Aurora Castellano Basulto

El cólera es una enfermedad digestiva diarreica aguda de evolución epidémica, causada por Vibrio cholereae serogrupo OI y, desde 1992, por el nuevo serotipo OI39. La enfermedad se caracteriza por una diarrea acuosa aguda, que evoluciona rápido a la deshidratación y al shock hipovolémico; sin tratamiento, puede producir la muerte en cuestión de horas. Es una enfermedad relacionada con la pobreza. Afecta a 3-5 millones de personas al año y provoca más de 120 000 fallecimientos.

Se encuentra estrechamente relacionada a deficiencias en el suministro de agua potable, la eliminación de excretas y aguas residuales, la manipulación de los alimentos, la higiene personal, así como a la ocurrencia de catástrofes.

Microbiología y epidemiología

La especie **Vibrio cholerae** incluye a los bacilos cortos, curvados y gramnegativos, sensibles al ácido. Pertenece a la familia **Vibrio naceae** y comparte características comunes con la familia **Enterobacteriaceae**, en función de los determinantes de hidratos de carbono de sus antígenos somáticos O de lipopolisacáridos.

Se han identificado unos 200 serogrupos. Estos se dividen en los que se aglutinan en el antisuero frente al antígeno del grupo O1 (**Vibrio cholerae** O1) y los que no lo hacen (**Vibrio cholerae** no O1). Los que se aglutinan en el grupo O con antisuero 1 causan la mayoría de los casos de cólera clínico.

Se han definido dos biotipos de **Vibrio cholerae** O1: el clásico y El Tor, los cuales se distinguen sobre la fundamentación de características que incluyen susceptibilidad y producción de hemolisinas. Cada uno de los cuales se subdivide en dos tipos serológicos (serotipos) denominados Inaba y Ogawa.

Tanto en el agua salada de la costa como de los ríos salobres (desembocadura), el microorganismo **Vibrio cholerae** vive en estrecha vinculación con el plancton. La infección de los seres humanos se origina de forma accidental; pero, después de infectados, estos pueden actuar como vehículos de diseminación de la enfermedad. La vía más común de adquisición de **Vibrio cholerae** es la ingestión de agua contaminada con las heces humanas infectadas, aunque también resulta una forma de propagación no despreciable el consumo de alimentos contaminados en el domicilio, los restaurantes y los que ofertan los vendedores ambulantes. No se conoce ningún reservorio animal.

La dosis infecciosa es bastante alta, sin embargo, disminuye mucho en personas con hipoclorhidria y en quienes utilizan antiácidos o cuando el pH gástrico es neutralizado por los alimentos. Por lo regular, el cólera es una enfermedad de edades pediátricas en regiones endémicas; pero, cuando la invasión a una población es reciente, afecta a niños y adultos por igual. En las zonas endémicas, esta enfermedad es más común en los meses de verano y otoño.

Por razones inexplicables, la susceptibilidad al cólera está sujeta a una influencia importante de los grupos sanguíneos (ABO), pues las personas con tipo sanguíneo O corren mayor riesgo, mientras que las de tipo sanguíneo AB tienen un riesgo menor.

Distribución mundial. El cólera procede del delta del río Ganges, en el subcontinente indio. Han ocurrido siete pandemias mundiales de la enfermedad. Desde 1883 hasta 1960, la enfermedad estaba dominada por el tipo clásico. Tras su descubrimiento en 1905, El Tor provocó cuatro brotes limitados a la región de Indonesia, entre 1937 y 1958. En 1961 comenzó el actual brote de El Tor en las Islas Célebes, que se extendió luego hacia el Oriente Medio, Asia, África y parte de Europa. El biotipo El Tor ha desplazado al clásico en las regiones endémicas a lo largo del río Ganges y en Bangladesh.

Diagnóstico y cuadro clínico

Para realizar el diagnóstico del cólera, hay que tener en cuenta componentes clínicos y epidemiológicos, así como el aislamiento microbiológico de la especie Vibrio cholerae en las heces, además de otros exámenes complementarios que se pueden indicar.

Deben considerarse, asimismo, los antecedentes de haber visitado o estar en zonas endémicas de la enfermedad, de tener contacto con otros viajeros procedentes de esos lugares, así como la presencia de otros pacientes.

Los vehículos de la infección pueden ser agua, hielo, alimentos crudos o cocinados insuficientemente, sobre todo, mariscos, vegetales irrigados con aguas contaminadas, alimentos en ventas callejeras (ejemplo, fruta partida), el consumo de sobras de alimentos sin recalentar después de más de tres horas de preparados.

La transmisión del cólera de persona a persona ocurre debido a una higiene deficiente (manos contaminadas, manipulación inadecuada de alimentos) y a condiciones de hacinamiento. En áreas con higiene deficiente, entre el 11 y el 29 % de los contactos familiares del caso de cólera se infectan, entre el 5-36 % desarrollan la enfermedad.

Resultan susceptibles a la infección las personas con las características siguientes:

- Poseen grupo sanguíneo O.
- Presentan acidez gástrica disminuida (por aclorhidria, gastrectomía o ingestión de antiácidos).
- Tienen una infección por Helicobacter pylori.
- Sufren desnutrición.
- Están infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Como factores protectores ante la infección del cólera se identifican:

- La lactancia materna: los anticuerpos IgA no protegen la colonización, pero sí el desarrollo de la diarrea.
- El contacto previo con microorganismos Vibrio cholerae O1 brinda protección de serogrupo, pero no contra una infección por Vibrio cholerae O139.

El cólera comienza de manera súbita por una diarrea acuosa indolora, después de un periodo de incubación de 24-48 h. Esta diarrea puede adquirir rápido proporciones voluminosas y, a menudo, le siguen los vómitos. Los pacientes con deshidratación ligera no se pueden diferenciar de los infectados por otros patógenos bacterianos que causan diarrea acuosa.

En los casos más graves, el volumen fecal llega a superar los 250 mL/kg en las primeras 24 h, lo que es lo mismo que, aproximadamente, 18 L de pérdidas por las heces fecales al día en un adulto promedio. Con tal considerable pérdida, si no se reponen los líquidos y electrolitos, el enfermo sufre un shock hipovolémico y fallece.

De manera general, no se observa fiebre y son frecuentes los calambres musculares por los trastornos electrolíticos. Las heces tienen características singulares: son líquidas, no biliosas, grises (ligeramente opacas), con restos de moco, sin sangre y con olor algo dulce no fétido, presentan cierta semejanza con el agua en la que se ha lavado el arroz, de ahí que reciban el apodo de "heces como agua de arroz".

Examen físico

Los pacientes muestran un pulso débil, pocas veces presentan fiebre, se hallan ansiosos e inquietos,

tienen los ojos muy hundidos, las membranas mucosas secas, pierden la elasticidad de la piel y, cuando esta se pincha, se retrae de manera muy lenta. La voz es casi inaudible y los sonidos intestinales resultan prominentes.

Aunque la diarrea acuosa constituye la marca distintiva del cólera, algunos pacientes no tienen diarrea, sino distensión abdominal, algo denominado cólera "seco". La tabla 69.1 expone la correlación de la pérdida de peso en porcentaje con los síntomas y signos del cólera.

Tabla 69.1. Correlación de la pérdida de peso en porcentaje con los síntomas y signos del cólera

Síntomas y signos	Pérdida de peso (%)
Sed	3-5
Hipotensión postural	6-8
Debilidad	6-8
Taquicardia	6-8
Disminución de la turgencia cutánea	6-8
Oliguria	Más de 10
Pulso débil o ausente	10
Globos oculares hundidos	10
Fruncimiento de la piel (piel de "lavandera")	10
Somnolencia	10

Exámenes complementarios

A partir de los exámenes complementarios indicados, se deben valorar los resultados siguientes:

- Hematocrito: alto por la hemoconcentración.
- Puede haber leucocitosis con neutrofilia.
- Urea y creatinina: elevadas, debido a la insuficiencia renal de tipo prerrenal.
- Sodio, potasio y cloro: normales con marcada disminución del bicarbonato (menos de 15 mL/L).
- Anión GAP: elevado, debido al aumento constante de ácido láctico, proteínas y fosfatos.
- pH: usualmente bajo, debido a la acidosis metabólica.

Con los estudios microbiológicos, junto a la sospecha clínica de cólera, se puede confirmar el diagnóstico al identificar la especie **Vibrio cholerae** en las heces recién emitidas, de modo directo, con el microscopio de campo oscuro. Es posible precisar el serotipo por inmovilización con antisueros específicos, así como aislarlo en el laboratorio utilizando medios selectivos para esta finalidad.

No resulta necesaria la confirmación ni la caracterización bioquímica en las áreas endémicas, pero sí en los lugares donde la Vibrio cholerae es poco frecuente. Hay que tener en cuenta que, al final de la enfermedad o cuando ya se ha iniciado un tratamiento antibacteriano eficaz, la utilidad del coprocultivo para el diagnóstico de la infección por la **Vibrio cholerae** disminuye.

Otros estudios posibles de realizar son:

— Inmunofluorescencia (IF): es útil para el diagnóstico.
— Serología: se reserva para estudios epidemiológicos, ya que el aumento de títulos se origina muy tarde para que tenga aplicación práctica en casos aislados.
— Anticuerpos (Ac): presentan un aumento al cuádruple a los 14 días de iniciada la enfermedad y se mantienen altos durante 2-3 meses después de la aparición de los síntomas.

Tratamientos

El aporte adecuado de líquidos y electrolitos constituye una medida terapéutica fundamental, en muchos casos es posible hacerlo por vía oral. La Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de sales de rehidratación oral (SRO): una solución oral con 3,5 g de cloruro de sodio (NaCl), 2,5 g de bicarbonato de sodio (NaHCO), 1,5 g de cloruro de potasio (KCl) y 20 g de glucosa o 40 g de sacarosa por litro.

Cuando la diarrea es grave o se acompaña de trastornos de conciencia, se indica utilizar la vía intravenosa. La rehidratación adecuada puede reducir la mortalidad del 50 % a menos del 1 %. También deben considerarse otras medidas tales como:

- Mantener las vías aéreas permeables.
- Canalizar venas superficiales o realizar un abordaje venoso profundo, según la necesidad del paciente.
- Utilizar agujas 16-18 en ambos brazos, catéter de presión venosa central (PVC), disección de safenas y otros.
- Monitorear la diuresis.
- Realizar pruebas de laboratorio: hemograma completo, ionograma, gasometría y otros.
- Desarrollar cultivos (coprocultivos).

Tratamiento de la deshidratación

El cólera no es difícil de tratar, solo requiere la reposición rápida y suficiente de líquidos, electrolitos y bases. La restitución de líquidos se puede efectuar por vía oral, aunque no resulta factible su empleo en caso de vómitos importantes. No obstante, la presencia de vómitos no contraindica tal medida, teniendo en cuenta que estos desaparecen tras la corrección de la acidosis.

Se recomienda el uso de las soluciones de rehidratación oral que aconseja la Organización Mundial de la Salud y que normalmente se comercializan; pero, si no se dispone de estas, se pueden elaborar de una manera sencilla: mezclando 5 g de cloruro de sodio (una cucharadita rasa de sal de cocina) con 50 g de arroz precocido o con 40 g de sacarosa en 1 L de agua potable. En caso de utilizar esta formulación, se debe administrar el potasio por medio de zumo de naranja o agua de coco.

En los enfermos con deshidratación grave es preferible comenzar la rehidratación por la vía intravenosa. Como la acidosis profunda (pH menor de 7,2) es frecuente en este grupo de enfermos, se considera más adecuada la solución lactática de Ringer. Además, se requiere la ingesta de suplementos de potasio por vía oral, de ser posible. El déficit total de líquidos en personas con deshidratación grave (10 % o más del peso corporal) se puede reponer sin problemas en las primeras 4 h de tratamiento, administrando la mitad en la primera hora.

Después, se prosigue con el tratamiento oral, que intenta aportar la misma cantidad del líquido excretado. Cuando no exista un equipamiento adecuado para la vigilancia y el seguimiento del enfermo, resultan más seguras la rehidratación oral y la administración de suplementos de potasio por la vía oral.

Tratamiento con antibióticos

Aunque no son necesarios para la curación del cólera, algunos antibióticos reducen la duración y el volumen de las pérdidas hídricas, a la vez que apresuran la eliminación de los patógenos por las heces.

Resulta eficaz una dosis única de tetraciclina (2 g) o de doxiciclina (300 mg) por vía oral. Para los adultos en las zonas donde la resistencia a las tetraciclinas prevalece, es conveniente el empleo de ciprofloxacina en dosis única de 30 mg/kg, sin superar 1 g como dosis total. También se puede indicar un ciclo corto, de 15 mg/kg, dos veces al día durante tres días.

Son sustitutivos eficaces de dichos fármacos la eritromicina (40 mg/kg/día durante 3 días por vía oral) y la azitromicina (1 g, como dosis única, por vía oral). Ambos han demostrado ser significativamente mejores que el trimetoprim-sulfametoxazol.

Recomendaciones generales

Entre las recomendaciones generales para el tratamiento del cólera se citan las siguientes:

- Determinar el grado de deshidratación a la llegada del paciente.
- Rehidratar al paciente en dos fases:
  - Fase de rehidratación (duración de 2-4 h).
  - Fase de mantenimiento (duración hasta el final del episodio diarreico).
- Registrar y revisar periódicamente las entradas y salidas de pacientes en unas gráficas prediseñadas.
- Utilizar la vía intravenosa en situaciones tales como:
  - En todos los pacientes con intensa deshidratación, en los que la velocidad de la infusión varía de 50-100 mL/kg/h.

  - Pacientes con una cierta deshidratación, que no toleran la ingesta de sustancias por vía oral.
  - Pacientes con gran volumen de deposiciones (>10 mL/kg/h) durante la fase de mantenimiento.
- Emplear soluciones de rehidratación por vía oral, basadas en glucosa o arroz, durante la fase de mantenimiento, para cuadrar las pérdidas que vayan ocasionando las diarreas; por lo general, se requieren unos volúmenes de 800-1000 mL/h. No se recomiendan las soluciones de baja osmolaridad.
- Iniciar el tratamiento con antimicrobianos específicos.
- Dar el alta a los pacientes solo si la tolerancia oral es adecuada (>1000 mL/h), la diuresis es satisfactoria (40 mL/h) y el volumen de heces es bajo (400 mL/h).

Empleo de vacunas

Las vacunas orales deben utilizarse en conjunto con estrategias de prevención y control en las áreas donde la enfermedad es endémica. La inmunización debe ser considerada también en las zonas con riesgo de brotes. La vacunación proporciona una respuesta inmediata a corto plazo, mientras que a largo plazo se deben realizar intervenciones como el mejoramiento del agua y desarrollar medidas generales de saneamiento en la comunidad.

Si bien todos los grupos de edades son vulnerables al cólera, en lugares donde los recursos son limitados, la vacunación debe estar dirigida a niños mayores de 1 año y de alto riesgo (Shancholo MORCVAX) o con 2 años y más (Dukoral) (tabla 69.2). Es preciso considerar el contexto epidemiológico y los aspectos logísticos propios de la vacunación.

Tabla 69.2. Características de las vacunas contra el cólera.

Vacuna	Tipo	Pacientes	Eficacia	Beneficios
Dukoral (WC-rBS) Precalificada por la OMS en 2001 Posee licencia en más de 65 países	Monovalente de células enteras de la especie Vibrio cholerae O1 inactivadas con formalina + subtipo B de toxina colérica recombinada	≥6 años: dos dosis orales con intervalo ≥7 días, pero ≤6 semanas Refuerzo a los dos años 2–5 años: tres dosis con igual intervalo Refuerzo cada seis meses	86 % (4-6 meses) 62 % (1 año) 77 % (2 años)	Confiere protección eficaz a corto plazo en niños de 2–5 años Confiere protección contra E. coli-enterotoxigénica Brinda protección de rebaño
Schanchol	Bivalente de serotipo 01 y 0139	≥ 1 año: dos dosis orales con intervalo de 14 días Refuerzo al cabo de dos años	66 % (4-6 meses) 45 % (1 año) 58 % (2 años)	Ofrece protección más prolongada a los niños menores de 5 años No necesitan refuerzo cada seis meses. No se requiere solución, tampón ni agua para su administración Necesita menos espacio de almacenamiento Es más barata

Bibliografía

Boletín Epidemiológico de la República Mexicana. (2013). Semana epidemiológica 45. Recuperado de: https://www.gob.mx/salud/documentos/direccion-general-de-epidemiologia-boletin-epidemiologico-2013-semana-epidemiologica-45.

México. Secretaria de Salud de Hidalgo. Subdirección de Epidemiologia. (2016). Plan de accion cólera. Pachuca, Hgo: Servicios de Salud de Hidalgo, Dirección General de Epidemiologia. Recuperado de: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/402852/BSEMANAL_41.pdf

No authors listed (2017). Deployments from the oral cholera vaccine stockpile, 2013–2017. Wkly Epidemiol Rec, Aug 11; 92(32):437-42. PMID: 28799734. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28799734/

Organización Mundial de la Salud. (2018). Carga mundial de morbilidad. Recuperado de: https://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/es/

Organización Mundial de la Salud. (2018). Determinantes sociales de la salud. Recuperado de: http://www.who.int/social_determinants/es/

Organización Mundial de la Salud. (2018). Cólera. Recuperado de: http://www.who.int/topics/cholera/about/es

Valdés-Gómez, M., Navarro-Machado, V., Molina-Moreira, E., Torres-Ros J., Lozano-Leblanc., A., Cesar-Carrero, J., **et al.** (2014). Actualización en el manejo integral del cólera. Recomendaciones del taller de expertos. Cienfuegos 2018. Medisur, 12(5): 687-92. Recuperado de: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2855.

World Health Organization (2018): Sitio Web Mundial. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cholera

World Health Organization (2018). Sitio Web Mundial. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease.

Zelada-Valdés, A., Ledón-Pérez, T. Y., Fando-Calzada, R. A. (2015). El cólera: una enfermedad infecciosa reemergente. El candidato vacunal cv 638, una herramienta para su prevención Revista CENIC. Ciencias Biológicas, 46(2):131-143. Recuperado de: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181237108003

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 70

Mononucleosis infecciosa

José Eduardo Codispoti Pérez

La mononucleosis infecciosa (MI) es una enfermedad sistémica producida, en el 90 % de las ocasiones, por el virus de Ebstein-Barr (VEB) y que infecta al 95 % de la población. Se conoce también como fiebre glandular o enfermedad de Pfeiffer y la población la denomina enfermedad del beso. El virus de Epstein-Barr pertenece a la familia **Herpesviridae** y a la subfamilia **Gammaherpesviridae**.

Epidemiología

Se trata de un virus ubicuo en las poblaciones humanas, que se encuentra en el 90-95 % de los adultos de todo el mundo. Al igual que los otros virus del herpes, la infección por Epstein-Barr (VEB) es de por vida. Reside en los linfocitos B y se excreta de manera intermitente y asintomática en las secreciones orofaríngeas, lo que supone la forma mayoritaria de transmisión en las poblaciones humanas.

El virus no es muy contagioso, por lo general, se adquiere en la infancia temprana por compartir fómites que portan saliva, o durante la adolescencia, a través de los besos, aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad, además, se transmite por transfusiones de sangre y trasplantes de órganos. La mayor parte de las infecciones por el virus de Epstein-Barr en la infancia son asintomáticas, pero en adolescentes y adultos produce, entre el 25 y el 50 % de las veces, el síndrome de la mononucleosis infecciosa.

Patogénesis

El virus de Epstein-Barr entra en los linfocitos B a través de su interacción con la molécula CD21 (también denominada receptor C3d) en la superficie de los linfocitos B o de las células epiteliales de la nasofaringe. Una vez que el virus ha penetrado en la célula, expresa varias proteínas nucleares denominadas antígenos nucleares de Epstein-Barr (EBNA, por sus siglas en inglés), que activan las proteínas de la membrana de latencia codificadas por el virus y otros productos génicos que regulan la multiplicación de los linfocitos B.

Los episodios descritos arriba se asocian a transformación o inmortalización de linfocitos B, rasgo característico de su infección. Los linfocitos B transformados por el virus de Epstein-Barr proliferan de forma activa y mantienen el ADN del virus dentro del núcleo celular en un estado episómico.

Durante la fase aguda de la infección, hasta el 20 % de los linfocitos B de la sangre periférica expresan antígenos EBNA. El huésped reacciona con una respuesta inmunitaria celular y humoral vigorosa y coordinada. La respuesta inmunitaria humoral incluye anticuerpos IgM e IgG dirigidos a los antígenos de cápside viral (VCA, por sus siglas en inglés) y nucleares (EBNA), así como anticuerpos heterófilos que reconocen los antígenos de superficie de eritrocitos de carnero.

Los anticuerpos heterófilos son de utilidad diagnóstica y están presentes en algún momento hasta en el 90 % de los casos. La respuesta inmunitaria celular comprende linfocitos citolíticos naturales (NK, del inglés natural killer) y linfocitos T (CD4+ y CD8+) específicos del virus de Epstein-Barr. La expansión de los linfocitos T CD8+ durante la infección aguda incluye un subgrupo de células grandes activadas

que se pueden observar en el frotis de sangre periférica y que se denominan linfocitos atípicos.

En la mayoría de los pacientes, los mecanismos de respuesta inmunitaria consiguen controlar la proliferación de linfocitos B inducida por el virus de Epstein-Barr en un período de 4-6 semanas después de la evaluación inicial, y se alcanza una simbiosis con el huésped que puede durar toda la vida.

En alrededor del 15 % de los casos, el virus se excreta de forma asintomática en las secreciones orofaríngeas de adolescentes y adultos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) seronegativos. La tasa de excreción del virus aumenta de forma significativa en pacientes con una inmunidad celular deteriorada, como en la infección por el VIH-1 y en la inmunodepresión asociada al trasplante de órganos.

Diagnóstico

Como las manifestaciones clínicas de la infección aguda por el virus de Epstein-Barr son variables y otros agentes pueden causar síntomas similares, se precisan pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico etiológico. Se utiliza la detección de anticuerpos heterófilos reactivos con eritrocitos de carnero para el diagnóstico de la mononucleosis por el virus de Epstein-Barr.

Estos anticuerpos solo aparecen en dos terceras partes de los pacientes en la primera visita al médico. Si los anticuerpos heterófilos son negativos al comienzo y la sospecha clínica es alta, está justificada la repetición de la prueba a la segunda o la tercera semana de la enfermedad. Aunque la determinación de anticuerpos específicos del virus de Epstein-Barr sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la infección aguda, si se demuestran anticuerpos heterófilos en un caso claro de mononucleosis infecciosa, no sería necesario solicitar estudios serológicos específicos del virus.

Los anticuerpos IgM contra antígenos de la cápside del virus (VCA, por sus siglas en inglés) constituyen el estudio serológico más útil a la hora de diagnosticar una infección aguda por el virus de Epstein-Barr. Unos títulos relativamente altos de anticuerpos IgG anti-VCA persisten de por vida después de la infección inicial y no sirven para establecer el diagnóstico de una infección aguda.

Los anticuerpos anti-EBNA tardan más en aparecer que los anticuerpos de la cápside y la infección aguda por el virus de Epstein-Barr puede diagnosticarse demostrando que ha habido una seroconversión al EBNA. Si el diagnóstico se basa en la aparición de anticuerpos anti-EBNA, las dos pruebas deben realizarse en el mismo laboratorio.

Se destaca el citomegalovirus entre los más frecuente patógenos causantes de síntomas clínicos que se pueden interpretar de manera equivocada como una infección aguda por el virus de Epstein-Barr (VEB). Es menos probable que los pacientes con infección por el citomegalovirus presenten un comienzo abrupto de síntomas. Resulta poco frecuente que la faringitis sea una manifestación prominente de la mononucleosis.

La infección por **Toxoplasma gondii** puede presentarse también como un cuadro febril inespecífico propenso a confundirse con la mononucleosis infecciosa. La faringitis estreptocócica y la estomatitis herpética primaria pueden causar en alguna ocasión síntomas también similares a los de la infección aguda por el virus de Epstein-Barr. Ninguno de estos síndromes se asocia con la producción de anticuerpos heterófilos ni con pruebas serológicas específicas para el diagnóstico del virus de Epstein-Barr.

Por lo general, el diagnóstico diferencial se realiza mediante pruebas serológicas y el cultivo de estos agentes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los microorganismos como el estreptococo A β-hemolítico (SBHGA) y el virus del herpes simple también son frecuentes en la población humana y se puede demostrar su presencia en personas cuyos síntomas se deben a la infección aguda por el virus de Epstein-Barr.

Cuadro clínico

La mayoría de las infecciones agudas por el virus de Epstein-Barr son asintomáticas. El síndrome de la mononucleosis infecciosa consiste en la tríada

clínica: fiebre, faringitis y adenopatías, con linfocitosis atípica y la aparición transitoria de anticuerpos heterófilos.

El período de incubación de la enfermedad, entre la infección y el inicio de los síntomas, suele ser de 30-50 días. El inicio de los síntomas puede ser abrupto o estar precedido por pródromos inespecíficos de malestar general y febrícula de varios días de duración. Aunque el síndrome clásico comprende fiebre, faringitis y adenopatías, los hallazgos pueden consistir en un único síntoma dominante o en cualquier combinación de ellos. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son la cefalea y la anorexia.

Por lo general, en la exploración física, los pacientes presentan fiebre, se suele observar eritema faríngeo, hipertrofia amigdalina y adenopatías cervicales, así como un ligero edema periorbitario. Los hallazgos de la exploración abdominal pueden incluir esplenomegalia y hepatomegalia. La esplenomegalia suele ser máxima entre la segunda y la tercera semana, a veces, no se detecta en la evaluación inicial y se identifica por exploración ecográfica en casi todos los pacientes.

Las adenopatías pueden aparecer en regiones no cervicales, pero de una forma mucho menos prominente que en el cuello. En torno al 5 % de los pacientes presentan un exantema de naturaleza macular, escarlatiniforme o urticariforme. Si se administra ampicilina o sus derivados a los pacientes con mononucleosis infecciosa en la fase aguda, el 90-100 % desarrolla una erupción maculopapular pruriginosa. Los pacientes con exantema inducido por ampicilina en la fase aguda de una infección por el virus de Epstein-Barr suelen tolerar el fármaco y otros derivados de la penicilina cuando se administran después de eliminar la infección.

Complicaciones

Aunque en la mayoría de los pacientes con infección aguda por el virus de Epstein-Barr la recuperación es espontánea, pueden surgir varias complicaciones. En algunos casos, estas complicaciones dominan los hallazgos clínicos y la seroconversión puede ser la única evidencia de la infección aguda. La complicación más grave se da en personas con el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

Este síndrome ocurre en hombres con mutaciones en la proteína asociada a la molécula activadora de la transmisión de señales en linfocitos (SLAM, SAP, del inglés SLAM associated protein) que regula los linfocitos T y NK. Estas personas, por lo demás sanas, presentan síntomas clínicos graves, una elevada linfocitosis que consiste en linfocitos T y B y hepatitis grave.

En el caso de que los pacientes sobrevivan a la infección aguda por el virus de Epstein-Barr, el síndrome puede evolucionar en los meses siguientes hacia una agammaglobulinemia progresiva o hacia un linfoma. El defecto genético asociado a este síndrome puede diagnosticarse intrauterinamente y se recomienda el trasplante de médula ósea precoz para prevenir el asolador síndrome clínico asociado a la infección por el virus de Epstein-Barr.

Varias complicaciones menos graves específicas de sistemas orgánicos se observan con mayor frecuencia que en el síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X. Hay que advertir de manera específica a los pacientes que se puede producir la rotura del bazo, una complicación atribuible a la esplenomegalia, y la consecuente distensión de la cápsula esplénica, que ocurre con mayor frecuencia en la segunda o tercera semana de la enfermedad, cuando sus síntomas remiten.

En ocasiones, la enfermedad acompaña a traumatismos mayores o menores, aunque también se da sin episodios previos manifiestos. Debe aconsejarse a los pacientes evitar las actividades que puedan causar un traumatismo abdominal durante 6-8 semanas, a partir del comienzo de los síntomas. Un dolor en el hipocondrio izquierdo, sobre todo el que irradia a la región subescapular, alertaría de este posible diagnóstico.

Al igual que otras complicaciones de la infección aguda por el virus de Epstein-Barr, la ruptura del bazo puede ocurrir de manera ocasional en pacientes sin ninguna manifestación clínica prominente de

infección aguda por dicho virus. Algunas complicaciones hematológicas son la anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia y la neutropenia. Estas suelen deberse a la combinación de anticuerpos autorreactivos e hiperesplenismo, y generalmente son autolimitadas y desaparecen con la resolución de la enfermedad.

En la anemia hemolítica autoinmunitaria y la trombocitopenia graves puede ser beneficiosa la administración de corticoesteroides. Diversos síndromes neurológicos son complicaciones inusuales de la infección aguda por el virus de Epstein-Barr. El ADN de este virus se ha detectado en el tejido cerebral de un reducido número de pacientes y, aunque estos tienen mucho mejor pronóstico que los afectados por la encefalitis debido al herpes simple, deben recibir por vía parenteral aciclovir o ganciclovir, como en el herpes simple.

Otras complicaciones neurológicas son meningitis aséptica, cerebelitis, mononeuritis múltiple, parálisis facial, síndrome de Guillain-Barré y mielitis transversa. Pueden ser importantes, aunque habitualmente remiten de forma espontánea y se asocian a una recuperación plena en el 85 % de los pacientes, sin necesidad de tratamiento antiviral específico.

La hepatomegalia leve puede detectarse en la mononucleosis infecciosa aguda, y en casi todos los casos cabe esperar una evidencia bioquímica de hepatitis.

Tratamiento

Dado que el virus de Epstein-Barr lo transmiten, por lo general, personas asintomáticas que lo excretan por la vía oral, y como es tan frecuente en la población humana, las intervenciones epidemiológicas para impedir su propagación no resultan prácticas. Todavía no se ha desarrollado ninguna vacuna.

El cuadro clínico suele ser autolimitado y normalmente no es necesaria ninguna terapia específica más allá del uso de ácido acetilsalicílico o paracetamol, como antipiréticos y analgésicos ligeros, salvo en presencia de determinadas complicaciones, por ejemplo, cuando las adenopatías amenazan la vía respiratoria oy en determinados casos de anemia hemolítica autoinmunitaria o trombocitopenia.

Se han empleado ciclos cortos de corticoesteroides para acelerar la recuperación en aquellos casos en que los síntomas son graves o refractarios. Los corticoesteroides no deben usarse de manera sistemática y han de administrarse en ciclos no superiores a 10-14 días, con una disminución progresiva de la dosis, comenzando por una equivalente a 0,5 mg/kg de prednisona.

Aunque la replicación del virus de Epstein-Barr puede inhibirse **in vitro** o **in vivo** con aciclovir y antivirales relacionados, los síntomas de la mononucleosis infecciosa se deben sobre todo a la respuesta inmunitaria contra el virus y aparecen tras el nivel de máxima replicación. No se ha demostrado que los antivirales aceleren de modo significativo la resolución de los síntomas ni que prevengan las complicaciones de la enfermedad.

La mononucleosis infecciosa se suele resolver de manera espontánea, en un período de 3-4 semanas. No se dispone de fármacos específicos para su tratamiento. El principal tratamiento es sintomático, aplicando medidas no farmacológicas. El empleo de fármacos puede aliviar las manifestaciones de la enfermedad.

Medidas no farmacológicas

Como parte del tratamiento de la mononucleosis infecciosa se emplean las siguientes medidas no farmacológicas:

- Mantener una adecuada hidratación.
- Realizar reposo relativo en cama durante la fase aguda de la enfermedad.
- Evitar deportes de contacto y actividad física excesiva durante al menos tres semanas, por el riesgo de una rotura traumática del bazo.
- Advertir a pacientes y familiares que deberán acudir a un centro sanitario ante la presencia de signos de alarma (dificultad respiratoria, dolor abdominal).

Medidas farmacológicas

Las medidas farmacológicas se basan en el empleo de medicamentos tales como:

- Analgésicos y antiinflamatorios: el paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son los fármacos de elección para el tratamiento de sostén. Alivian la fiebre, la odinofagia y la fatiga, entre otros síntomas. No se debe emplear el ácido acetil salicílico por el riesgo de un síndrome de Reye, más frecuente en los infantes.
- Fórmulas de uso tópico: son fórmulas compuestas por antiséptico, antiinflamatorios y analgésicos, para aliviar los síntomas orofaríngeos.
- Antibióticos: se utilizan únicamente en casos de sobreinfección bacteriana. En la faringoamigdalitis exudativa sobreinfectada, está implicado en un 30% de los casos el estreptococo A β-hemolítico (SBHGA), para lo cual es preferible el tratamiento con penicilina V, penicilina benzatina o macrólido, por el riesgo de exantema si se utilizan la amoxicilina o la ampicilina.
- Corticoesteroides: de uso controvertido: no se recomiendan en los casos de mononucleosis infecciosa leve. Alivian la odinofagia y acortan la duración de la fiebre. Se asocian con un mayor riesgo de complicaciones (inmunosupresión e infecciones). Según estudios recientes, durante el tratamiento con aciclovir y predinisolona, la tasa de transmisión orofaríngea del virus de Epstein-Barr se reduce, pero casi no tiene efectos en la duración de los síntomas. Se reserva el uso de corticoesteroides en ciclos cortos (dos semanas), en casos de complicaciones graves de mononucleosis infecciosa, como la afectación miocárdica o neurológica, la obstrucción de vías aéreas, la anemia hemolítica, la neutropenia y la trombocitopenia grave prolongada.
- Aciclovir: bloquea la fase lítica de replicación del virus en la orofaringe, pero no la fase latente. Disminuye la excreción virus de Epstein-Barr en la orofaringe, pero esta se reanuda una vez finalizado el tratamiento. No se ha demostrado el efecto del fármaco sobre la latencia del virus en la sangre periférica. Aunque la evidencia clínica es pobre, podría utilizarse el aciclovir en combinación con corticoides para el tratamiento de algunas complicaciones graves. Podría estar indicado su empleo en pacientes con tratamiento inmunosupresor.

Otros tratamientos

Otros tratamientos de la mononucleosis infecciosa se basan en el empleo de la inmunoglobulina intravenosa si el paciente presenta una trombocitopenia aislada severa. Se indican la plasmaféresis y la inmunoglobulina ante el síndrome de Guillain-Barré. También se emplean anticuerpos monoclonales del tipo anticélulas B, en asociación con leucocitos de donante irradiados, en los procesos linfoproliferativos graves inducidos por el virus de Epstein-Barr. No existe un claro beneficio documentado del uso de la interleucina 2 (IL-2) ni del interferón alfa (IFN-α) para tratar la mononucleosis infecciosa.

Bibliografía

Allen, C., Rooney, C., Gottschalk, S. (2018). Infectious mononucleosis and other Epstein-Barr Virus–Associated Diseases. En: Hoffman R., Benz E., Silberstein, L. H., Heslop, J. W., Anastasis, J. (Eds.). Hematology, basic principles and practice. 7th ed, Philadelphia: Elsevier, Inc.

Downing, C., Mendoza, N. K. S., Tyring, S. (2019). Virus del herpes humanos. In: Callen, J., Cowen, E., Hruza, G., Jorizzo, J., Lui H., Requena, L (Eds.). Dermatología. 4 ed, Barcelona: Elsevier.

Dunmire, S., Verghese, P., Balfour, H. (2018). Primary Epstein-Barr virus infection. Journal of Clinical Virology, 102:84-92. Recuperado de: DOI: 10.1016/j.jcv.2018.03.001

Johannsen, E., Kaye, K. (2020). Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr Virus–Associated Malignant Diseases, and Other Diseases). Cap. 138 En: Bennett, J., Dolin, R., Blaser, M. ed., Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc., pp.1872-90.e7.

Lambert, P., Sugden, B. (2020). Virus y cáncer. Cap. 12 En: Niederhuber, J. J. Armitage, M., Kastan, J., Doroshow and J. Tepper. ed., Abeloff. Oncología clínica. 6th ed. Barcelona: Elsevier España, pp.165-79.

Schooley, R., (2020). Epstein-Barr Virus Infection. Cap. 353 En: L. Goldman and A. Schafer, ed., Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc, pp.2198-2200.

Walls R., Hockberger R. Gausche-Hill M. (2017). Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, 9th Edition. USA: Elsevier Health. Recuperado de: https://www.mea.elsevierhealth.com/rosens-emergency-medicine-concepts-and-clinical-practice-9780323354790.html

Yuste, J. R., Rubio, M., Fernández-Alonso, M., del Pozo, J. L, de la Torre, C., Pastrana, J., et al. (2019). El laboratorio en las enfermedades infecciosas. Cap. 34 En: Prieto Valtueña J., Yuste Ara, J., ed., Balcells. La clínica y el laboratorio. 23rd ed. Barcelona: Elsevier España, pp.809-926.

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 71

Paludismo

Emilio Mario Martínez Almeida / Aymara Curiel Gutiérrez / Héctor Ramón Blanco

El paludismo es una enfermedad infecciosa ocasionada por protozoos y transmitida por la picadura del mosquito del género Anopheles infectado.

Se encuentra diseminada ampliamente en 107 países, ubicados en zonas geográficas del continente africano, el sureste de Asia, las regiones central y sur de América, además del Caribe. Esta enfermedad afecta a más de 3000 millones de personas, con una letalidad de alrededor de dos a tres millones de muertes cada año.

Causas

En cuanto al agente etiológico del paludismo, se conocen cerca de 120 especies de **Plasmodium**, la mayoría pertenecientes al reino animal (aves, reptiles y primates), pero solo 4 afectan al ser humano: **Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae** y **Plasmodium falciparum** (tabla 71.1). Este último es el responsable de los mayores problemas. Se reportan aproximadamente 12 millones de casos clínicos y 1 200 000 muertes cada año, con un alto desarrollo de resistencia a la terapéutica.

Tabla 71.1. Tipos de agentes causantes del paludismo y sus características

Características	*Plasmodium falciparum*	*Plasmodium vivax*	*Plasmodium ovale*	*Plasmodium malariae*
Fase intrahepática	5 días	8 días	9 días	15 días
Merozoítos liberados por cada hepatocito infectado	30 000	10 000	15 000	15 000
Duración del ciclo eritrocitario	48 h	48 h	50 h	72 h
Células eritrocitarias	Células jóvenes (pero puede invadir células de cualquier edad)	Reticulocitos y células de hasta 14 días	Reticulocitos	Células envejecidas
Morfología	Por lo general, solo con forma de anillo; gametocitos con forma de plátano	Formas irregulares, anillos grandes y trofozoítos; eritrocitos agrandados, puntos de Schüffner	Eritrocitos infectados agrandados y ovales, puntos de Schüffner	Frecuentes formas en banda o rectangulares de los trofozoítos

Tabla 71.1. (cont.)

Características	*Plasmodium falciparum*	*Plasmodium vivax*	*Plasmodium ovale*	*Plasmodium malariae*
Color del pigmento	Negro	Amarillo marrón	Marrón oscuro	Marrón-negro
Capacidad para ocasionar recaídas	No	Sí	Sí	No

Epidemiología

El paludismo existe en la mayor parte de las regiones tropicales del mundo. La especie Plasmodium falciparum predomina en África, Nueva Guinea y Haití; la Plasmodium vivax es más frecuente en América central. La prevalencia de ambas es más o menos similar en América del Sur, el subcontinente indio, Asia oriental y Oceanía. La especie Plasmodium malariae se encuentra en la mayor parte de las áreas endémicas, sobre todo en África subsahariana, aunque su frecuencia es mucho menor comparada con las anteriores. La especie Plasmodium ovale es relativamente infrecuente fuera de África y, donde se observa, representa menos del 1 % de los casos.

La epidemiología de la enfermedad es compleja y varía en diferentes áreas dentro de la misma zona geográfica, lo que depende del género de Plasmodium predominante. La transmisión de la infección está en relación con el ciclo que se establece entre el vector, el parásito, el medio ambiente y el hombre.

En el periodo 2000-2013, las tasas estimadas de mortalidad por malaria disminuyeron en un 47 % a nivel mundial y en un 54 % en la región africana. Si se mantiene la tasa anual de disminución que se ha dado en los últimos 13 años, para el 2025 se espera que las tasas de mortalidad por malaria disminuyan en un 55 % al nivel mundial y en un 62 % en la región africana.

Se estima que en el mundo ocurrieron 670 millones menos casos y 4,3 millones menos de muertes por malaria entre los años 2001 y 2013. Por lo tanto, la reducción de las muertes por malaria contribuyó sustancialmente al logro de metas dirigidas a reducir en dos terceras partes la tasa de mortalidad de menores de 5 años de edad en el periodo 1990-2015.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico se fundamenta en elementos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. Los criterios epidemiológicos son los siguientes:

- Antecedentes de exposición, en los últimos 15 días, en áreas con transmisión activa de la enfermedad (ocupación, turismo, desplazamientos, etc.).
- Nexo epidemiológico (tiempo y lugar) con personas que hayan sufrido malaria.
- Antecedentes de hospitalización y transfusión sanguínea.
- Antecedentes de medicación antimalárica en las últimas cuatro semanas.

El periodo de incubación de la enfermedad varía en 8-30 días, lo que depende de la especie; es más corto en el caso de la presencia de la especie Plasmodium falciparum y más largo para la Plasmodium malariae. Sin embargo, algunas cepas de Plasmodium vivax pueden presentar tiempos de incubación de hasta un año.

Las infecciones en la edad adulta pueden ser asintomáticas. También se presentan pródromos de tipo viral, con fiebre, cefalea, dolores generalizados y diarrea. Los accesos palúdicos clásicos son fiebre, escalofríos y tiritones a intervalos regulares (son poco frecuentes, lo habitual es que la fiebre sea irregular).

En algunos casos, el predominio de cefalea, dolor torácico y abdominal, artralgias, mialgias o diarrea puede sugerir otra enfermedad. Son comunes las náuseas, los vómitos y la hipotensión ortostática. La mayoría de los pacientes con infecciones agudas no complicadas presentan pocos signos físicos anormales, aparte de una anemia leve y, en algunos casos, el bazo palpable.

La consecuencia inevitable de una infección de paludismo es la anemia causada por la desnutrición de los glóbulos rojos que provoca el parásito. Resultan comunes la esplenomegalia y la hepatomegalia.

El paludismo grave es ocasionado por la cepa **Plasmodium falciparum**, se manifiesta clínicamente como formas de enfermedades severas que incluyen la malaria cerebral y la malaria grave. Estas se pueden presentar por separado o en combinación.

La malaria cerebral constituye una encefalopatía simétrica y difusa, de comienzo paulatino o brusco después de una convulsión (se presenta en el paludismo falciparum grave). Puede evolucionar al coma, a pesar del tratamiento, con una mortalidad aproximada del 20 % en adultos y 15 % en niños. Los grados menores de embotamiento, deliro o conducta anormal se deben tratar con urgencia, pues el deterioro suele ser rápido.

Los signos neurológicos focales son poco frecuentes y no existen signos de irritación meníngea, aunque puede haber resistencia pasiva a la flexión de la cabeza. Otros síntomas son mirada divergente, reflejo de succión frecuente, reflejos de la córnea conservados, excepto en el coma profundo, tono muscular aumentado o disminuido.

Puede haber posturas en flexión o extensión, reflejos tendinosos variables, los plantares pueden ser en flexión o en extensión y los cremasterianos y abdominales abolidos. Se producen hemorragias retinianas en el 15 % de los enfermos, además de anemia e ictericia frecuentes.

Las convulsiones suelen ser generalizadas, más frecuentes en niños, y se asocian con altas temperaturas (>40 °C). La deficiencia neurológica residual resulta poco frecuente en los adultos que sobreviven a la malaria cerebral (<3 %) no así en los niños que, aproximadamente, el 10 % presenta secuelas neurológicas persistentes.

Los signos de alarma de la malaria complicada se citan a continuación:

- En piel y mucosas: sangrado espontáneo en mucosas (boca, encías y nariz), puntos rojos, petequias o moretones y equimosis.
- En el tracto digestivo: vómito con sangre.
- Signos hepáticos y renales: orina oscura, roja, café y negra. Se observa hematuria (sangre en la orina) y hemoglobinuria (hemoglobina en la orina). La prueba de orina resulta positiva para sangre o hemoglobina. Se nota la ictericia (color amarillo en escleras, mucosas y piel).
- Signos parasitológicos: hiperparasitemia (≥50 000 formas asexuales de **Plasmodium falciparum** o en malaria mixta con **Plasmodium vivax**) esquizontemia (presencia de uno o más esquizontes de **Plasmodium falciparum** en la gota gruesa).
- Signos en gestantes: sangrado vaginal, dolor abdominal o pélvico, dolor intenso o súbito, inmovilidad del feto, toxemia y preeclampsia (parto prematuro).
- Signos neurológicos: debilidad extrema (incapacidad para ponerse de pie, sentarse, caminar y beber), alteraciones de la consciencia y psicosis (delirio, letargia e inconsciencia, trastornos del comportamiento –irritable, agresivo–).
- Signos de dificultad respiratoria: alteración del patrón respiratorio (aleteo nasal, retracciones subcostales, alargamiento de la excursión respiratoria y tos).
- Variaciones extremas en la temperatura corporal: hiperpirexia (fiebre muy alta, temperatura axilar ≥39,5 °C, temperatura rectal ≥40,5 °C), hipotermia (temperatura corporal muy baja, temperatura axilar ≤35,5 ºC, temperatura rectal ≤36,5 °C).
- Trastornos gastrointestinales: vómitos y diarreas a repetición (cinco o más episodios en las últimas 24 h).
- Signos de deshidratación grave: ojos hundidos, llanto sin lágrimas, pérdida de turgencia de la piel (signo de pliegue abdominal positivo: más de 2 s),

alteración en la eliminación urinaria (eliminación escasa de orina –oliguria– y ausencia total de orina –anuria–), orina muy oscura y alteración neurológica (letárgico, inconsciente no puede beber), llenado capilar lento (en lecho ungueal: 3 s o más).

En estos pacientes son frecuentes las sepsis sobreañadidas, en particular, la septicemia por Salmonella sp. y las infecciones nosocomiales por gérmenes oportunistas, localizadas en pulmón y tracto urinario fundamentalmente, que ensombrecen aún más el pronóstico de estos pacientes. Dos complicaciones crónicas son:

- Esplenomegalia tropical (esplenomegalia palúdica hiperreactiva): asociada a infecciones palúdicas crónicas o repetidas que provocan hipergammaglobulinemia, anemia normocítica normocrómica y esplenomegalia.
- Nefropatía palúdica cuartana: infecciones crónicas o repetidas por Plasmodium malariae, que pueden causar lesiones por inmunocomplejos solubles del glomérulo renal y provocar el síndrome nefrótico.

Exámenes complementarios

Como exámenes complementarios para el diagnóstico de la enfermedad se indican los siguientes:

- Rapitest: método de fácil uso y alta confiabilidad que permite, en fracciones de segundos, el diagnóstico de la infección por Plasmodium falciparum, no siendo así en el caso de las cepas Plasmodium vivax y Plasmodium ovale.
- Gota gruesa (GG): método que permite hacer el diagnóstico de certeza del paludismo, en el cual se puede demostrar las formas asexuadas del parásito en el frotis de sangre periférica, teñidos con coloración de Giemsa (coloración de Walker).

El índice de la parasitemia con fines diagnósticos y evolutivos, según resultado de la gota gruesa, se clasifica de tres formas:

- Leve: menos de 50 000 parásitos/mm^3.
- Moderada: de 50 000 a 100 000 parásitos/mm^3.
- Severa: más de 100 000 parásitos/mm^3 o más del 2 % de hematíes parasitados o más del 5 % de hematíes parasitados con más de dos parásitos.

El resultado de la gota gruesa negativa no excluye la posibilidad diagnóstica del paludismo; ante esta situación, está indicado repetir el examen a las 24 h, considerando elementos como el nivel de infestación baja, la fase hepática del Plasmodium y el tratamiento previo con antipalúdicos.

Otros métodos de diagnóstico

A continuación, se mencionan otros métodos de diagnóstico tales como:

- Tinción de los parásitos con tinte fluorescente de naranja acridina: permite el diagnóstico más rápido, cuando la parasitemia es baja, pero es menos precisa que la gota gruesa para la identificación de especies y la cuantificación de la parasitemia.
- Pruebas serológicas para la demostración de anticuerpos, por ejemplo, inmunoglobulina G (IgG): indican historia de enfermedad, tienen el inconveniente de las reacciones cruzadas entre especies de Plasmodium.
- Reacción en cadena de la polimerasa (RCP): es altamente sensible, pero no se halla disponible para el diagnóstico de rutina, posee un valor limitado en poblaciones inmunes debido a las infecciones subclínicas.

Otros exámenes de laboratorio pueden ser los siguientes:

- Hemograma: generalmente, se detecta la anemia normocítica normocrómica.
- Leucograma: bajo o normal, elevado en infecciones graves o bacterianas sobreañadidas.
- Reactantes de fase aguda: eritrosedimentación acelerada y proteína C reactiva positiva.
- Glucemia: normal o disminuida en casos graves, es un signo de mal pronóstico.
- Recuento de plaquetas: moderadamente reducido (100 000 plaquetas/mL), muy disminuido

en casos graves (coagulación intravascular diseminada).
- Urea y creatinina en plasma: normales en infecciones no complicadas, en caso de daño renal, insuficiencia renal aguda y elevación de los azoados.
- Ionograma: alteración de los electrolitos si existe insuficiencia renal aguda, signos de deshidratación.
- Gasometría: acidosis metabólica en casos graves.
- Tiempos de protrombina y tromboplastina parcial: aumentados en infecciones graves.
- Bilirrubina: aumentada.
- Proteínas plasmáticas: disminuidas en casos graves.
- Electroforesis de proteínas: hipergammaglobulinemia usual en pacientes inmunes y semiinmunes.
- Estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR): en casos de paludismo cerebral, presión y proteínas elevadas, concentraciones bajas de glucosa y elevadas de lactato, son signos de mal pronóstico.

Signos de mal pronóstico

Los signos de mal pronóstico, según los exámenes de laboratorio clínico, son los siguientes:
- Hiperparasitemia (>250 000/µL o >5 %).
- Esquizontemia periférica, parásitos maduros pigmentados (>20 % de los parásitos).
- Leucocitosis polimorfonuclear periférica (>12 000/µL).
- Polimorfonucleares en sangre periférica con pigmento palúdico visible >5 %.
- Hematocrito <15 %, concentración de hemoglobina <5 g/dL.
- Glucemia <2,2 mmol/L (<40 mg/dL).
- Uremia >60 mg/dL.
- Creatinina sérica >265 µmol/L (>3,0 mg/dL).
- Concentración alta (>6 mmol/L) de lactato en el líquido cefalorraquídeo y glucorraquia baja, lactato venoso elevado (>5 mmol/L).
- Aumento de las transaminasas séricas (más de tres veces que lo normal).
- Elevación de la 5'nucleotidasa plasmática y de las enzimas musculares, concentraciones bajas de antitrombina III.

Pruebas rápidas de diagnóstico

Las pruebas rápidas de diagnóstico (PRD) incluyen dispositivos que detectan antígenos de los parásitos en una pequeña cantidad de sangre, usualmente entre 5-15 µL. Consisten en un ensayo inmunocromatográfico con anticuerpos monoclonales impregnados en una tira diagnóstica, dirigido contra el antígeno del parásito presente en la sangre del paciente.

El resultado, casi siempre una línea de color, es obtenido entre 5 y 20 min. Las pruebas rápidas no requieren una inversión de capital financiero ni de electricidad, son simples de realizar y fáciles de interpretar. Constituyen una alternativa importante en muchas situaciones donde no es posible garantizar una microscopia de alta calidad o el mantenimiento de una estructura de red.

Por su rapidez en el diagnóstico y su fácil transporte, estas pruebas han sido útiles en la atención de brotes y epidemias, para la búsqueda activa de casos de malaria y, en general, como alternativa a la gota gruesa en localidades donde no es viable la implantación de un puesto de microscopia.

La selección entre la microscopía y las pruebas rápidas pasa por un análisis de costos y viabilidad de capacitación y sostenimiento de la microscopía. También las pruebas rápidas pueden ser de utilidad como complemento del diagnóstico microscópico, ante la duda de una de las especies de Plasmodium observadas en el microscopio, en bancos de sangre como prueba de tamizaje a donantes.

La mayoría de las pruebas rápidas de diagnóstico disponibles solo detectan la cepa **Plasmodium falciparum**, pero varios productos diferencian infecciones causadas por alguna de las otras tres especies. La proteína rica en histidina 2 (HRP2) resulta el antígeno usado porque ofrece una mayor cantidad de las

alternativas disponibles, además, es una proteína específica para la especie Plasmodium falciparum.

Algunas pruebas incluyen también la detección de la enzima aldolasa, específica del género, junto con los monoclonales para la HRP2, ello permite diferenciar las infecciones por Plasmodium falciparum y las de otras especies. El otro grupo grande de pruebas rápidas se basan en la detección de la enzima deshidrogenada láctica del parásito (pLDH).

Existen anticuerpos monoclonales para detectar dicha enzima de Plasmodium (pan-malaria) y otros específicos para Plasmodium falciparum y para Plasmodium vivax. También algunos productos combinan HRP2 y pLDH pan-malaria, lo que permite diferenciar a la Plasmodium falciparum de otras especies.

La OMS recomienda que las pruebas rápidas de diagnóstico tengan una sensibilidad ≥95 %. La mayoría de las pruebas disponibles hoy cumplen esa característica para la Plasmodium falciparum, pero no para otras especies. La sensibilidad disminuye ante densidades parasitarias menores de 500 parásitos/µL en infecciones por Plasmodium falciparum, y en menos de 5000 parásitos/µL en infecciones por Plasmodium vivax.

Resultados falsos positivos pueden ocurrir en un bajo porcentaje de las pruebas. La Reacción cruzada con el factor reumatoideo genera una línea falsa positiva, pero el remplazo de IgG con IgM en productos más recientes reduce ese problema. Los falsos negativos pueden ocurrir por deleción o mutación del gen que codifica para HRP2.

Es importante considerar este último aspecto en algunas regiones donde puedan predominar poblaciones de parásitos con estas características. Se ha sugerido que los anticuerpos anti-HRP2 pueden explicar la negatividad de algunas pruebas, a pesar de una parasitemia significativa.

El resultado de las pruebas rápidas depende de aspectos que van desde la calidad en la fabricación, la conservación adecuada de este insumo durante el transporte y el almacenamiento (los fabricantes normalmente recomiendan que el grado óptimo de temperatura sea 4-30 ºC); su adecuada manipulación y uso en campo.

Diagnóstico diferencial

Ante un cuadro febril compatible con la malaria y que reúna los criterios epidemiológicos debe hacerse la confirmación laboratorial, mediante la realización de la gota gruesa. Si dicha prueba es negativa y la sospecha clínica continúa, el examen microscópico debe repetirse a las 8, 12 o 24 horas, dependiendo de la situación. A la vez que se insiste en la confirmación laboratorial, debe iniciarse al análisis de otras posibilidades diagnósticas.

El diagnóstico clínico diferencial de la malaria se debe realizar con una gran variedad de cuadros febriles infecciosos que tienen un curso agudo y manifestaciones clínicas generales. En especial, es importante considerar cuadros que cursan con fiebre y esplenomegalia, sin embargo, los síntomas iniciales pueden ser sugestivos, incluso, de cuadros virales como influenza u otro cuadro viral autolimitado.

Entre las enfermedades importantes que considerar, en dependencia del cuadro, cabe mencionar la leishmaniasis visceral, la toxoplasmosis aguda, la fiebre tifoidea, la endocarditis infecciosa, la enfermedad de Chagas en fase aguda, la tuberculosis miliar, la brucelosis y la arbovirosis como el dengue. Cuando el cuadro cursa con ictericia, sobre todo en un caso compatible con la malaria complicada, habría que considerar como diagnóstico diferencial la posibilidad de hepatitis grave, leptospirosis íctero-hemorrágica, fiebre amarilla, septicemia y colangitis.

Es preciso destacar que, en áreas endémicas, donde la prevalencia de malaria puede ser alta, la presencia de pocos parásitos no implica que el cuadro clínico sea necesariamente exclusivo por la infección causada por la especie Plasmodium.

Tratamientos

Las terapias en estos casos se fundamentan en dos aspectos fundamentales: prevención y profilaxis, así como el tratamiento medicamentoso o radical.

Tratamiento preventivo y profilaxis

En la figura 71.1 se muestra el algoritmo de tratamiento, que abarca los siguientes elementos:

- La vacuna antipalúdica está en estudio.
- Educación sanitaria a la población.
- Control de vectores por medio de campañas y medidas de control químico.
- Quimioprofilaxis a grupos de alto riesgo, sea locales o viajeros procedentes de áreas no endémicas, y comenzar siempre desde 1-2 semanas con antelación a un viaje hasta cuatro semanas después del regreso.
- Información educacional a los viajeros que visitan las áreas endémicas de la enfermedad.
- Para la administración del medicamento se tendrá en cuenta el área geográfica donde ha estado el paciente, así como la resistencia al Plasmodium. Se indica cloroquina a personas que principalmente visiten el Caribe y América central (al oeste del Canal de Panamá), mefloquina o malarone, a la mayoría de quienes viajen a otras áreas, y doxiciclina, a personas que se contagian en zonas con alta prevalencia de malaria por **Plasmodium falciparum** (resistente a múltiples fármacos).

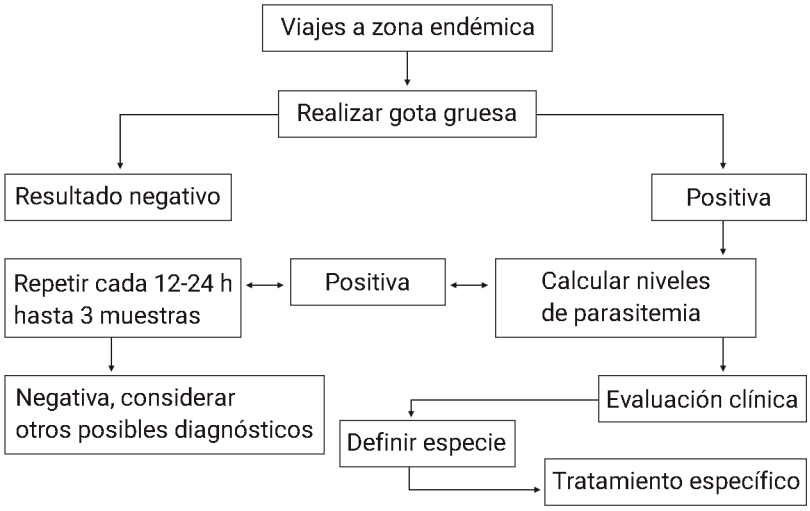

Fig. 71.1. Algoritmo del tratamiento del paludismo.

Tratamiento medicamentoso o radical

Para las infecciones por **Plasmodium falciparum** y **Plasmodium malariae** sensibles a la cloroquina se indican 600 mg de ese fármaco base por vía oral, seguidos de 300-500 mg base a las 6, 24 y 48 h.

Para las infecciones por **Plasmodium vivax** y **Plasmodium ovale**, el tratamiento se basa en el empleo de la cloroquina (1 g): 600 mg base por vía oral, seguida de 500-300 mg base a las 6; 24 y 48 h; seguido por primaquina 30 mg base diariamente por 14 días.

Para las infecciones por **Plasmodium falciparum**, no complicadas y resistentes a la cloroquina, se emplean los siguientes fármacos:

- Artemisina (20 mg) más lumefantrine (120 mg): 4 tabletas dos veces al día por tres días.
- Malarone (1 g de atovaquona más 400 mg proguanil) diario por tres días.
- Sulfato de quinina (650 mg) tres veces al día durante una semana, si se usa menos de siete días se debe asociar con la doxiciclina (100 mg, dos veces al día durante una semana) o la clindamicina (600 mg, dos veces al día durante una semana).

Para la infección severa por **Plasmodium falciparum** complicada se indican estos medicamentos:

- Artesunato: 2,4 mg/kg cada 12 h por 1 día, continuar con una sola dosis diaria por vía intravenosa.
- Quinidina: 10 mg/kg por vía intravenosa durante 1-2 h, continuar con 0,02 mg/kg de peso/min

durante 4 h, y después, con 7,5 mg cada 4 h por vía intravenosa durante 8 h.
- Quinina: 20 mg/kg por vía intravenosa durante 4 h, seguido de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h.
- Artemether: 3,2 mg/kg por vía intramuscular, seguido de 1,6 mg/kg/día, por vía intramuscular.

Las combinaciones recomendadas por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de la malaria se citan a continuación:
- Artemether-lumefantrine: tratamiento de primera línea en múltiples países de África.
- Coartem y riamet:
  - Artesunate-amodiaquina: tratamiento de primera línea en múltiples países africanos.
  - Artesunate-mefloquina: tratamiento estándar en zonas del sudeste asiático.
  - Artesunate-sulfadoxine-pyrimethamina: baja eficacia al compararla con otros regímenes de tratamiento en muchas zonas.
  - Amodiaquina-sulfadoxine: menos costoso, eficacia variable; se recomienda pyrimethamina cuando otros regímenes de tratamiento no están disponibles. Se mantiene esta combinación en algunas zonas.

Tratamiento del paludismo grave

Las medidas generales para el tratamiento del paludismo grave son las siguientes:
- Soporte respiratorio y hemodinámico.
- Aporte de fluidos y electrolitos.
- Monitorear niveles de glucemia cada 4-6 h, el uso de dextrosa de 5-10 % disminuye la probabilidad de una hipoglucemia.
- Considerar el tratamiento con anticonvulsivantes, transfusiones de sangre y antibióticos (si hay infecciones bacterianas) y diálisis. En caso de parasitemia del 5-10 %, se debe valorar la exanguinotransfusión (efectos beneficiosos no claramente demostrados).

Tratamiento específico

El tratamiento específico consiste en la utilización de fármacos tales como quinina o quinidina por vía intravenosa. Esas drogas empleadas de manera habitual obligan al monitoreo cardiaco (si el segmento QT se prolonga más del 25 % del nivel basal se debe reducir la velocidad de infusión).

Estudios recientes indican que el artesunato por vía intravenosa resulta más eficaz y mejor tolerado que la quinina por vía intravenosa. El artesunato se administra en cuatro dosis de 2,4 mg/kg durante tres días, el primer día cada 12 h y después diariamente.

Según la OMS, ese medicamento se emplea para tratar la malaria grave administrando dosis de 3,0 mg/kg a pacientes de menos de 20 kg de peso y 2,4 mg/kg a pacientes de más de 20 kg de peso. A continuación, se especifican los frascos de 60 mg de artesunato a administrar según el peso corporal del paciente:
- Menos de 25 kg de peso: un frasco de 60 mg.
- De 26 a 50 kg de peso: dos frascos de 60 mg.
- De 51 a 75 kg de peso: tres frascos de 60 mg.
- De 76 a 100 kg de peso: cuatro frascos de 60 mg.

Dilución del medicamento se realiza con artesunato reconstituido + solución salina o dextrosa al 5 % + solución de bicarbonato. Los volúmenes de la disolución se especifican en la tabla 71.2.

Tabla 71.2. Volúmenes de la dilución de artesunato

	Volúmenes	
Soluciones	**Intravenosa**	**Intramuscular**
Volumen de solución de bicarbonato	1 mL	1 mL
Volumen de solución salina	5 mL	2 mL
Volumen total	6 mL	3 mL
Concentración de solución de artesunato	10 mg/mL	20 mg/mL

Debe resaltarse como un elemento importante que el agua para inyección no es el diluyente a utilizar.

Posología. Se administran inicialmente tres dosis, aunque el paciente tolere la vía oral:

- Día 1:
  - Dosis 1: administrar inmediatamente del diagnóstico (hora 0).
  - Dosis 2: administrar 12 h después de la primera dosis (hora 12).
- Día 2: dosis 3 (24 h después de la primera dosis).
- Después de las tres dosis iniciales:
  - Si el paciente no puede continuar con el tratamiento vía oral, se debe continuar con el tratamiento parenteral en dosis diarias (cada 24 h y a la misma hora), por un máximo de siete días o hasta que el paciente esté en condiciones de tomar el tratamiento antimalárico por vía oral.
  - Si el paciente tolera la vía oral, se le puede indicar el tratamiento completo por tres días con los derivados de la artemisina.

De no estar disponible el tratamiento parenteral en zonas endémicas, se puede emplear artemeter o artesunato intrarrectal (igual de eficaz). Si aparecen convulsiones, estas se tratan con una inyección intravenosa lenta de benzodiacepinas, por ejemplo, diazepam (dosis de 0,15 mg/kg). El diazepam se puede administrar por vía rectal (0,5-1,0 mg/kg), si la inyección no resulta posible.

Los pacientes cuyas convulsiones no se detienen con dos dosis de diazepam se deben considerar en estado epiléptico y ser tratados con fenitoína (dosis de carga de 18 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día durante 48 h). Si las medidas anteriores no están disponibles o no controlan las convulsiones, se puede utilizar fenobarbital (dosis de carga de 15 mg/kg en inyección intramuscular o intravenosa lenta, seguida de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día durante 48 h).

Si el hematocrito cae por debajo del 20 % o la concentración de hemoglobina lo hace por debajo de 7 g/dL, se debe administrar una transfusión de sangre fresca o concentrado de eritrocitos, sometida a las pruebas pertinentes de detección de enfermedades infecciosas (si no se dispone de sangre fresca se puede utilizar la almacenada en un banco de sangre).

De ser necesario, se administran pequeñas dosis intravenosas de furosemida (20 mg) durante la transfusión, para evitar una sobrecarga circulatoria. En caso de una lesión renal, se emplean las diálisis por el tiempo que sea necesario. Resulta vital descartar la deshidratación (hipovolemia) mediante el examen clínico, incluidas las mediciones de la presión venosa yugular y la disminución de la tensión arterial, cuando el paciente pasa de la postura decúbito a la semiincorporación con el tronco a 45 °.

Si el paciente está deshidratado, se le debe infundir de manera cautelosa la solución salina isotónica para corregir la hipovolemia, controlando la presión venosa yugular clínicamente con el paciente semiincorporado, con el tronco a 45 °. Tanto si se detecta la hipoglucemia (umbral de intervención <3 mmol/L) mediante un análisis de sangre, como si se sospecha desde el punto de vista clínico, se trata administrando 25 g de dextrosa (preferiblemente al 10 %) en pocos minutos.

Antes signos de deshidratación, se deben administrar solo líquidos isotónicos (solución salina al 0,9 %) en una infusión intravenosa lenta para restablecer el volumen circulatorio, pero hay que evitar la sobrecarga circulatoria. Es preciso mejorar la oxigenación despejando las vías respiratorias, aumentando la concentración de oxígeno inspirado y asistiendo la ventilación de manera artificial, si fuera necesario.

El edema pulmonar y la acidosis metabólica se tratan según los criterios establecidos. Varios esquemas de tratamiento de la malaria aparecen descritos en la tabla 71.3.

Tabla 71.3. Esquemas de tratamiento de la malaria por Plasmodium vivax y Plasmodium falciparum

Tratamiento específico	Medicamento y presentación	Dosis y vía de administración en adultos
Tratamiento de la malaria por Plasmodium vivax no complicada	Cloroquina bifosfato (tabletas de 250 mg, contenido de base: 150 mg)	Dosis total: 25 mg base/kg 10 mg/kg inicial, 7,5 mg/kg a las 24 y las 48 h
	Primaquina* (tabletas de 15 mg y 5 mg)	0,25 mg/kg diarios durante 14 días. Dosis máxima de 15 mg/día
Tratamiento de la malaria producida por la asociación Plasmodium falciparum y Plasmodium vivax no complicada	Artemether + lumefantrine (tabletas de 20 mg de artemether y 120 mg de lumefantrine)	6 dosis en total, distribuidas en dos tomas al día por tres días Dosis preempacadas en blísteres, según peso y edad
	Primaquina* (tabletas de 15 mg y 5 mg)	Dosis: 0,25 mg/kg diarios durante 14 días
Tratamiento de la malaria no complicada por Plasmodium falciparum en el embarazo	**Primer trimestre**	
	Quinina: 10 mg de sal/kg	dosis cada 8 h por siete días
	clindamicina 10 mg/kg/	dosis por vía oral cada 12 h durante siete días (a)
	Segundo trimestre	
	Artemether + lumefantrine	
Primera línea de tratamiento para la malaria complicada	Artesunato por vía intravenosa	2,4 mg/kg por vía intravenosa, al ingreso (tiempo 0), y luego, a las 12 y 24 h. Continuar una vez al día hasta tolerar por vía oral el medicamento o hasta completar siete días
	Artemether (tabletas de 20 mg) + lumefantrine (tabletas de 120 mg)	Al tolerar la vía oral, se administran seis dosis en total, distribuidas en dos tomas al día por tres días.
Segunda línea de tratamiento para la malaria complicada	Quinina diclorhidrato (ampollas de 600 mg/2mL de solución inyectable)	Dosis inicial: bolo de 20 mg/kg disuelto en 300-500 mL de dextrosa al 5-10 %, en proporción de 5-10 mL/kg (máximo 500 mL) para pasar en 4 h Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg/dosis cada 8 h, disolver y pasar en 4 h, igual que para la dosis inicial Emplear la quinina vía oral una vez el paciente se recupere de su complicación hasta completar siete días de tratamiento con ese fármaco
	Clindamicina (tabletas de 300 mg) o doxiciclina	15-20 mg/kg/día repartidos en tres o cuatro dosis durante cinco días o dosis de 3 mg/kg/día una vez al día por cinco días

* No se administra en menores de 2 años de edad ni durante el embarazo.

Bibliografía

Aschenbrenner, D. 2020. Treatment Approved for Severe Malaria. Am J Nurs [Online], 120. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32858690/.

Adhanom Ghebreyesus, T. (2017). El informe de la OMS sobre el paludismo revela que los avances se están estancando. [Comunicado de prensa]. Recuperado de: https://www.who.int/es/news/item/29-11-2017-global-response-to-malaria-at-crossroads

Angulo, A. G., de Pablos, E., Navarro, P., Haro, Y., de la Parte M, A., Chacón, N. (2014). Paludismo, endemia rural venezolana del pasado y del presente. INFORMED, 16(2), 51–8. Recuperado de: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_im/article/view/7087

Berberians, G., Rosanova Mt., Torrojia C. (2014). El ABC en prevención del paludismo en viajeros. Arch Argent Pediatr, 112(5):468-473. Recuperado de: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n5a21.pdf

Centers for Disease Control and Prevention (2012). Choosing a drug to prevent Malaria. Atlanta: CDC. Recuperado de: https://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html

Centers for Disease Control and Prevention (2013). Infectious disease related to travels. Atlanta: CDC. Recuperado de: https:/www.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter -3-infectious disease related-to travel/ malaria

Diéguez Fernández, L., Cifuentes Alas, J., Flor Juárez, J., Avelar Hernández, C., García Santos, A, Salinas de la Cruz, O., et al. (2008). Índices maláricos como factores de riesgo en el Departamento del Petén Norte, Guatemala. Rev Cubana Med Trop, 60(2). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602008000200008&lng=es&tlng=es

Ecuador. Ministerio de Salud Pública (2017). Informe del Día del paludismo: considerable disminución de casos y cero mortalidades en Ecuador. Ecuador: Servicio Nacional de Control de Enfermedades transmitidas por Vectores Artrópodos. Recuperado de: https://www.salud.gob.ec/dia-del-paludismo-considerable-disminucion-de-casos-y-cero-mortalidad-en-ecuador/

Fair, R. J. (2014). For Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st century. Perspective in Medical Chemistry; 6:25-64. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159373/

Mcintosh, H. & Olliaro, P. 1998. Artemisinin derivatives for treating severe malaria. Cochrane Database of Systematic Reviews [Online]. Recuperado de: https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000527/full/es

Organización Mundial de la Salud. (2016). Asamblea Mundial de la Salud 2016. Apoyo técnico: una función básica de la OMS. Recuperado de: http://www.who.int/malaria/es/

Organización Mundial de la Salud. (2018). Informe Mundial Anual sobre Paludismo. Ginebra, OMS. Recuperado de: https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/es/

Organización Mundial de la Salud. (2018). Paludismo: información general. Ginebra: OMS. Recuperado de: https://www.paho.org/hq/index.php?option=-com_content&view=article&id=2573:2010general-information-malaria&Itemid=2060&lang=es

Organización Panamericana de la Salud. (2018). Convocatoria para la evaluación final para presentarse a los Cuerpos Directivos: 2021. Periodo a evaluar: 2016-2020. Recuperado de: http://www.who.int/malaria/es/

Paton, R., Kamau, A., Akech, S., Agweyu, A., Ogero, M., Mwandawiro, C., Mturi, N., Mohammed, S., Mpimbaza, A., Kariuki, S., Otieno, N., Nyawanda, B., Mohamed, A., Mtove, G., Reyburn, H., Gupta, S., Bejon, P., Lourenço, J. & Snow, R. W. (2021). Malaria infection and severe disease risks in Africa. Science [Online], 373. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7611598/.

Plewes, K., Leopold, S. J., Kingston, H. W. F. & Dondorp, A. M. Malaria: What's New in the Management of Malaria? Infect Dis Clin North Am [Online], 33. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712767/

Pereira, M. A., Pérez, M. M. (2017). Epidemiología y tratamiento del paludismo. Rev Parasitología, 21(6), 110-116. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-epidemiologia-tratamiento-del-paludismo-13033516

Varo, R., Chaccour, C. & Bassat, Q. 2020. Update on malaria. Med Clin (Barc) [Online], 155. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620355/

World Health Organization, Malaria Control Unit & WHO Special Programme for Research Training in Tropical Diseases 1994. La Artemisina y sus derivados en el tratamiento de la malaria (1994-1995 / informe consulta informal, Ginebra, 27-29 septiembre 1993. Ginebra: Organización Mundial de la Salud

Capítulo 72

Infecciones del sistema nervioso central

Ana Liz Rodríguez Porto

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) constituyen una emergencia médica y requieren ingreso a menudo en unidades de cuidados intensivos. La reducción de la mortalidad por esa causa depende fundamentalmente de la rapidez con que se realice el diagnóstico y del inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado.

Cuestiones generales

Cualquier estructura del sistema nervioso puede ser un sitio de infección activa, debido a casi todos los agentes infecciosos, incluyendo bacterias, virus, espiroquetas, micobacterias, protozoos y helmintos.

Las categorías clínicas fundamentales comprenden la meningitis bacteriana aguda, la meningitis viral aguda, la encefalitis viral, la meningitis subaguda y crónica, así como las infecciones focales: absceso cerebral, empiema subdural, absceso epidural y tromboflebitis supurada.

Las vías de acceso de los microorganismos al sistema nervioso son la diseminación hematógena (más frecuente), la extensión local de una infección en una estructura contigua (oído medio, mastoides y senos paranasales), la implantación directa (traumatismos y malformaciones congénitas) y la invasión a través de los nervios periféricos (rabia).

Algunos síntomas y signos como la cefalea y la fiebre son comunes en casi todos los tipos de infecciones y pueden aparecer signos meníngeos, alteraciones del sensorio, convulsiones, manifestaciones neurológicas focales, así como de hipertensión endocraneana, entre otros, según la categoría clínica de la infección.

Para el tratamiento oportuno resulta vital diferenciar de forma inmediata cada uno de los trastornos referidos, identificar el microorganismo patógeno que los causa y emprender la terapéutica con los antimicrobianos apropiados.

Meningitis bacteriana aguda

La meningitis bacteriana aguda (MBA) es una infección supurativa aguda localizada en las leptomeninges y en el espacio subaracnoideo, la reacción inflamatoria afecta con frecuencia, en mayor o menor grado, al parénquima cerebral (meningoencefalitis). Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por el comienzo de los síntomas meníngeos en el curso de horas. Su epidemiología ha cambiado de manera notable desde la introducción de las vacunas conjugadas.

La meningitis bacteriana aguda constituye una emergencia médica y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en todas las edades, por lo que se debe aplicar un tratamiento rápido después de establecer la causa específica de esa infección. A pesar de los avances en su diagnóstico y tratamiento, aún tiene una elevada mortalidad (17-28 %), requerimientos de tratamiento en unidades de cuidados intensivos, así como el riesgo de secuelas a largo plazo.

Epidemiología

La meningitis bacteriana es la forma más común de la infección supurativa intracraneal, con una incidencia anual estimada de 0,6-4 casos por 100 000 habitantes. La introducción de vacunas

proteicas conjugadas contra Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae tipo b (Hib) ha cambiado de manera significativa la epidemiología de esa infección.

Por esa razón, en la actualidad, los organismos comunes responsables de la meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad son Streptococcus pneumoniae (alrededor del 50 % de los casos), Neisseria meningitidis (alrededor del 25 %), Streptococcus del grupo B (alrededor del 15 %) y Listeria monocytogenes (alrededor del 10 %). En la actualidad, la Haemophilus influenzae tipo b es responsable de menos del 10 % de los casos de meningitis bacteriana, especialmente en niños no vacunados y adultos.

La mayoría de las bacterias causantes de la meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad alcanzan el sistema nervioso central por la vía sanguínea, después de la colonización de la nasofaringe. La Streptococcus pneumoniae es la causa más común de meningitis en personas mayores de 20 años de edad, ocasiona la mitad de los casos reportados (1,1 por 100 000 personas cada año).

La neumonía neumocóccica es la condición predisponente fundamental que incrementa el riesgo de padecer meningitis neumocóccica, como causas, se señalan la coexistencia de otitis media y sinusitis aguda o crónica por neumococo, alcoholismo, diabetes mellitus, esplenectomía etc. La mortalidad asociada a esta infección permanece cercana al 20 %, a pesar de la antibioticoterapia.

La Neisseria meningitidis es el microorganismo causante de meningitis recurrente epidémica cada 8-12 años. Como infección asociada a los cuidados sanitarios, causada en más del 38 % de los casos por bacilos gramnegativos, la meningitis en pacientes hospitalizados también representa un problema creciente a nivel mundial.

Etiología

Los principales organismos causantes de la meningitis bacteriana aguda son: **Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Streptococcus del grupo B, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulasa** negativo y Bacilos entéricos gramnegativos.

Se señala una estrecha relación entre la edad, la condición clínica del paciente y el agente responsable de la enfermedad, como aparece en la tabla 72.1.

Tabla 72.1. Asociaciones fundamentales entre los organismos causantes de la meningitis bacteriana aguda y las características del paciente

Edad y condición clínica	Microorganismos frecuentes
Menor de 1 mes de nacido	Streptococcus del grupo B, **Escherichia coli**, **Listeria monocytogenes**
1 mes - 50 años de edad	**Streptococcus pneumoniae**, **Neisseria meningitidis**, **Haemophilus influenzae** (actualmente muy poco frecuente)
Mayor de 50 años, alcoholismo enfermedad debilitante asociada, inmunodeficiencia celular	**Streptococcus pneumoniae**, **Listeria monocytogenes**, bacilos gramnegativos
Herida craneal quirúrgica, postrauma de cráneo, posneurocirugía, catéter lumbar, Derivación ventrículo-peritoneal infectada	**Staphylococcus epidermidis**, **Staphylococcus aureus**, coliformes, **Propionibacterium acnes**, bacilos gramnegativos facultativos y aeróbicos, incluidas **Pseudomonas aeruginosa** y **Acinetobacter baumannii**

Diagnóstico y cuadro clínico

Para realizar el diagnóstico hay que tener en cuenta las manifestaciones clínicas y el resultado de los exámenes complementarios. Las manifestaciones más características de la meningitis bacteriana aguda en los adultos se citan a continuación:

- Triada clásica de fiebre, cefalea y rigidez de nuca (más del 90 %).
- Alteraciones del sensorio: varían desde el letargo hasta el coma (75 %).
- Otras: vómitos, náuseas y fotofobia.
- Convulsiones al inicio o durante el curso de la enfermedad (20-40 %).
- Signos focales: paresias, parálisis, déficit visual y parálisis de pares craneales (VI).
- Signos de aumento de la presión intracraneal (PIC): papiledema, bradicardia, pupilas midriáticas con poca respuesta a la luz, hipertensión arterial, respiración irregular, deterioro del nivel de conciencia, etc.; la herniación cerebral resulta la complicación más temida.

Algunos signos clínicos específicos pueden orientar al diagnóstico de microorganismos individuales; el más importante de estos es la erupción de la meningococcemia, que comienza como rash maculopapular eritematoso difuso, semejante al exantema viral, y que rápido se transforma en lesiones purpúricas petequiales, localizadas en el tronco, las extremidades inferiores, las membranas mucosas y conjuntivas y, en ocasiones, palmoplantar.

En algunos pacientes, la enfermedad es fulminante y progresa a la muerte a tras algunas horas de iniciarse los síntomas.

Exámenes complementarios

Para realizar el diagnóstico de la meningitis bacteriana aguda, el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) resulta fundamental, este comprende el examen citoquímico, la tinción de Gram, el cultivo y otros estudios en relación con la sospecha etiológica.

La tinción de Gram revela la presencia de bacterias en el 50-80 % de los casos y los cultivos son positivos al menos en el 80 %; pero, en los pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano previo, la sensibilidad de ambos estudios es menor del 50 %. Las alteraciones típicas del líquido cefalorraquídeo se expresan a continuación:

- Tensión: >180 mm H_2O
- Leucocitos: entre 100-10 000/µL, predominio de neutrófilos.
- Hematíes: ausentes en caso de punción no traumática.
- Glucosa: <2,2 mmol/L (<40 mg/100 mL).
- Glucosa sérica: <0,4 mmol/L.
- Proteínas: >0,45 g/L (>45 mg/100 mL).
- Tinción de Gram: positiva en más del 60 % de los casos.

El cultivo representa la regla de oro para el diagnóstico de la meningitis bacteriana aguda y es positivo en más del 80 % de los casos.

La aglutinación de látex (LA, por sus siglas en inglés) resulta útil para la detección de antígenos bacterianos en casos de meningitis por **Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae** tipo B, **Streptococcus** grupo B y **Escherichia coli**. Ante la presencia de **Streptococcus pneumoniae** y **Neisseria meningitidis**, la especificidad de la aglutinación de látex resulta del 95-100 %. La aglutinación de látex ha sido desplazada por la detección de ácido nucleico bacteriano en el líquido cefalorraquídeo.

La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) detecta el ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano e incrementa el aislamiento de patógenos en las infecciones del sistema nervioso central. Se considera especialmente útil en los pacientes tratados días antes con antimicrobianos. Hoy se encuentran disponibles múltiples métodos de RCP en el líquido cefalorraquídeo para detectar el ácido nucleico de **Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Haemophilus influenzae** y **Streptococcus agalactiae** (estreptococo grupo B).

Se debe obtener el hemocultivo de inmediato ante la sospecha de una meningitis bacteriana aguda. La tinción y el cultivo del aspirado de petequias posibilita detectar la presencia de **Neisseria meningitidis**. La biopsia de petequias para tinción de Gram permite revelar el microorganismo (rash de meningococcemia resulta de la siembra del patógeno en la piel con daño vascular endotelial).

Los exámenes complementarios también incluyen leucograma, glucemia, ionograma y coagulograma.

De acuerdo con criterios clínicos, se valorará la necesidad de desarrollar estudios de neuroimágenes (tomografía axial computarizada y resonancia magnética) ante de la punción lumbar. Tales estudios deben realizarse en pacientes con antecedentes de inmunosupresión, traumatismo craneoencefálico reciente, déficit neurológico focal (incluidos papiledema y estupor/coma), evidencias clínicas de aumento de la tensión intracraneal y enfermedad neoplásica.

Dada su superioridad para demostrar la presencia de edema e isquemia cerebrales, la resonancia magnética es preferible a la tomografía axial computarizada. Si se retrasa la punción lumbar para la práctica de los estudios de neuroimágenes, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico después de haber obtenido los cultivos de sangre.

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer el diagnóstico diferencial con diversas enfermedades, entre ellas:

- Encefalitis por virus del herpes simple (VHS).
- Meningitis subaguda (**Mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Treponema pallidum**).
- Infecciones supurativas focales: absceso cerebral, empiema subdural y epidural.
- Infecciones focales supuradas del sistema nervioso central (absceso cerebral, empiema subdural y epidural).
- Hemorragia subaracnoidea.
- Meningitis carcinomatosa o linfomatosa.
- Meningitis por hipersensibilidad inducida por fármacos y lupus eritematoso sistémico.
- Fiebre exantemática de las montañas rocosas.

Complicaciones

Entre las complicaciones de la meningitis bacteriana aguda se presentan las siguientes:

- Neurológicas: edema cerebral, hidrocefalia, derrame subdural, empiema subdural, absceso cerebral, ventriculitis, tromboflebitis cortical e infarto cerebral.
- No neurológicas: bacteriemia, endocarditis, artritis piógena, shock séptico, coagulación intravascular diseminada, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, hiperosmolaridad, hipotermia y arritmias cardiacas.

Tratamiento

El tratamiento de la meningitis bacteriana aguda conlleva medidas generales y sintomáticas, así como una terapia específica. A continuación, se mencionan las medidas generales:

- Considerar que se trata de una enfermedad de declaración obligatoria.
- Ingresar en unidades de atención al paciente grave.
- Mantener vías aéreas permeables, vía venosa profunda y monitoreo continuo de las funciones cardiovasculares, respiratoria y de los parámetros vitales.
- Conservar el aporte hídrico y electrolítico, administrando los líquidos imprescindibles para garantizar un adecuado estado hemodinámico (solución salina al 0,9 %, dextrán 40).
- Corregir las alteraciones del equilibrio ácido-básico.
- Monitorear la presión intracraneal (PIC) en caso necesario.

Algunas de las medidas sintomáticas son las siguientes:

- Administración de antipiréticos: dipirona (600-1000 mg, por vía intramuscular, cada 4-6 h).
- Empleo de medicación anticonvulsiva:
  - Lorazepam: 0,1 mg/kg por vía intravenosa.
  - Diazepam: bolo de 10 mg por vía intravenosa.
  - Fenitoína: 15 mg/kg por vía intravenosa.
  - Fenobarbital: 5-10 mg/kg por vía intravenosa.
  - Tiopental: bolo 3-5 mg/kg por vía intravenosa, seguido de una infusión de 20-30 µg/kg/min.
- Tratamiento de la hipertensión endocraneana:
  - Elevación de la cabeza del paciente a 33-45 °.

- Administrar manitol al 20 %: 0,25 g/kg/dosis, por vía intravenosa.
- Mantener la hiperventilación controlada hasta llegar a $PaCO_2$ de 30-35 mmHg.

La demora en el diagnóstico y el inicio de la terapia antimicrobiana se asocia al incremento del riesgo de curso clínico adverso. La elección del tratamiento empírico con antibióticos debe basarse en la identificación de especies bacterianas comunes que causan la enfermedad, de acuerdo con el grupo de edad del paciente, su estado clínico, así como en los patrones locales de susceptibilidad a antibióticos de los patógenos predominantes.

El tratamiento específico se debe iniciar rápido, una vez tomadas las muestras de sangre y de líquido cefalorraquídeo, sin exceder los 30-60 min el intervalo entre la evaluación del paciente y la primera dosis del medicamento antimicrobiano. Se recomienda seguir los siguientes pasos:

— Administrar dexametasona por vía intravenosa, en dosis de 0,15 mg/kg cada 6 h durante 2-4 días; la primera dosis se administra 15-20 min antes o concomitante con la primera de antibiótico, con el objetivo de bloquear la producción de factor de necrosis tumoral.
— La selección del medicamento antimicrobiano depende de los resultados del estudio del líquido cefalorraquídeo (tinción de Gram) (tabla 73.2), el cultivo y las pruebas para el diagnóstico rápido. En casos de resultados dudosos y pendientes, se inicia el tratamiento empírico, según la epidemiología local, la edad del paciente y la presencia de enfermedades subyacentes y de factores de riesgo específicos (tabla 73.3).
— En casos de meningitis con cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo a Streptococcus pneumoniae y resultados de estudios de susceptibilidad in vitro disponibles, se recomienda el tratamiento antimicrobiano que muestra la tabla 73.4.
— Para los casos donde el cultivo del líquido cefalorraquídeo resulta positivo a otras bacterias, también se aconseja el tratamiento anterior.

Tabla 73.2. Tratamiento de la meningitis bacteriana según la tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo

Resultado	Etiología	Régimen sugerido primario	Alternativo
Diplococo grampositivo	**Streptococcus pneumoniae**	Ceftriaxone o cefotaxime + vancomicina + dexametasona	Meropenem, moxifloxacina
Diplococo gramnegativo	**Neisseria meningitidis**	Ceftriaxone o cefotaxime	Pen G, ampicillina, moxifloxacina, cloranfenicol
Bacilo grampositivo o cocobacilos	**Listeria monocytogenes**	Ampicillina + gentamicina	TMP-SMX Si alergia Penicilina
Bacilo gramnegativo	**Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa** Entéricos	Ceftazidima o cefepime + gentamicina	Meropenem, aztreonam, dexametasona no recomendada para bacilos gramnegativos diferentes a H. influenzae

Tabla 73.3. Tratamiento empírico de la meningitis bacteriana con tinción de Gram negativa en líquido cefalorraquídeo

Edad/condición clínica	Etiología	Régimen primario	Alternativa
<1 mes	Estreptococo grupo B, **Escherichia coli**, **Listeria monocytogenes**	Ampicilina + cefotaxime + gentamicina	Ampicilina + cefotaxime o ampicillina + gentamicina
1 mes-50 años	**Streptococcus pneumoniae, meningococo, Haemophilus influenzae** poco común **Listeria monocytogenes**, es poco probable. Si es inmunocompetente: ampicilina	Ceftriaxone o cefotaxime o cefepime + vancomicina + aciclovir + dexametasona	Meropenem + vancomicina + dexametasona
>50 años o alcohólico, con enfermedad debilitante o deficiencia de la inmunidad celular	**Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes**, meningococo, bacilos gramnegativos	Ampicilina + ceftriaxone o cefotaxime + vancomicina + dexametasona	Meropenem + vancomicina + dexametasona
Posneurocirugía, ventriculostomía/ catéter lumbar, derivación ventriculoperitoneal, trauma craneal penetrante	**Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes, Staphylococcus aureus**, bacilos gramnegativos aerobios y facultativos, incluye **Pseudomonas aeruginosa** y **Acinetobacter baumannii**	Vancomicina + cefepime o ceftazidime	Vancomicina + meropenem

Nota: Recomendado para agentes patógenos comunes en pacientes inmunocompetentes.

Tabla 73.4. Tratamiento específico para la meningitis bacteriana según el cultivo del líquido cefalorraquídeo con resultados de estudio de susceptibilidad in vitro disponibles

Germen	Etiología	Régimen primario	Alternativa
Haemophilus influenzae Dexametasona	Cefalosporinasa (beta-lactamasa II) positiva	Ceftriaxone	Si el paciente presenta alergia a la penicilina, se emplean el cloranfenicol, la ciprofloxacina o el aztreonam
Neisseria meningitidis	-	Penicilina G, ceftriaxone, cloranfenicol (menos efectivo)	Meropenem, moxifloxacina

Tabla 73.4. (cont.)

Germen	Etiología	Régimen primario	Alternativa
Streptococcus pneumoniae Dexametasona	Penicilina G CIM <0,1 µg/mL	Penicilina G, ampicilina	Ceftriaxone, cloranfenicol
	CIM =0,1-1 µg/mL	Ceftriaxone, cefotaxime	Cefepime, meropenem
	CIM ≥2 µg/mL	Vancomicina + ceftriaxone o cefotaxime o cefepime	Moxifloxacina
	Ceftriaxone CIM ≥1 µg/mL	Vancomicina + ceftriaxone o cefotaxime o cefepime	Moxifloxacina Si MIC >2 µg/mL, se añade rifampicina a vancomicina + ceftriaxone o cefotaxime
Escherichia coli, otros coliformes, Pseudomonas aeruginosa	-	Ceftazidime o cefepime + gentamicina	Meropenem, ciprofloxacina

Leyenda: CIM: concentración inhibitoria mínima.

De manera general, todos los fármacos antimicrobianos se utilizan por vía intravenosa, con dosis completa intermitente. Las dosis usuales de en el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda se refieren seguidamente:

— Cefotaxime: 2 g cada 4-6 h.
— Ceftriaxone: 2 g cada 12 h.
— Ceftazidime: 2 g cada 8 h.
— Cefepime: 2 g cada 8 h
— Vancomicina: 500-750 mg cada 6 h.
— Meropenem: 2 g cada 8 h.
— Ampicillina: 2 g cada 4 h.
— Penicilina G: 4 000 000 U cada 4 h.
— Cloranfenicol: 1 g cada 6 h.
— Gentamicina: 2 mg/kg.
— Ciprofloxacina: 400 mg cada 8-12 h.
— Moxifloxacina: 400 mg cada 24 h.
— Trimetropina-sulfametoxazol (sulfaprim): 5 mg/kg cada 6-8 h.

Además, la duración del tratamiento varía según el patógeno que se trate:

— Streptococcus pneumoniae: 10-14 días.
— Neisseria meningitidis: 7 días.
— Haemophilus influenzae: 7 días.
— Listeria monocytogenes: 14-21 días.
— Estreptococo grupo B: 14-21 días.
— Bacilos gramnegativos: 21 días.

Los contactos estrechos del caso índice de pacientes con meningitis bacteriana aguda por Neisseria meningitidis y Haemophilus influenzae tipo B deben recibir profilaxis con regímenes de medicamentos antimicrobianos mostrados en la tabla 73.5.

Pronóstico

La mortalidad asociada a la meningitis bacteriana se relaciona estrechamente con el organismo causal, siendo del 20 % para Streptococcus pneumoniae, del 15 % para Listeria monocytogenes y del 3-7 % para las infecciones ocasionadas por Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis y estreptococos del grupo B. Entre los signos de mal pronóstico relacionados con aumento del riesgo de muerte se señalan la disminución del nivel de

conciencia en el momento del ingreso hospitalario, la aparición de convulsiones en las primeras 24 h, los signos de hipertensión endocraneana, una edad menor de un año o mayor de 50 años y la demora en el inicio del tratamiento. Secuelas moderadas y severas ocurren en aproximadamente el 25 % de los sobrevivientes de la enfermedad, la incidencia exacta varía con el organismo infectante.

Tabla 73.5. Tratamiento antimicrobiano profiláctico de la meningitis bacteriana aguda

Microorganismo	Régimen recomendado
Haemophilus influenzae tipo B	Rifampicina: 20 mg/kg/día por 4 días (no más de 600 mg/día) para niños mayores de un mes 10 mg/kg/día durante 4 días en niños menores de un mes
Neisseria meningitidis	Rifampicina: 10 mg/kg/día durante 2 días (no más de 600 mg/día) para adultos y niños con un mes y más de edad 5 mg/kg cada 12 horas por dos dosis en niños menores de un mes. Ceftriaxone: 250 mg por vía intramuscular en dosis única para adultos 125 mg por vía intramuscular en menores de15 años Ciprofloxacina: 500 mg, dosis única en mayores de 18 años

Meningitis viral aguda

La meningitis viral aguda es una infección aguda de las meninges, asociada con un perfil inflamatorio del líquido cefalorraquídeo y causado, fundamentalmente, por enterovirus. Por lo general, dicha infección es autolimitada y tiene pronóstico mucho mejor en comparación con la meningitis bacteriana.

En algunos casos, la meningitis viral aguda se asocia con una infección concurrente del parénquima cerebral (meningoencefalitis). Debido a que en muchos casos los cultivos de rutina resultaban negativos, existieron referencias a esta enfermedad como meningitis aséptica y meningitis linfocítica (pleocitosis linfocítica en el líquido cefalorraquídeo).

Alrededor de las dos terceras partes de los casos de meningitis aséptica con cultivo negativo tienen etiología vírica específica, que puede ser identificada en la actualidad mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa en el líquido cefalorraquídeo.

Causas

Los enterovirus constituyen la causa más común de la meningitis viral aguda, están presentes en el >85 % de los casos en los que se identifica una causa específica.

Existen otros virus causantes de la meningitis viral aguda, tales como:

— Virus del herpes simple (VHS-2).
— Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
— Virus de la varicela zóster (VVZ).
— Virus de Epstein-Barr (VEB).
— Virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV, por sus siglas en inglés).
— Virus del zika.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico se realiza mediante la presencia de manifestaciones clínicas y los resultados de los exámenes complementarios. Las manifestaciones clínicas de la meningitis viral aguda son similares a las que se presentan en los casos de meningitis bacteriana aguda, pero usualmente menos intensas. Estas se caracterizan por:

— Cefalea: casi siempre presente, frontal o retroorbitaria, asociada con fotofobia, fiebre, signos de irritación meníngea (por lo general, rigidez leve de la nuca).
— Malestar general: mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarreas y combinaciones de estos.
— Letargo leve o somnolencia: pocas veces toma más profunda del sensorio.

— Convulsiones: signos neurológicos focales suelen indicar la presencia de encefalitis y de otras infecciones del sistema nervioso central.

Exámenes complementarios

El estudio del líquido cefalorraquídeo es la prueba más importante para el diagnóstico y comprende los siguientes exámenes:

— Estudio citoquímico: pleocitosis linfocítica (25-500 células/μL), proteínas elevadas ligeramente (0,2-0,8 g/L), glucosa normal, presión de apertura normal o algo elevada (100-150 mmH_2O).
— Tinciones de Gram, bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) y tinta china: no permiten visualizar los microorganismos.
— Cultivos virales en el líquido cefalorraquídeo: baja sensibilidad diagnóstica (a diferencia de su utilidad en las meningitis bacterianas). Algunos virus específicos pueden ser también aislados de heces, sangre, orina y la faringe.
— Reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés): la amplificación del ácido nucleico viral específico (ADN o ARN) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es actualmente el método más importante para el diagnóstico de las infecciones virales del sistema nervioso central. Se encuentran disponibles paneles para estudios de PCR-LCR de múltiples virus: VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VEB, HHV6, enterovirus; también para el Virus del Nilo Occidental (VNO), aunque menos sensibles que la inmunoglobulina M (IgM) en el líquido cefalorraquídeo (tema tratado más adelante en este capítulo).
— Estudios serológicos: corroboran la síntesis intrarraquídea de anticuerpos específicos contra algunos virus, demostrada por la presencia de la inmunoglobulina M o por un mayor índice de la inmunoglobulina G (IgG). Estas pruebas no son útiles para un diagnóstico y tratamiento urgente, pero pueden ser empleadas para la corroboración retrospectiva de un diagnóstico específico.

De manera general, usando una variedad de técnicas diagnósticas, incluyendo PCR-LCR, cultivo y serología, la causa viral específica puede encontrarse en el 60-90 % de los casos de meningitis viral.

Los estudios de neuroimágenes (preferiblemente resonancia magnética antes que tomografía axial computarizada) no son en absoluto necesarios en pacientes con meningitis viral no complicada, pero deben realizarse en aquellos con alteraciones de conciencia, convulsiones, signos de focalización neurológica, tratamientos y condiciones de inmunusupresión y perfil atípico en el líquido cefalorraquídeo.

Como otros exámenes de laboratorio, se pueden indicar los siguientes: leucograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), glucosa, electrolitos en suero, estudios serológicos en suero para el diagnóstico de una infección por virus con bajas tasas de seroprevalencia en la población general; por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana.

Diagnóstico diferencial

Para realizar el diagnóstico diferencial, se deben considerar afecciones que pueden confundirse con meningitis viral, tales como:

— Meningitis bacteriana no tratada o parcialmente tratada con antimicrobianos.
— Etapas tempranas de meningitis por hongos, micobacterias o **Treponema pallidum**, meningitis causada por Mycoplasma, **Listeria monocytogenes, Brucella spp., Coxiella burnetii, Leptospira spp.** y **Rickettsia spp**.
— Meningitis secundaria a enfermedades inflamatorias no infecciosas, como lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis y meningitis por hipersensibilidad.
— Infecciones parameníngeas.
— Infecciones neoplásicas.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento para la meningitis vital aguda es básicamente sintomático, incluye el uso de analgésicos, antipiréticos, antieméticos y la vigilancia del aporte de líquidos y electrolitos. Podría no ser necesaria la hospitalización en pacientes

inmunocompetentes, sin convulsiones ni signos focales, buen nivel de conciencia y perfil clásico del líquido cefalorraquídeo.

La mayor parte de los casos de infecciones del sistema nervioso central por Enterovirus son benignos y se resuelven de forma espontánea, por lo que no necesitan un tratamiento antiviral específico.

En los pacientes con meningitis causada por el virus del herpes simple (VHS-1 y VHS-2), con infección grave por el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus de la varicela zóster (VVZ), se indica el aciclovir por vía oral o intravenosa, 15-30 mg/kg/día en tres dosis divididas, para continuar por vía oral con los siguientes fármacos:

— Aciclovir: 800 mg cinco veces al día.
— Famciclovir: 500 mg cada 8 h.
— Valaciclovir: 1000 mg cada 8 h.

La duración total del tratamiento es de 7-14 días. En casos de la enfermedad menos grave, se indica el tratamiento solo con fármacos orales y, en casos de meningitis por VIH, se debe indicar tratamiento antirretroviral. La vacunación es efectiva en la prevención del desarrollo de meningitis y otras complicaciones neurológicas asociadas con poliovirus, sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Existe un buen pronóstico para pacientes adultos en cuanto a la recuperación completa de la meningitis viral aguda. En pocos casos se reporta cefalea persistente, incoordinación, deterioro intelectual y astenia generalizada por semanas o meses.

Encefalitis viral

La encefalitis viral es un proceso inflamatorio del parénquima cerebral con evidencias clínicas o de laboratorio de disfunción neurológica, que con frecuencia se asocia a la meningitis (meningoencefalitis). Gran cantidad de agentes virales pueden causar la infección del sistema nervioso central, la cual puede presentarse como un componente secundario de una infección sistémica o como la manifestación única o predominante de la encefalitis viral.

Por lo general, dos de cada tres casos de encefalitis permanecen como de causa desconocida, a pesar de los esfuerzos diagnósticos. El síndrome de la encefalitis aguda viral se caracteriza por: fiebre, cefalea y alteración del estado mental, asociándose con déficit neurológico focal en correspondencia con el área afectada del sistema nervioso, que varía según los agentes patógenos específicos.

A partir de lo anterior, la presentación clínica de los pacientes con encefalitis viral puede ser heterogénea y resulta necesario un elevado índice de sospecha ante todo paciente con signos de infección y disfunción del sistema nervioso central.

Causas

Los principales virus causantes de encefalitis aguda son:

— Comunes:
  - Herpes virus: herpes simple tipo 1, virus de la varicela zóster y virus de Epstein-Barr.
  - Arbovirus: virus del Nilo Occidental, encefalitis de San Luis, virus de La Crosse.

— Menos comunes:
  - Fiebre de la garrapata del Colorado.
  - Encefalitis equina oriental y occidental.
  - Rabia.
  - Citomegalovirus, enterovirus.
  - Virus Powassan.
  - Parotiditis.

Nuevas causas de infecciones virales del sistema nervioso central aparecen constantemente, identificándose hace poco tiempo el virus de Nipah (familia **Paramyxovirus**), causante de brotes de encefalitis en el sureste asiático, y el virus de Toscana (familia **Bunyavirus**), causante de la meningitis en Europa.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico se realiza mediante los datos que aportan los datos clínicos y los resultados de los exámenes complementarios. El cuadro clínico de la encefalitis viral resulta similar al de las meningitis virales, acompañado de signos que evidencian

afectación del tejido cerebral, como confusión mental, trastornos conductuales y alteraciones del nivel de conciencia, convulsiones, hallazgos neurológicos focales (hemiparesia, afasia, afectación de pares craneales y movimientos involuntarios), entre otros.

Los pacientes pueden presentar alucinaciones, agitación, cambios de personalidad llegando, en ocasiones, a un estado psicótico franco, así como trastornos en la regulación de la temperatura, diabetes insípida o síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH, por sus siglas en inglés) o vasopresina, por la afectación del eje hipotalámico-hipofisario.

Dada su importancia, se destacan aspectos clínicos distintivos de las encefalitis causadas por el virus del herpes simple (VHS) y el virus del Nilo Occidental (VNO).

En las encefalitis por virus del herpes simple aparecen manifestaciones clínicas que sugieren afectación de las regiones frontotemporales del cerebro: alucinaciones olfatorias y gustativas, anosmia, conductas extrañas, alteraciones de la personalidad y trastornos de la memoria. Todo ello, en ocasiones, llega a motivar el ingreso del paciente en los servicios de psiquiatría.

La encefalitis por el virus del Nilo Occidental es progresiva, rápida, incluye signos de ataque intenso del tronco encefálico, ganglios basales y tálamo. Las manifestaciones de encefalitis se pueden acompañar de temblor, mioclonías, parálisis arrefléxica; de manera que la debilidad muscular y la parálisis fláccida concomitante en pacientes con toma encefálica estrechan el diagnóstico clínico de esta infección del sistema nervioso central.

Exámenes complementarios

El estudio del líquido cefalorraquídeo es fundamental para establecer el diagnóstico etiológico de la encefalitis viral; excepto en casos de presión intracraneal muy elevada, se deben realizar los complementarios siguientes:

— -Estudio citoquímico: muestra un perfil similar al de la meningitis viral (pleocitosis linfocítica con más de 5 células/μL, glucosa normal y elevación ligera de la concentración de proteínas).
- Reacción en cadena de la polimerasa: estudio diagnóstico de choque para la identificación de agentes etiológicos específicos, como herpes virus, citomegalovirus y enterovirus.
- Cultivo del líquido cefalorraquídeo: es de poca utilidad en la mayoría de los casos de encefalitis.
- Pruebas serológicas y detección de antígenos: revelan la presencia de anticuerpos del tipo inmunoglobulina M. Son útiles en el caso de la encefalitis por virus del Nilo Occidental.
- Estudios de neuroimágenes: se deben realizar invariablemente a casi todos los pacientes, son de utilidad para identificar y descartar otras entidades, ayudan a diferenciar cuadros clínicos encefálicos focales de cuadros clínicos difusos.
- En casos de encefalitis por el virus del Nilo Occidental aparecen anomalías significativas en casi el 50 % de los pacientes, a menudo, afectan estructuras cerebrales profundas que incluyen tálamo, núcleos basales y tronco encefálico más que la corteza, pudiendo ser aparentes solo en las secuencias recuperación de la inversión del líquido atenuado (FLAIR, por sus siglas en inglés).
- Electroencefalograma: las alteraciones son frecuentes, pero pocas veces se relacionan con el diagnóstico etiológico específico. Resulta común la presencia de ondas lentas generalizadas. En casos de encefalitis por el virus del Nilo Occidental, muestran una reducción generalizada de la actividad más prominente en sentido anterior.
- Biopsia cerebral: en la actualidad solo está indicada en casos de asociaciones con anomalías focales en la resonancia magnética y cuando la reacción en cadena de la polimerasa en el líquido cefalorraquídeo o plasma no permita un diagnóstico específico, exista un deterioro clínico progresivo, a pesar de tratamiento con aciclovir y las medidas de mantenimiento.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la encefalitis viral se debe establecer a partir de considerar tres posibilidades:

— Infecciones por micobacterias, hongos, micoplasmas, Listeria monocytogenes y otras bacterias.
— Meningoencefalitis amebiana primaria, especialmente por Naegleria fowleri.
— Causas no infecciosas: meningoencefalitis autoinmunitaria no vasculítica, encefalomielitis diseminada aguda y linfoma.

Después de excluir causas no víricas de la encefalitis, el principal esfuerzo diagnóstico se debe dirigir a distinguir el virus del herpes simple (VHS) de otros virus, debido a la existencia de un tratamiento antiviral específico y eficaz que se potencia cuando se inicia en las primeras fases de la infección.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de la encefalitis viral se fundamenta en elementos tales como:

- Medidas generales y tratamiento sintomático.
- Vigilancia y apoyo de las funciones vitales, así como de la presión intracraneal; por lo general, los pacientes en estadios iniciales de la infección se ingresan en unidad de cuidados intensivos.
- Restricción de líquidos, evitar soluciones hipotónicas intravenosas, reducción de la fiebre.
- Tratamiento con anticonvulsivantes habituales, incluso de forma preventiva.
- Evitar complicaciones probables en pacientes graves e inmovilizados (neumonías por aspiración, úlceras por decúbito y trombosis venosa profunda).

El tratamiento específico puede incluir los medicamentos citados a continuación:

- Aciclovir: fármaco de elección en la encefalitis por virus del herpes simple (VHS), se debe administrar de forma empírica en pacientes con alto índice de sospecha, en espera de los resultados de los estudios. La dosis en adultos es de 10 mg/kg cada 8 h por vía intravenosa, durante un mínimo de 14 días. Se debe ajustar la dosis en casos de disfunción renal. El tratamiento se suspende al demostrarse la ausencia de una encefalitis por VHS, con la posible excepción de la encefalitis grave por el virus de la varicela zóster (VVZ) y del virus de Epstein-Barr (VEB).
- Ganciclovir y foscarnet: otros fármacos antivirales que se administran solos o en combinación, a menudo se utilizan en la atención de infecciones del sistema nervioso central relacionadas con citomegalovirus.
- Cidofovir: eficaz en el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus, es escasa su eficacia en las infecciones del sistema nervioso central por citomegalovirus.
- Ribavirina: por vía intravenosa puede resultar eficaz ante la presencia del virus de la encefalitis de California, así como también en los casos de encefalitis por el virus de la coriomeningitis linfocítica.

Como no se dispone en la actualidad de fármacos específicos para tratar la encefalitis por el virus del Nilo Occidental, se utilizan el interferón alfa y la ribavirina.

El pronóstico es variable. En casos de encefalitis por virus del herpes simple tratados con aciclovir, la incidencia y la gravedad de las secuelas se relacionan directamente con la edad del paciente y el estado de conciencia en el momento de iniciar el tratamiento.

Los enfermos con infección por el virus del Nilo Occidental tienen secuelas agudas como deficiencias en la esfera cognitiva, debilidad, temblor, mioclonías y parkinsonismo. Pueden mostrar mejoría en los 6-12 meses siguientes. No existen estudios detallados de la duración e intensidad de las secuelas de esta infección en seres humanos.

Encefalitis por virus del herpes simple

El virus del herpes simple es la causa identificada con mayor frecuencia de la encefalitis viral y representa la causa más común de la encefalitis esporádica. Su incidencia en EE.UU. es de

aproximadamente 1 por 250 000 casos cada año, se reportan 1250-2000 casos anuales. En adultos inmunocompetentes, más del 90 % de los casos de encefalitis por el virus del herpes simple (VHS) se corresponden con VHS-1.

Esta infección del sistema nervioso central muestra una distribución bimodal de la edad; la tercera parte de los individuos afectados son menores de 20 años y aproximadamente la mitad son mayores de 50 años. La infección no muestra predilección estacional ni de género.

Diagnóstico y cuadro clínico

Para realizar el diagnóstico, resulta importante tener en cuenta los datos que aportan el cuadro clínico y los exámenes complementarios que se realizan. Los síntomas más comunes en los pacientes con encefalitis por el virus del herpes simple son fiebre (90-100 %), alteraciones de la conciencia (95-100 %), cefalea (90-81 %), desorientación (70-86 %), convulsiones (40-68 %), cambios de personalidad (41-87 %), alteraciones de la memoria (24-45 %), déficit motor (30-40 %) y trastornos del lenguaje (31-59 %). Otras consideraciones de interés ya fueron señaladas.

Exámenes complementarios

Se indican los exámenes complementarios siguientes:

- Estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo: pleocitosis linfocítica (96-100 %), proteínas usualmente elevadas, glucosa normal en el 95 % de los casos.
- Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) del virus del herpes simple (VHS) en el líquido cefalorraquídeo: estudio fundamental para el diagnóstico, con una sensibilidad del 98 % y una especificidad del 94 %, al compararlo con la biopsia cerebral. Los resultados deben ser evaluados en relación con el momento en que se realice el estudio, la sensibilidad decrece después de la primera semana de la enfermedad.
- Anticuerpos específicos para virus del herpes simple en el líquido cefalorraquídeo: su presencia indica una síntesis intratecal de anticuerpos, resulta útil para complementar el diagnóstico cuando las muestras son obtenidas tarde en el curso de la enfermedad. Después de la primera semana de la infección, la sensibilidad de la RCP-VHS en el líquido cefalorraquídeo decrece, mientras que la sensibilidad de anticuerpos virus del herpes simple en el líquido cefalorraquídeo se incrementa.
- Electroencefalograma: muestra anomalías focales que afectan con mayor frecuencia a lóbulos temporales, se detectan en el 75-80 % de los pacientes (complejos de ondas agudas, estereotipadas y periódicas), que pueden ser inespecíficas a menudo, suelen aparecer entre el segundo y decimoquinto días de la enfermedad. Su aparición y resolución no se correlacionan bien con la presentación clínica ni la evolución de la enfermedad.
- Estudios de neuroimágenes:
  - Resonancia magnética: posee mayor sensibilidad que la tomografía axial computarizada (TAC), revela anormalidades en el 89 % de los casos confirmados por RCP-VHS en el líquido cefalorraquídeo. Aparecen anomalías que afectan los lóbulos temporales; cuando también se utilizan las secuencias de recuperación de la inversión del líquido atenuado e imágenes con reforzamiento de la difusión (DWI). El hallazgo de anormalidades se incrementa a más del 90 %. La ausencia de lesiones en el lóbulo temporal que se aprecia en la resonancia magnética reduce la probabilidad de una encefalitis por el virus del herpes simple.
  - TAC: se observa con mayor frecuencia alteraciones en los lóbulos temporales (53 %) y en lóbulos temporales y frontales (36 %). Muestra menor sensibilidad que la resonancia magnética, siendo normal incluso en el 33 % de los casos.

Tratamiento y pronóstico

El estado clínico del paciente se puede deteriorar rápido, por lo que debe ser monitoreado en unidades de cuidados intensivos. No requiere

aislamiento. Se requiere el monitoreo continuo de la presión intracraneal en casos de signos potenciales de incremento de esta, tales como disminución del nivel de conciencia, papiledema y edema cerebral.

El aciclovir es la droga de choque para el tratamiento, con dosis de 10 mg/kg cada 8 h por vía intravenosa durante 14-21 días. No existen reportes de beneficios adicionales con el tratamiento adjunto de corticosteroides.

Entre los factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad se señalan edad, nivel de conciencia, duración de la encefalitis clínica antes del inicio del tratamiento con aciclovir (medido por el día de inicio de los síntomas y la duración de la hospitalización).

El médico debe tener presente que el virus del herpes simple (VHS) también puede causar meningitis recurrente y mielitis. Aunque el VHS-1 constituye la causa más común de encefalitis viral esporádica, el VHS-2 es la causa más común de meningitis linfocítica benigna recurrente.

Meningitis subaguda

La meningitis subaguda es una infección persistente de las meninges de presentación menos aguda (abarca varios días y hasta varias semanas de evolución), con cefalea, febrícula, signos de irritación meníngea asociado a pleocitosis del líquido cefalorraquídeo; en caso de persistir por más de cuatro semanas, se considera meningitis crónica.

Causas

Esta infección es causada fundamentalmente por bacterias y hongos, entre los más frecuentes se encuentran:

- **Mycobacterium tuberculosis** (40 %).
- **Cryptococcus neoformans** (7 %).
- **Histoplasma capsulatum**.
- **Coccidioides immitis**.
- **Treponema pallidum**.

Por lo general, la meningitis tuberculosa en los adultos se origina por la diseminación hematógena de los bacilos en la infección primaria. La meningitis criptocócica es particularmente frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Diagnóstico

El diagnóstico se establece teniendo en cuenta aspectos clínicos y el estudio del líquido cefalorraquídeo, este último, tal como se refiere a continuación:

— Estudio citoquímico: muestra características similares en todos los gérmenes que consisten fundamentalmente en pleocitosis (10-500 células/μL con predominio linfocítico), aumento de proteínas (1-5 g/L) y menor concentración de glucosa (1,1-2,2 mmol/L).
— Exámenes específicos para la identificación del agente causal.

Para diagnosticar la meningitis tuberculosa se indican los exámenes siguientes:

— Frotis para buscar bacilo ácido-alcohol resistente (positivo en el 10-40 % de los casos).
— Cultivo para bacilo ácido-alcohol resistente: método normativo para diagnóstico (positivo en el 50 % de los casos).
— Reacción en cadena de la polimerasa para detectar ADN de **Mycobacterium tuberculosis** (sensibilidad del 70-80 %), su limitante fundamental es la elevada cifra de falsos positivos.

Las pruebas que permiten el diagnóstico de la meningitis por **Cryptococcus** se mencionan seguidamente:

— Frotis con tinta china.
— Aglutinación de látex para la identificación del antígeno polisacarídico.
— Cultivo micológico.

Tratamiento específico

En dependencia del agente causal de la meningitis subaguda, no es necesario iniciar el tratamiento empírico de urgencia.

Meningitis tuberculosa. Se recomienda un esquema de tratamiento igual al empleado en la tuberculosis pulmonar (cuatro drogas, dos fases,

dosis habituales), pero de mayor duración (9-12 meses), tal como se cita a continuación:

- Isoniacida: 300 mg/día, por vía oral.
- Rifampicina: 600 mg/día, por vía oral.
- Pirazinamida: 20-25 mg/kg/día, por vía oral.
- Etambutol: 25 mg/kg/día, por vía oral.

El uso de dexametasona durante el primer mes disminuye la frecuencia de complicaciones y aumenta la supervivencia en pacientes mayores de 14 años de edad. La infección con bacilo multidrogarresistente conlleva al aumento de la mortalidad y la morbilidad.

Meningitis por *Cryptococcus neoformans*. En pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida se debe iniciar el tratamiento con anfotericina B (0,5-0,8 mg/kg/día por vía intravenosa), asociada al fluconazol (37,5 mg/kg cada 6 h, por vía oral, durante seis semanas), después continuar con fluconazol (200 mg/día, por vía oral).

En pacientes con sida se emplea el anfotericin B asociado a la flucitosina o el anfotericin B liposomal asociado a la flucitosina. Otra alternativa se basa en el uso del fluconazol por vía intravenosa o el fluconazol más la flucitosina. Debe continuar el tratamiento de consolidación con fluconazol por vía oral. Por lo general, se emplean periodos de 10-12 semanas de tratamiento o hasta que los cultivos de líquido cefalorraquídeo sean estériles.

Debe iniciarse un tratamiento antirretroviral, si el paciente no lo recibía con anterioridad. Se debe continuar con el tratamiento de supresión o el mantenimiento de por vida con fluconazol 200 mg/día por vía oral. La hidrocefalia constituye la complicación más frecuente en las meningitis micóticas, requieren abordaje neuroquirúrgico (dispositivo de derivación de líquido cefalorraquídeo, ventriculostomía y derivación ventriculoperitoneal).

Absceso cerebral

El absceso cerebral es una infección supurativa focal en el interior del parénquima cerebral, se presenta como una lesión ocupante de espacio que suele estar rodeada de una cápsula vascularizada.

Los mecanismos patogénicos de esta infección se relacionan con su propagación directa desde un foco de infección craneal contiguo, la diseminación hematógena desde un foco infeccioso distante (endocarditis infecciosa e infecciones pulmonares) y luego de un traumatismo craneal o de una intervención neuroquirúrgica. Los abscesos relacionados con la diseminación hematógena representan alrededor del 25 % de los casos, suelen ser múltiples y afectan predominantemente los lóbulos frontal y parietal.

Causas

Las bacterias suelen presentarse en personas inmunocompetentes con factores predisponentes como otitis media, sinusitis paranasal y afecciones dentales. La etiología polimicrobiana resulta bastante frecuente e incluye agentes tales como:

- Streptococcus (anaerobios, aerobios y viridans): 60-70 %.
- Bacteroides: 20-40 %.
- Enterobacterias: 25-33 %.
- Staphylococcus aureus: 10-15 %.
- Otros agentes: Toxoplasma gondii, Nocardia spp., Aspergillus spp., Candida spp., Cryptococcus neoformans y Taenia solium (neurocisticercosis) son reportados con mayor frecuencia en series modernas, muchos pacientes son inmunodeprimidos (debido a infección por VIH, tratamiento inmunosupresor, enfermedad oncológica, etc.).

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico del absceso cerebral se realiza con los datos que aportan las manifestaciones clínicas y los exámenes complementarios. La evolución del paciente resulta variable, de varios días, semanas e incluso meses. Inicialmente, se suele presentar como un proceso expansivo intracraneal más que como un cuadro clínico infeccioso.

La triada clásica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focal se presenta en menos del 50 % de los casos. La cefalea es el síntoma más frecuente

(75 %), intensa, progresiva y rebelde al tratamiento. Los signos focales dependen del sitio de localización del absceso, por ejemplo: hemiparesia (frontal), disfasia (temporal), nistagmo y ataxia (cerebeloso).

Se pueden presentar convulsiones focales y generalizadas (15-35 %) y manifestaciones de hipertensión endocraneana como papiledema, náuseas, vómitos, somnolencia y confusión mental.

Resultan fundamentales para el diagnóstico los estudios por neuroimágenes, tales como:

- Resonancia magnética: es superior a la tomografía axial computarizada para demostrar abscesos en etapas iniciales (cerebritis) e identificar abscesos de fosa posterior.
- Tomografía axial computarizada contrastada: el absceso cerebral maduro aparece como un área focal de hipodensidad rodeada de captación en anillo.

La diferenciación entre absceso cerebral y otras lesiones focales como tumores se facilita con secuencias de imágenes por difusión, en las cuales los abscesos cerebrales muestran típicamente un aumento de la señal y un bajo coeficiente de difusión aparente. Debe considerarse que el tratamiento con glucocorticoides puede alterar las imágenes de la resonancia magnética y de la tomografía computarizada. También se realizan estudios microbiológicos para la identificación de microorganismos:

- Tinción de Gram y cultivo de material del absceso obtenido por aspiración con aguja: orientada con técnica estereotáctica, representa el diagnóstico microbiológico óptimo. Se deben solicitar cultivos para bacterias aerobias y anaerobias, cultivos de hongos y micobacterias.
- Hemocultivos: resultan positivos en el 10 % de los pacientes.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo: no aporta nada al diagnóstico.
- Punción lumbar: puede aumentar el riesgo de herniaciones.

Otros estudios se citan a continuación:

- Leucograma: leucocitosis en sangre periférica (50 %).
- Eritrosedimentación acelerada (60 %).
- Proteína C reactiva positiva (80 %).

El diagnóstico diferencial se debe realizar considerando las siguientes entidades:

- Meningitis bacteriana aguda.
- Meningitis viral.
- Trombosis del seno longitudinal superior.
- Encefalomielitis diseminada aguda.
- Tumores cerebrales primarios o metastásicos.
- Infarto o hematoma cerebral (con menor frecuencia).

Tratamiento específico y pronóstico

El tratamiento específico de la meningitis subaguda se fundamenta en la combinación del drenaje neruroquirúrgico con la terapia antimicrobiana sistémico en altas dosis durante 6-8 semanas y por vía parenteral. La elección de los antimicrobianos a emplear inicialmente se realiza de forma empírica, teniendo en cuenta las condiciones y factores del paciente y la posible causa (tabla 73.6).

Ello se podrá modificar después, según los resultados de estudios microbiológicos del contenido del absceso. La aspiración y el drenaje del absceso bajo la guía estereotáctica son útiles, tanto con fines diagnósticos como terapéuticos.

El tratamiento con antimicrobianos sin la intervención neuroquirúrgica solo está indicado en abscesos con un tamaño menor de 2 cm, localizados en un área con riesgo de secuelas neurológicas significativas, posdrenaje, abscesos no encapsulados (cerebritis), múltiples abscesos que no puedan ser drenados y enfermos con estado general muy delicado. Todos deben recibir medicación por vía intravenosa durante 6-8 semanas.

Otras medidas terapéuticas comprenden los siguientes elementos:

— Medicación anticonvulsiva profiláctica: mantener al menos por tres meses después de la resolución del absceso.
— No administrar glucocorticoides de manera sistemática: reservar el uso de dexametasona por

vía intravenosa (10 mg cada 6 h) para casos con edema considerable, efecto de masa y aumento de la presión intracraneal.

El desarrollo de mejores técnicas de neuroimágenes, antimicrobianos más eficaces y la mejoría en los métodos neuroquirúrgicos para la aspiración estereotáctica han propiciado un mejor pronóstico de recuperación de los pacientes, con una mortalidad actual menor del 15 %.

Más del 20 % de los supervivientes del absceso cerebral pueden presentar secuelas notables que incluyen convulsiones, afasia y déficit mental permanente.

Tabla 73.6. Tratamiento antimicrobiano empírico del absceso cerebral, según los factores del paciente y la posible causa de la infección

Sitio anatómico, factor predisponente	Causa usual	Régimen recomendado	
		Primario	Alternativo
Absceso cerebral primario o foco contiguo	Streptococcus Bacteroides Enterobacterias Staphylococcus aureus Listeria monocytogenes Nocardia	Cefotaxime (2 g cada 4 h) Ceftriaxone + metronidazol (2 g cada 12 h por vía intravenosa)	Penicilina G (3-4 millones cada 4 h) + metronidazol (7,5 mg/kg cada 6 h o 15 mg/kg cada 12 h por vía intravenosa)
Absceso posquirúrgico o postraumático	Staphylococcus aureus Enterobacterias	Para SAMR: nafcilina u oxacilina (2 g cada 4 h por vía intravenosa) + ceftriaxone o cefotaxime	Para SAMR: vancomicina (1 g cada 12 h por vía intravenosa) + ceftriaxone o cefotaxime
Infección por VIH (sida)	Toxoplasma gondii	Pirimetamina (200 mg/día, vía oral) + sulfadiacina (1-1,5 g cada 6 h, por vía oral durante 4-6 semanas) Trimetropim sulfimetoxasol (por 30 días)	Pirimetamina + clindamicina Azitromicina o atovacuona (por 4-6 semanas)

SARM: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina.

Bibliografía

Antrás, J., Torres, M., Martínez, E., Lorente, M., Almorós, A., Lorenzo, O., et al. (2019). Acute community-acquired bacterial meningitis: update on clinical presentation and prognostic factors. New Microbiol, 41(4), 81–7. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30994177/

Bewersdorf, J. P., Koedel, U., Patzig, M., Dimitriadis, K., Paerschke, G., Pfister, H. W., et al. (2019). Challenges in HSV encephalitis: normocellular CSF, unremarkable CCT, and atypical MRI findings. Infection, 47(2), 267–273. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s15010-018-1257-7

Bradshaw, M. J., Venkatesan, A. (2016). Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: Pathophysiology, diagnosis, and management. NeuroTherapeutics, 13(3), 493–508. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s13311-016-0433-7

Brouwer, M., van de Beek, D. (2017). Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses. Curr Opin Infect Dis, 30(1), 129-34. Recuperado de: https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000334

Ellis, J., Luintel, A., Chandna, A., Heyderman, R. S. (2019). Community-acquired acute bacterial meningitis in adults: a clinical update. Br Med Bull, 131(1):57– 70. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/bmb/ldz023

Fuentes, J., Ramírez, M., Osorio, E., Lorente, M., Ana, L. A. (2019). Acute community-acquired bacterial meningitis. Update on clinical presentation and prognostic factors. New Microbiol. 41(4), 81-87. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30994177/

Fuentes, J., Ramírez, M., Osorio, E., Lorente, M., Ana, L. A. (2019). Acute community-acquired bacterial meningitis. Update on clinical presentation and prognostic factors. New Microbiol. 41(4), 81-87. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30994177/

Gilbert, D. N., G. (Eds) et al (2018). The Sanford guide to antimicrobial therapy. 48th Ed.

Kahraman, H., Tünger, A., Şenol, S., Avcı, M., Örmen, B. (2017). Investigation of bacterial and viral etiology in community acquired central nervous system infections with molecular methods. Mikrobiyol Bul, 51(3), 277-85. Recuperado de: http://www.mikrobiyolbul.org/linkout.aspx?pmid=28929964

Karen, L., Roos, K., Tyler, L. (2013). Encephalitis, acute meningitis, chronic and recurrent meningitis, brain abscess and empyema. En: Fauci A.S. (Eds.). Harrison. Principles of Internal Medicine. 20 ed. Mexico: Mac Graw Hill.

Lindsey, N. P., Staples, J. E., Lehman, J. A., Fischer, M., Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010). Surveillance for human West Nile virus disease - United States, 1999-2008. MMWR Surveill Summ, 59(2), 1–17. Recuperado de: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5902a1.htm

Matulyte, S., Kiveryte, R., Paulauskien, E., Liukpetryte, R., Vaikutyte, R., Matulionyte, R. (2020). Retrospective analysis of the etiology, clinical characteristics and outcomes of community-acquired bacterial meningitis in the University Infectious Diseases Centre in Lithuania E. BMC Infect Dis, 20,733. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s12879-020-05462-0

Oordt-Speets, A. M., Bolijn, R., van Hoorn, R. C., Bhavsar, A, Kyaw, M. H. (2018). Global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 13(6): e0198772. Recuperado de: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198772

Rodrigo, H. (2019). Update and advances in community acquired bacterial meningitis. Curr Opin Infect Dis, 32(3), 233-38. Recuperado de: https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000543

Rossi, S. L., Ross, T. M., Evans, J. D. (2010). West Nile virus. Clin Lab Med, 30(1), 47–65. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.006

Sigfrid, L., Perfect, Ch., Rojek, A., Longuere, K., Lipworth, S. (2019). A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community- acquired CNS infections. BMC Medicine, 17,170. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s12916-019-1387-5

Slazinki, T. (2013). Brain abscess. Crit Care Nurs Clin North Am, 25(3), 381-8. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2013.04.001

Vanichanan, J., Salazar, L., Wootton, S., Aguilera, E., Garcia M., et al. (2016). Use of testing for west Nile virus and other arboviruses. Emerg Infect Dis, 22 (9): 1587-1593. Recuperado de: doi: 10.3201/eid2209.152050 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27537988/

Venkatesan, A., Tunkel, A. R., Bloch, K. C., Lauring, A. S., Sejvar, J, Bitnun., et al. (2013). Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clin Infect Dis, 57(8), 1114–28. Recuperado de: https://academic.oup.com/cid/article/57/8/1114/529190

Capítulo 73

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Ernesto Vicente Peña / Belkis Mercedes Vicente Sánchez

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se conoce oficialmente desde el año 1981, cuando se detectaron los primeros casos en los EE.UU. (Nueva York y San Francisco); no obstante, en Las Centurias del famoso vidente Michel de Nostradamus (1503-1566) se habla de una rara enfermedad que aparecerá al final del segundo milenio, la cual erradicará a un tercio de la población mundial. Esto coincidió con la década de los 80, en la que se conocieron los primeros casos de sida.

En el año 1993, los Centros del Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) amplían la definición de síndrome de inmunodeficiencia adquirida para su vigilancia epidemiológica; entonces, se plantea que tiene sida todo adolescente y adulto infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que tenga evidencia clínica y de laboratorio de una inmunodeficiencia severa.

La inmunodeficiencia severa se define como un recuento absoluto de linfocitos CD4 menor de 200 linfocitos/mm^3 o un porcentaje menor de 14 %.

Clasificación

De acuerdo con el recuento de linfocitos CD4 y el cuadro clínico se tienen tres rangos de laboratorio y tres categorías clínicas que dan una matriz de nueve categorías clínicas mutuamente excluyentes (tabla 73.1).

Tabla 73.1. Categorías clínicas mutuamente excluyentes, según los rangos de laboratorio atendiendo al recuento de CD4*

Laboratorio	**Categorías clínicas Recuento de linfocitos CD4/mm3**		
Mayor de 500	A1	B1	C1
De 200 a 499	A2	B2	C2
Menor de 200	A3	B3	C3

*Recuento de CD4: indicador sida

Categorías clínicas A (A1-A2-A3), B (BI-B2-B3) y C (CI-C2-C3) son condiciones indicadoras de sida. Los pacientes afectados están en la categoría C y tienen menos de 200 CD4 (A3-B3).

Categoría A. Adulto con VIH que tenga una o más de las condiciones siguientes: infección asintomática por VIH y linfoadenopatía persistente generalizada (LPG).

Categoría B. Incluyen las condiciones siguientes:

- Candidiasis vulvovaginal persistente (por más de un mes).
- Candidiasis orofaríngea.
- Displasia cervical moderada o grave y carcinoma in situ.
- Síntomas B que persistan más de un mes.
- Leucoplasia vellosa oral.

- Herpes zóster que incluye al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma.
- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).
- Enfermedad inflamatoria pélvica; particularmente si está complicada con abscesos tuboováricos.
- Neuropatía periférica.

Categoría C. Sus condiciones están fuertemente asociadas con inmunodeficiencias graves y causan gran morbilidad y mortalidad, entre ellas:

- Candidiasis de los bronquios, la tráquea y los pulmones.
- Candidiasis esofágica.
- Cáncer invasivo del cuello.
- Coccidiomicosis extrapulmonar.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis intestinal crónica (más de un mes de duración).
- Enfermedad por citomegalovirus (CMV) en un lugar diferente del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.
- Encefalopatía por VIH (demencia).
- Herpes simple mucocutáneo con úlceras crónicas de más de un mes de duración o que produzca bronquitis, neumonitis y esofagitis.
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar.
- Isosporiasis intestinal crónica (más de un mes de duración).
- Sarcoma de Kaposi (SK).
- Sarcoma inmunoblástico (o término equivalente).
- Linfoma de Burkitt (o término equivalente).
- Linfoma cerebral primario.
- Enfermedad por **Mycobacterium avium** o **Mycobacterium kansasii**, diseminada o extrapulmonar.
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Neumonía por Pneumocystis carinii (PCP).
- Toxoplasmosis cerebral en pacientes de más de un mes de edad.
- Sepsis recurrente por especie de Salmonella diferente a Salmonella typhi.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Neumonía recurrente.
- Síndrome de desgaste.

Diagnóstico

El diagnóstico del sida se realiza mediante la presencia de las manifestaciones clínicas descritas en la clasificación y los resultados de los exámenes complementarios siguientes:

- Carga viral: ofrece un pronóstico superior del riesgo de un paciente para sufrir la progresión de la enfermedad; asimismo, sirve para tomar las decisiones sobre el tratamiento individual y evaluar la eficiencia de los fármacos antirretrovirales.
- Recuento de linfocitos CD4: continúa siendo fiable para pronosticar el riesgo del desarrollo de las enfermedades oportunistas; indica el momento apropiado para iniciar su tratamiento y profilaxis.
- Hemograma con diferencial.
- Eritrosedimentación.
- Transaminasa glutamicooxalacética (TGO)-transaminasa glutamicopirúvica (TGP).
- Lactato deshidrogenasa (LDH): sirve como orientación para el diagnóstico de la neumonía por **Pneumocystis jirovecii.**
- Creatinina-glucemia.
- Parcial de orina.
- Heces fecales: permite buscar criptosporidiasis, isosporidiasis y otras parasitosis.
- Antígeno temprano (IFI): detoxoplasma.
- Serología micológica: histoplasma, aspergiliosis, candidiasis, etc.
- Serología viral (para detectar citomegalovirus, virus del herpes simple y virus de Epstein-Barr).
- Marcadores serológicos de los virus de la hepatitis A, B y C.
- Antígeno p-24 y anticuerpo anti-p-24.
- Radiografía de tórax.
- Tomografía axial computarizada de cráneo, si es necesario.
- Ultrasonido abdominal, si es necesario.
- Punción lumbar con todos los cultivos, si es necesario.
- Esputo bacteriológico, pruebas de bacilos ácido-alcohol resistentes y cultivo micológico.

- Serología para criptococos, si es necesario.
- Prueba serológica para detectar la sífilis (VDRL, por sus siglas en inglés).

La indicación para estos exámenes varía, según el cuadro clínico que presenta el paciente.

Tratamiento

El tratamiento consta de tres partes fundamentales: tratamiento profiláctico o preventivo, tratamiento de las enfermedades oportunistas y tratamiento medicamentoso contra el VIH.

Tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo es el ideal en la actualidad. Este incluye el empleo de vacunas (no disponibles), mantener una pareja fija, usar el preservativo o condón, practicar el sexo seguro y realizarse la circuncisión.

Tratamiento de enfermedades oportunistas

Dirigido a tratar y prevenir las enfermedades oportunistas, así como a prolongar los años y mejorar la calidad de vida, la segunda terapia posible se fundamenta en el número de linfocitos CD4, como se explica a continuación:

- Más de 500 células: generalmente las personas con recuento de CD4 superior a 500 células/mm^3 no están en riesgo de contraer infecciones oportunistas.
- Entre 200-500 células/mm^3: se pueden presentar las enfermedades siguientes:
  - Candidiasis (aftas).
  - Sarcoma de Kaposi: causado por el virus del herpes humano tipo 8. Antes de la introducción de la terapia antirretroviral, uno de cada cinco pacientes con sida desarrollaban el sarcoma de Kaposi.
- Entre100-200 células/mm^3: las infecciones oportunistas que se pueden presentar se mencionan a continuación:
  - **Pneumocystis jirovecii** (carinii): una infección por hongos. Es la enfermedad oportunista que con mayor frecuencia causa la muerte en pacientes con VIH.
  - Tuberculosis pulmonar.
  - Histoplasmosis y coccidioidomicosis.
  - Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Entre 50-100 células/mm^3: se pueden presentar infecciones oportunistas tales como:
  - Toxoplasmosis: causada por el parásito Toxoplasma gondii que pueden provocar encefalitis y la enfermedad neurológica en pacientes con recuentos bajos de CD4. El parásito es transportado por gatos, aves y otros animales, también se encuentra en el suelo contaminado por heces de gato. Asimismo, es posible encontrarlo en la carne, especialmente de cerdo. La toxoplasmosis es tratable con terapia agresiva, y se recomienda la profilaxis en pacientes con recuentos bajos de CD4 (por lo general, menos de 200 células/mm^3).
  - Criptosporidiosis: enfermedad diarreica causada por un protozoo llamado Cryptosporidium, que puede convertirse en una enfermedad crónica.
  - Infección criptocócica o criptococosis: causada por un hongo que entra en el cuerpo a través de los pulmones y puede extenderse al cerebro, causando meningitis criptocócica. En algunos casos, también puede afectar la piel, el sistema esquelético y el tracto urinario. Llega a ser una infección mortal si no se detecta y trata de una manera adecuada con medicamentos antimicóticos. Aunque esta infección se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, se puede difundir a otras partes del cuerpo.
- Entre 50-100 células/mm^3: se pueden presentar infecciones oportunistas por citomegalovirus, extremadamente común, presente en todo el mundo. Se estima que la mayoría de la población ha tenido infección por citomegalovirus al cumplir los 40 años de edad. Este tipo de infección puede ser transmitida por la saliva, la sangre,

el semen y otros fluidos corporales. Constituye la causa de enfermedades leves, y muchas personas nunca tienen síntomas, aunque otras presentan síntomas visuales y gastrointestinales.

- Menos de 50 células/mm^3: las infecciones oportunistas que se pueden presentar están asociadas al complejo Mycobacterium avium, un tipo de bacterias que se hallan en el suelo, el agua y en muchos lugares en el medio ambiente. Estas bacterias causan enfermedades en las personas con VIH y recuentos de CD4 inferiores a 50 células/mm^3. Las bacterias pueden infectar los pulmones y los intestinos, en algunos casos, llegan a ser "difundidas" al organismo. Esto significa que se pueden extender a la corriente sanguínea y a otras partes del cuerpo. Si esto ocurre puede tratarse de una infección potencialmente mortal.

Terapia antirretroviral

El tratamiento medicamentoso contra el VIH se fundamenta en el uso de antivirales del tipo inhibidores de la transcriptasa reversa (RT, por sus siglas en inglés) y del tipo de los inhibidores de las proteasas (IP), los inhibidores de la fusión, los inhibidores de la integrasa y los antagonistas del CCR5.

Los fármacos inhibidores de la transcriptasa reversa se clasifican en dos grupos:

- Análogos (los más usados), entre ellos:
  - Zidovudina (AZT) o retrovir: 400-600 mg, cápsulas de 100-250 mg, solución por vía oral (100 mg/10 mL, bulbo: 200 mg/mL).
  - Didanosina (DD) o videx: 150mg/día, cápsulas de 50, 100 y150 mg.
  - Zalcitabina (DDC, siglas en inglés) o hivid: 0,75 mg/kg cada 8 h; si el paciente pesa más de 40 kg, debe tomar una tableta al día, comprimidos: 0,375-0,750 mg.
  - Lamivudina (3TC) o epivir:150-300 mg cada 12 h, comprimidos:150 mg.
  - Stavudina (DT, siglas en inglés) o zerit: si el paciente pesa menos de 60 kg, deberá tomar 30 mg cada 12 h; si pesa más de 60 kg, 40 mg cada 12 h, comprimidos de 5, 15, 20, 30 y 40 mg (no se debe usar con zidovudina).
  - Combivir (150 mg de lamivudina más 300 mg de ziduvudina): una tableta cada 12 h.
  - Abacavir (300 mg): una tableta cada 12h.
- No análogos, tales como:
  - Nevirapina (viramune): tabletas de 200 mg cada 12 h (400 mg/día).
  - Efavirenz (sustiva) oral: 600 mg/día.
  - Delavirdina (rescriptor).

Inhibidores de las proteasas. No se usan solos. En los últimos años se han obtenido resultados importantes con esta nueva clase de antivirales; que se caracterizan por una alta actividad antiviral, esto se traduce en una disminución marcada de la carga viral y el aumento de los linfocitos CD4.

Dichos fármacos antivirales se utilizan combinados con los inhibidores análogos de la transcriptasa reversa:

- Saquinavir (invirase): 600 mg cada 8 h.
- Ritonavir (norvir): 600 mg cada 12 h.
- Indanavir (crixivan): 800 mg cada 8 h.
- Nelfinavir (viracept): 750 mg/día.
- Atazanavir: 300 mg + 100 mg de ritonavir diario, con alimentos.
- Lopinavir/ritonavirkaletra (producido por la empresa farmacéutica Abbott): 200/50 mg, dos comprimidos cada 12 h, con o sin alimento.

Inhibidores de la integrasa. Incluye los medicamentos siguientes:

- Raltegravir: nueva clase de antirretroviral: se utiliza ante el fracaso de otras terapias. Se toman los comprimidos recubiertos (400 mg cada 12 h).
- El vitegravir, producido por Gilead Sciences: no está disponible como fármaco independiente. Hasta 2012 estaba aprobado en EE. UU. Se emplea como parte de una combinación a dosis fija (stribild, se explica más adelante en este capítulo). En Europa está siendo valorado aún. Se administra una sola pastilla al día, por vía oral.

— Dolutegravir, de ViiV Healthcare: actualmente se encuentra en vías de desarrollo (en fase II-III). Se administra una vez al día.

Antagonistas del CCR5. Son anticuerpos monoclonales dirigidos contra estos correceptores. Inhiben selectivamente la interacción entre el receptor CCR5 humano y la proteína gp 120 viral, impidiendo que el VIH entre en la célula. Existen comprimidos de maraviroc, de 150 y 300 mg. Se pueden indicar 150, 300 y 600 mg cada 12 h.

Inhibidores de la fusión o de entrada. Inhiben el proceso de fusión del complejo glucoproteico gp 120/ gp 41 de la cubierta viral con la membrana celular, impidiendo la penetración del virus:

Enfuvirtida: polvo mezclable con agua estéril. Se indican 90 mg cada 12 h por vías subcutánea, en el brazo, la cara anterior del muslo o en el abdomen.

Combinaciones fijas: unión de varios principios activos en un solo comprimido o cápsula:

- Combivir (zidovudina + lamivudina): comercializado por Glaxo Smith Kline, produce reacciones secundarias como lipodistrofia, en la mayoría de los pacientes, tras el uso continuado.
- Trizivir (abacavir + zidovudina + lamivudina): comercializado por Glaxo Smith Kline, actualmente se considera una terapia óptima.
- Kaletra (lopinavir + ritonavir): tiene una alta potencia, similar al invirase (saquinavir) y con frecuencia se utiliza para casos de resistencia viral. Tiene efectos secundarios, principalmente el aumento de los niveles de lípidos en sangre. Este fármaco es comercializado por Abbott.
- Kivexa (nombre en Europa) o epzicom (denominación en EE. UU.) (abacavir + lamivudina): se emplea una dosis única diaria. Como efectos secundarios, produce reacciones alérgicas potencialmente mortales y eleva los lípidos en sangre. Es comercializado por Glaxo Smith Kline.
- Truvada (tenofovir + emtricitabina): se usa una dosis única diaria. El medicamento es comercializado por Gilead Hyperlink.
- Atripla (tenofovir + emtricitabina + efavirenz): se emplea una dosis única diaria en EE.UU., comercializado por Gilead Hyperlink.
- Complera/eviplera (tenofovir + emtricitabina + rilpivirina): se indica una dosis única diaria. Estos fármacos son utilizados solo en pacientes que inicien el tratamiento y tengan baja carga viral, por el riesgo mayor de fracaso terapéutico en relación con el empleo de atripla. Complera es comercializado por Gilead Sciences.
- Stribild (tenofovir + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat): se usa una dosis única diaria. Conocido como quad antes de su aprobación, este medicamento es comercializado por Gilead Hyperlink. Su uso está recomendado por el Departamento de Salud de EE. UU., como tratamiento alternativo (no preferente) en paciente naive (que no ha recibido tratamiento antirretroviral previo), debido a los pocos datos en mujeres y en pacientes con enfermedad avanzada, y que tengan preservada la función renal por el posible efecto en el riñón de dos de sus componentes (tenofovir y cobicistat).

A continuación, se refieren las condiciones para iniciar el tratamiento antirretroviral:

- Evaluación del recuento de CD4 para el inicio del tratamiento:
  - Menos de 200 células/mm^3: tratar independientemente del estadio clínico.
  - De 200-350 células/mm^3: se recomienda, debido a que se considera que en este nivel existe una deficiencia inmunológica funcional.
  - De 350-500 células/mm^3: no se recomienda tratamiento; excepto algunas condiciones especiales.

El tratamiento antirretroviral para adultos y adolescentes se detalla seguidamente:

- Paciente sintomático: tratar a todo paciente con infección por VIH sintomática (eventos B y C de la clasificación de los CDC, de 1993), independientemente de su nivel de CD4+ y su carga viral plasmática.
- Paciente asintomático:
  - Tratar a todo paciente con infección por VIH asintomática con CD4+ menores de 200 células/mm^3 (eventos A3 de la clasificación de los CDC, de 1993). Recomendado tratar a pacientes con CD4+ entre 200-350 células/mm^3, con independencia de su carga viral.
  - Embarazadas.
  - Accidentes laborales con riesgo.
- Se puede considerar ofrecer tratamiento a los pacientes, si las cifras de linfocitos CD4 están entre 350-500 células/mm^3, si tiene alguna de las condiciones siguientes:
  - Carga viral plasmática (CVP) mayor de 100 000 UI.
  - Comorbilidades como cirrosis hepática y hepatitis B, con indicación de tratamiento, nefropatías, neoplasias, enfermedad psiquiátrica, entre otras.

En la actualidad, se consideran ciertos aspectos para el inicio de la terapia antirretroviral, tales como:

- Carga viral mayor de 100 000 UI, independiente del conteo de CD4.
- Disminución rápida del conteo celular (>100 células/año).
- Infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC).
- Alto riesgo de enfermedad cardiovascular.
- CD4 <14 %.
- Edad: mayor de 55 años.
- Personas con parejas que son VIH positivos.
- Incompatibilidades e interacciones a los medicamentos.

También se deben tener en cuenta las combinaciones recomendadas para la terapia inicial de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana:

- Inhibidores reverso transcriptasa nucleósido (NRTI) e inhibidores reverso transcriptasa no nucleósido (NNRTI/PI):
  - Zidovudina/retrovir (AZT)+ lamivudina/epivir (3TC) (lopinavir/ritonavir).
  - Tenofovir (TDF) + lamivudina/epivir (3TC) + efavirenz.
  - Tenofovir (TDF) + emtricitabine (FTC) (nevirapina).
  - Abacavir (ABC) + lamivudina/epivir (3TC).
- Alternativas:
  - Zidovudina/retrovir (AZT) + emtricitabine (FTC) (fosamprenavir/ritonavir).
  - Stavudina/zerit (d4T) + llamivudina/epivir (3TC) (saquinavir/ritonavir).
  - Atazanavir/ritonavir.
  - Zidovudina/retrovir (AZT) + llamivudina/epivir (3TC) + abacavir (ABC).

La terapia antirretroviral (TAR) es actualmente recomendada en todos los pacientes con VIH, independientemente del conteo de CD4. En el momento de iniciar el tratamiento de debe contar con el consentimiento del paciente, informarle las ventajas, los inconvenientes y las reacciones adversas.

En caso de que se presente una infección oportunista grave, es preciso diferir el inicio de la terapia antirretroviral por 2-4 semanas (riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune [IRIS, por sus siglas en inglés). Tratar las infecciones oportunistas y mejorar la condición clínica del paciente.

El primer esquema empleado es el mejor siempre que a los seis meses de iniciado se logre la supresión viral deseada. La medicación debe mantenerse por vida de manera ininterrumpida. Si por el estado del paciente se prolonga la estancia hospitalaria, se clasificará el estadio clínico de la infección por VIH y el médico de asistencia presentará el caso en la comisión provincial.

Durantas las reuniones con frecuencia semanal se evaluará el inicio de la terapia antirretroviral que será ofrecida al paciente durante el ingreso y que

continuará por la atención primaria de salud (APS) después del egreso hospitalario.

Las combinaciones de la terapia antirretroviral recomendados internacionalmente y los esquemas posibles aplicados en Cuba, según el Plan estratégico nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023, son los siguientes:

- I: tenofovir + emtricitabina + dolutegravir.
- II: tenofovir + emtricitabina + efavirenz.
- III: dolutegravir + tenofovir + lamivudina.
- IV: tenofovir + emtricitabina + atazanavir/r o darunavir/r.
- V: tenofovir + lamivudina + efavirenz.
- VI: abacavir + lamivudina + efavirenz.

Las dos primeras combinaciones son recomendadas preferentemente para los tres niveles de atención de salud pública en el país. Entre los motivos principales para evaluar un cambio de terapia antirretroviral se citan el fracaso terapéutico, así como los efectos secundarios agudos y a largo plazo.

El protocolo actualizado por la OMS (2021) para pacientes portadores de la infección por VIH-SIDA plantea que, desde el momento de confirmación del diagnóstico, se indica el siguiente tratamiento: DTG combinado de dosis fija (TDF/3TC/DTG). Se convierte en la opción de primera línea, preferencial para todos los pacientes adultos, adolescentes y niños (≥12 años y peso ≥30 kg).

Se aplica este esquema terapéutico, que incluye tenofovir, lamivudine y dolutegravir (TDF/3TC/DTG) a adultos, adolescentes ≥30 kg y embarazadas: 300/300/50 mg, una tableta/día (tabletas combinadas).

Profilaxis posexposición

La profilaxis posexposición (PPE) para todos los grupos de población es el tratamiento profiláctico que se ofrece durante 28 días a personas VIH negativas que han tenido un episodio de exposición al VIH, con el objetivo de reducir el riesgo de infección.

Exposición ocupacional: se refiere al profesional sanitario que sufre un accidente de trabajo, de un paciente VIH positivo o con serología desconocida. La profilaxis posexposición (PEP) constituye uno de los tópicos más importantes en el trabajo del personal de la salud con los pacientes de VIH/sida. Se considera la conducta a seguir con el personal de salud que pueda tener un accidente que implique un alto riesgo biológico.

Se debe tomar el tratamiento diariamente durante 28-30 días e iniciarse antes de las 72 h de la exposición al virus de la inmunodeficiencia humana.

La exposición percutánea a la sangre infectada con VIH se asocia a un alto riesgo de infestarse con dicho virus y padecer la enfermedad (sida). El riesgo fluctúa entre 1 en 300 y 1 en 400 exposiciones (0,3 %). Esto es comparable al riesgo (0,09 %) que se corre si ocurre una exposición mucocutánea. El riesgo de transmisión a través de la piel no está establecido totalmente; pero se cree que es inferior al de la exposición mucocutánea.

Los accidentes ocurridos a enfermeras y técnicos de laboratorio tienen lugar al recibir un único pinchazo con sangre de un paciente infectado por el VIH y portador de una enfermedad avanzada. Ante la exposición a sangre, fluidos o tejidos potencialmente contaminados se deben aplicar con rapidez las medidas siguientes:

- Conducta inmediata:
  - Irrigar y lavar con agua y jabón.
  - Debe ser visto por el epidemiólogo o médico a cargo en un término no mayor de 72 h (preferiblemente antes de las 4 h).
- Determinar el riesgo asociado a la exposición:
  - Evaluar la fuente de donde proviene el accidente.
  - Evaluar a la persona expuesta y el tipo de exposición.
  - Aplicar profilaxis posexposición a la persona afectada con riesgo de infectarse.
  - Realizar el seguimiento y la consejería del afectado(a).
  - Advertir a la persona que debe acudir al médico en caso de presentar cualquier síntoma o enfermedad aguda durante el periodo de seguimiento.

En la profilaxis posexposición a la persona afectada con riesgo de infectarse toman en cuenta estos criterios:

- Si el paciente que provocó el accidente es seropositivo, pero no es marcador de sida, aplíquese a la persona afectada en el accidente, los medicamentos siguientes:
  - Zidovudina/retrovir (AZT): una cápsula de 100-250 mg cada 12 h por 30 días.
  - Lamivudina/epivir (3TC): una tableta de 150 mg cada 12 h por 30 días.
- Si el paciente que provocó el accidente, y a marca sida, aplicar el siguiente tratamiento a la persona afectada en el accidente:
  - Zidovudina/retrovir (AZT): una cápsula de 100-250 mg cada 12 h por 30 días.
  - Lamivudina/epivir (3TC): una tableta de 150 mg cada 12 h por 30 días.
  - Indanavir (crixivan): 800 mg cada 8h.

Durante un seminario ofrecido por la OMS en Luanda, Angola, en noviembre de 2021, se conoció que el actual esquema de profilaxis en adultos y niños ≥30 kg incluye TDF/3TC/DTG. Este esquema debe ser aplicado en las primeras 72 h posexposición al VIH, independientemente de la realización o el resultado de los exámenes. En el evento se recalcó que el personal sanitario con riesgo debe comenzar de inmediato el tratamiento.

Los esquemas terapéuticos recomendados para los pacientes adolescentes y adultos con coinfección por VIH/TB suman una tableta de 50 mg de dolutegravir en la prescripción diaria, hasta el final del tratamiento antituberculoso, es decir: tenofovir/lamivudina/dolutegravir (TDF/3TC/DTG) (300/300/50 mg) +DTG (50 mg)

Ese protocolo de tratamiento antituberculoso se utiliza en muchos países. La dosis adicional de DTG se suspende dos semanas después de finalizar la terapia antituberculosa. Este tratamiento debe mantenerse por seis meses. Ese esquema de tratamiento es el utilizado actualmente en Cuba.

Bibliografía

Abujieres Galeano, C. M., Pacheco Barahona, F. E. R. (2018). Manifestaciones oftalmológicas en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana. Anomalía de peters: reporte de caso. Revista Cientifica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud, 5. Recuperado de: https://eucs.unah.edu.hn/assets/Uploads/RCEUCS5-2-2018-10.pdf

Burton, D. R. (2019). Advancing an HIV vaccine; advancing vaccinology. Nature reviews. Immunology, 19(2), 77-78. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425752/

Cortés-Vega, F., Iraheta-Nájera, E., Ortiz-Barahona, J. (2018). Histoplasmosis Intestinal con síntomas de apendicitis aguda en femenina con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: Reporte de un caso. Infectio, 22(3), [aprox 6 p]. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0123-93922018000300167&lng=es

Cuba. Ministerio de Salud Publica. (2019). Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023. Recuperado de: http://legislacion.sld.cu/index.php?P=DownloadFile&Id=682

Cruciani, M. & Parisi, S. G. 2019. Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis. PloS one [Online], 14. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736283/

Eisinger, R. W., Fauci, A. S. (2018). Ending the HIV/AIDS Pandemic. Emerging infectious diseases, 24(3), 413-416. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5823353/ DOI: 10.3201/eid2403.171797

Eisinger, R. W., Folkers, G. K., Fauci, A. S. (2019). Ending the human immunodeficiency virus pandemic. Optimizing the prevention and treatment toolkits. Clin Infect Dis, 69 (12), 2212-2217. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/cid/ciz998

Gulick, R. (2020). Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. In: Goldman L., Schafer A. (Eds). Goldman-Cecil Medicine, 26th ed. Philadelphia, Elsevier, Inc. -

Hernández, D. E., Comegna, M. (2018). Sarcoma de kaposi gastrointestinal y pulmonar asociado al virus de inmunodeficiencia humana: clínica y tratamiento. Revista Venezolana de Oncología, 30. Recuperado de: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375654904002

Instituto Nacional de Luta Contra o Sida & Departamento de Apoio Clínico e Medicamentoso 2021. Capacitação sobre Transição de Esquemas Terapêuticos segundo a nova norma De TARV em Angola. Luanda, Angola: Instituto Nacional de Luta Contra o Sida

Kwong, P. D., Mascola, J. R. (2018). HIV-1 Vaccines Based on Antibody Identification, B Cell Ontogeny, and Epitope Structure. Immunity, 48(5), 855-871. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.04.029 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768174/

Martínez García, P., Maderuelo Riesco, I., Tarrazo Tarrazo, C. (2019). Kaposi's sarcoma in a steroid-treated temporal arteritis. Aten Primaria, 51(4), 257-258. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6837042/

Montalvo, R. H., Mejía, J. R., Ramírez, P., Rojas, E., Serpa, H., Tiza, V. (2018). Infecciones oportunistas post inicio de tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH/SIDA en un hospital público de Perú. Revista de la Facultatd de ciencias de la Salud, 5(1). Recuperado de: https://www.ahajournals.org/

Musayón-Oblitas, F. Y., Cárcamo, C. P., Gimbel, S., Echevarria Zarate, J. I., Graña Espinoza, A. B. (2020). Validation of a counseling guide for adherence to antiretroviral therapy using implementation science. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 28. Recuperado de: https://doi.org/10.1590/1518-8345.3117.3228 http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692020000100300&nrm=iso

Nizamuddin, I., Koulen, P., Mcarthur, C. P. (2018). Contribution of HIV infection, AIDS, and antiretroviral therapy to exocrine pathogenesis in salivary and lacrimal glands. International journal of molecular sciences, 19(9), 2747. Recuperado de: https://doi.org/10.3390/ijms19092747 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164028/

Plata-Casas, L., Gutiérrez-Lesmes, Ó., Herrán-Falla, Ó. (2018). Infección concomitante por tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana: situación epidemiológica en el departamento del Meta, 2010-2015. Biomédica, 38 (Suplemento 2). Recuperado de: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3930 https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3930

Paton, N. I., Musaazi, J., Kityo, C., Walimbwa, S., Hoppe, A., Balyegisawa, A., Kaimal, A., Mirembe, G., Tukamushabe, P., Ategeka, G., Hakim, J., Mugerwa, H., Siika, A., Asienzo, J., Castelnuovo, B., Kiragga, A. & Kambugu, A. 2021. Dolutegravir or Darunavir in Combination with Zidovudine or Tenofovir to Treat HIV. New England Journal of Medicine [Online], 385. Recuperado de: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2101609?articleTools=true

Rolle, C.-P., Berhe, M., Singh, T., Ortiz, R., Wurapa, A., Ramgopal, M., Leone, P. A., Matthews, J. E., Dalessandro, M., Underwood, M. R., Angelis, K., Wynne, B. R., Merrill, D., Nguyen, C., Van Wyk, J. & Zolopa, A. R. 2021. Dolutegravir/lamivudine as a first-line regimen in a test-and-treat setting for newly diagnosed people living with HIV. AIDS (London, England) [Online], 35. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8462441/pdf/aids-35-1957.pdf

Schäfer, G., Hoffmann, C., Arasteh, K., Schürmann, D., Stephan, C., Jensen, B. et al. (2019). Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, Pneumocystis jirovecii-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). AIDS research and therapy, 16. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857475/

Steichen, J. M., Lin, Y.-C., Havenar-Daughton, C., Pecetta, S., Ozorowski, G., Willis, J. R., **et al.** (2019). A generalized HIV vaccine design strategy for priming of broadly neutralizing antibody responses. Science [Internet], 366 (6470), eaax4380. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092357/

The Namsal Anrs 12313 Study Group. 2019. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz–Based Regimen for the Treatment of HIV-1. New England Journal of Medicine [Online], 381. Recuperado de: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1904340?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Torres Álvarez, A., Álvarez Escobar, M. C., Torres Álvarez, A. Y., Semper González, A. I., Balceiro Batista,

L. (2019). Rhodococcus equi como causa de neumonía en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev Méd Electrón, 41(2). Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000200435&nrm=iso

Tsibris, A., Hirsch, M. (2020). Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. In: Bennett J., Dolin R., Blaser M (Eds) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 9th ed. Philadelphia, Elsevier. Recuperado de: https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323482554001284

United States. Department of Health and Human Services. (2019). Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Recuperado de: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf.

Waitt, C., Orrell, C., Walimbwa, S., Singh, Y., Kintu, K., Simmons, B., Kaboggoza, J., Sihlangu, M., **et al.** (2019). Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DolPHIN-1 study). PLoS medicine [Online], 16. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754125/

Zipursky, J. & Loutfy, M. 2020. Dolutegravir for pregnant women living with HIV. Canadian Medical Association Journal [Online], 192. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055948/pdf/192e217.pdf

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 74

Dengue

Ana Liz Rodríguez Porto

El dengue es una enfermedad infecciosa viral sistémica, endémica en los trópicos, con una diseminación emergente, rápida y global en las últimas décadas. Puede ser causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue (D1, D2, D3 y D4), que trasmiten mosquitos hembras del género Aedes sp.

La infección por el virus del dengue puede cursar con presentaciones clínicas diferentes, a menudo con evolución clínica y pronóstico impredecibles, siendo en su mayoría prevenibles las muertes relacionadas con la enfermedad. El amplio espectro de manifestaciones clínicas varía desde la infección subclínica, la enfermedad febril de aproximadamente siete días de duración, hasta formas severas, a veces fatal, con sangramiento, trombocitopenia, presentaciones inusuales con daño severo de órganos, fallo circulatorio y shock.

Etiología

El virus del dengue es un virus que usa el ácido ribonucleico (ARN) como material genético, pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus, está integrado por cuatro serotipos (dengue 1, 2, 3 y 4). Estos presentan una morfología y estructura genómica común, pero son antigénicamente diferentes.

Al existir una variación genética entre los serotipos, estos pueden causar la enfermedad grave y mortal. Algunas variantes genéticas dentro de cada serotipo parecen ser más virulentas y tener mayor potencial epidémico. Cada serotipo proporciona una inmunidad específica para toda la vida (homotípica), así como inmunidad cruzada a corto plazo (heterotípica).

Distribución geográfica

El dengue se considera la enfermedad viral de mayor prevalencia transmitida por artrópodos, siendo endémica en más de 128 países y ya no solo confinada a los trópicos. Esta incidencia se ha incrementado al nivel mundial, con 3,9 billones de personas viviendo en áreas de riesgo. Cada año son infectadas alrededor de 400 millones de personas y 22 000 fallecen a causa de las formas severas del dengue.

La prevalencia global de los casos de dengue se ha incrementado en áreas del sudeste asiático, de África, el Pacífico Occidental y las Américas. Ello se relaciona con el incremento de la distribución del Aedes aegypti, así como de la población urbana y los viajes aéreos.

Epidemiología

La enfermedad ocurre fundamentalmente en verano, con mayor frecuencia entre los meses de agosto a octubre, puede manifestarse en una comunidad de forma endémica, epidémica o endemoepidémica.

En la actualidad, el dengue representa un significativo problema de salud pública, epidemias estacionales en países tropicales endémicos llegan a afectar a gran cantidad de pacientes en cortos periodos de tiempo, sobrecargando los recursos de cuidados sanitarios disponibles.

Reservorio. El virus del dengue solo puede vivir y multiplicarse en el hombre y el mosquito del género Aedes (Aegypti y Albopictus), persiste en la naturaleza mediante un ciclo de transmisión

hombre-Aedes-hombre. Los seres humanos son los únicos capaces de expresar de forma clínica la infección por el virus del dengue.

Transmisión. El virus se transmite por la picadura de la hembra del mosquito Aedes infectada. Luego que el mosquito pica a un individuo y este enferma, el virus lleva a cabo un ciclo de multiplicación de 2-15 días de duración (por lo general, de siete días) requerido para hacerse infectivo. Este tiempo se denomina periodo de incubación extrínseco.

A partir de este momento, el mosquito es portador del virus y continúa infectado para el resto de su vida (30 días o más) y transmitiendo la enfermedad cada vez que pique.

Periodo de incubación. El virus se puede encontrar en la sangre de una persona por 5-6 días después de haber sido picada por un mosquito infectado, coincidiendo aproximadamente con el tiempo en que se desarrollan los primeros síntomas: No obstante, el periodo de incubación puede ser de 3-14 días.

Periodo de transmisibilidad. Este periodo abarca desde el día antes de la fiebre hasta su fin (un promedio de 5 días). La enfermedad se manifiesta de forma explosiva y afecta a grandes grupos de población en pocas semanas, sobre todo en zonas urbanas.

Patogenia

La infección viral sistémica y las complicaciones se relacionan con el rol patogénico de las células endoteliales y la consiguiente liberación de citoquinas, con el incremento de la permeabilidad y las hemorragias durante la infección por el dengue.

La infección viral activa la respuesta inmunitaria innata, expresando citoquinas proinflamatorias que reclutan y activan las células involucradas en la inflamación y la inducción de la inmunidad adaptativa. El virus del dengue muestra tropismo por las células que expresan citoquinas, fundamentalmente monocitos humanos, macrófagos y hepatocitos.

El endotelio desempeña un rol fundamental en la fisiopatología de la infección por dengue, es activado por la expresión de interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), contribuyendo no solo al sangramiento (común en la fiebre por dengue y la fiebre hemorrágica por dengue), sino también al daño hepático, encefálico, miocárdico y de otros órganos.

La variabilidad clínica de la infección está relacionada con la respuesta inmunológica del huésped a la infección, la exposición previa a la enfermedad, la presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, obesidad, úlcera péptica y anemia hemolítica), así como con la virulencia de la cepa viral, el serotipo viral y la susceptibilidad genética.

Clasificación y definición de caso

El dengue ha sido tradicionalmente clasificado en fiebre por dengue (FD), fiebre hemorrágica por dengue (FHD) y síndrome de choque por dengue (SCD), según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), emitida en 1997.

A continuación, se distinguen las características de cada uno:

- Fiebre por dengue: el paciente presenta fiebre y al menos dos de los siguientes síntomas: dolor ocular, cefalea, artralgias o mialgias, rash cutáneo, manifestaciones de sangrado y leucopenia.
- Fiebre hemorrágica por dengue: el paciente presenta fiebre, trombocitopenia (recuento de plaquetas ≤100 × 109/L), manifestaciones de sangrado (prueba del torniquete positiva, petequias o equimosis, hemorragia gastrointestinal y algún otro sangrado) y evidencias de extravasación de plasma (hemoconcentración: hematocrito mayor del 20 % del promedio basal para la misma edad, sexo y población, derrame pleural, pericárdico o ascitis, hipoproteinemia)
- Síndrome de choque por dengue: el paciente manifiesta síntomas de la fiebre hemorrágica por dengue y evidencias de insuficiencia circulatoria que se manifestada por el pulso rápido y débil, el estrechamiento de la tensión diferencial (<20 mmHg), hipotensión arterial con piel fría y húmeda, estado mental alterado.

Una nueva clasificación, fundamentada en los niveles de severidad de la enfermedad, fue propuesta por la OMS en el 2009: dengue no grave con o sin signos de alarma y dengue grave. A esta clasificación, usada en la actualidad, se le atribuye un valor pronóstico y, por tanto, resulta útil en la toma de decisiones durante la atención a los pacientes. Veánse las características de las 2 denominaciones:

a) Dengue no grave:
   - Sin signos de alarma (grupo A): los pacientes presentan fiebre y dos de los siguientes signos: náuseas, vómitos, rash cutáneo, dolor en el cuerpo,
   - Con signos de alarma (grupo B): véase el cuadro clínico abajo.

b) Dengue grave o severo: se caracteriza por uno o más de los siguientes signos:
   - Manifestaciones de fuga plasmática: síndrome de shock por dengue (presión diferencial ≤20 mmHg, taquicardia y manifestaciones cutáneas de vasoconstricción periférica).
   - Acumulación de líquidos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), derrame pleural o ascitis.
   - Hemoconcentración: hematocrito elevado o en aumento progresivo.
   - Hemorragia grave.
   - Afección orgánica grave: daño severo de órganos:
     - Afección hepática (ictericia, insuficiencia hepática aguda, elevación de transaminasas ≥1000 IU/L)
     - Afección del sistema nervioso central (alteración del estado de alerta y manifestaciones neurológicas: letargia, inquietud, coma, crisis convulsivas y encefalitis).
     - Afección cardiaca (cardiomiopatía),
     - Renal (insuficiencia renal aguda)
     - Otros órganos.

Aunque existe esta categorización más reciente, la mayoría de los estudios emplean la clasificación más popular (FD, FHD y SCD) para la definición de casos de dengue. En la práctica clínica también es empleada la clasificación por gravedad, dada a conocer por la OMS en 1997:

- Grado I: prueba del torniquete positiva.
- Grado II: hemorragia espontánea (por la piel, epistaxis, en órganos internos).
- Grado III: hipotensión, tensión diferencial de 20 mmHg o menos, pulso rápido y débil.
- Grado IV: shock profundo con tensión arterial o pulso indetectables.

Diagnóstico y cuadro clínico

Para el diagnóstico del dengue resulta importante tener en cuenta la situación epidemiológica, las manifestaciones clínicas en cada una de las fases y los resultados de los exámenes complementarios.

Los síndromes asociados a la infección por el virus del dengue incluyen desde formas clínicamente inaparentes hasta cuadros clínicos graves de hemorragia y shock.

Fases de la enfermedad

Después del periodo de incubación, las manifestaciones de la enfermedad se inician de manera súbita y cursan por tres fases: febril, crítica y de recuperación.

Fase febril

La fase febril se caracteriza por fiebre, a veces bifásica, cefalea, dolor retroorbitario y al realizarse los movimientos oculares, malestar general, artralgias, mialgias, vómitos, linfadenopatías y exantema generalizado tipo escarlatiniforme o morbiliforme, que puede ser muy pruriginoso. Son posibles las manifestaciones de sangrado como epistaxis, gingivorragia, petequias, equimosis y prueba del Lazo positiva.

La duración de esta fase suele ser de 3-7 días, el diagnóstico diferencial con otras enfermedades febriles resulta difícil en la fase febril temprana. Algunos pacientes pasan de la fase febril a la fase crítica alrededor de los días tercero al séptimo de evolución, cuando suele ocurrir la defervescencia de la fiebre, con descenso de la temperatura corporal a

37,5-38 ºC o menos. Los pacientes que mejoran en este punto se consideran casos de dengue no grave.

Se consideran casos graves aquellos pacientes que presentan un aumento en la permeabilidad capilar con el incremento del hematocrito y que avanzan a la fase crítica. Algunos casos graves no presentan defervescencia en la transición de la fase febril a la fase crítica, y esta última solo se puede sospechar mediante signos de alarma de laboratorio derivados de la biometría hemática.

Fase crítica

Por lo general, la fase crítica dura 24-48 h y suele coincidir con la caída de la fiebre. Esto ocurre habitualmente en niños, entre el tercero y el quinto días del comienzo de los síntomas, y en adultos, entre el tercero y el sexto días. La extravasación del plasma constituye la alteración fisiopatológica mayor que determina la gravedad del cuadro clínico.

En el momento de la fase crítica ocurren los derrames en cavidades serosas (ascitis, hidrotórax y derrame pericárdico), aparecen y empeoran las manifestaciones hemorrágicas (hemorragias cutáneas, sangrado nasal, gingival, gastrointestinal, hematuria, sangramiento por venipunturas y aumento del flujo menstrual), también es frecuente la hepatomegalia.

Los llamados signos de alarma anuncian el empeoramiento del enfermo, como resultado de un aumento significativo de la permeabilidad capilar, y marcan el inicio de la fase crítica. En este momento el paciente tiene un pronóstico mucho mejor si recibe tratamiento con soluciones hidroelectrolíticas. Los signos de alarma son los siguientes:

- Dolor abdominal espontáneo o a la palpación.
- Vómito persistente o incoercible (mayor de cinco).
- Evidencia clínica de acumulación de líquidos.
- Hemorragia activa en mucosas (por ejemplo, en el tubo digestivo, y hematuria).
- Alteraciones neurológicas y de la alerta (letargia e inquietud).
- Hepatomegalia >2 cm (insuficiencia hepática).
- Elevación del hematocrito (≥ 20 %) coexistente con disminución en el conteo de plaquetas (<50 000/mm^3).

Los signos de alarma son de carácter clínico en lo fundamental, pero actualmente se consideran también elementos de laboratorio.

El shock sobreviene cuando se pierde un volumen crítico de plasma a través de una fuga, casi siempre va precedido de signos de alarma. La temperatura puede ser subnormal. Si el periodo de shock se prolonga, la hipoperfusión consecuente de órganos vitales resulta en falla orgánica progresiva, acidosis metabólica y coagulación intravascular diseminada.

La duración del shock en más del 87 % de los casos es menor de 24 h, solo en el 0,5 % de los pacientes puede ser de 48-72 h. En los casos de shock recurrente o prolongado (más de 48 h) se puede asociar con edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y grandes hemorragias.

La recuperación del shock se caracteriza desde el punto de vista clínico por el aumento de la diuresis, la disminución y desaparición de los derrames y de los síntomas respiratorios. Es probable la aparición de un exantema tardío entre el sexto y el décimo días de evolución.

La falla orgánica grave, como la hepatitis/fallo hepático agudo, la encefalitis o la miocarditis/fallo miocárdico agudo son una expresión clínica del daño severo de órganos. Estos se pueden desarrollar sin manifestaciones evidentes de fuga plasmática y shock. Se pueden presentar manifestaciones neurológicas resultantes de la disfunción multisistémica secundaria a la falla hepática, la hipoperfusión cerebral, el desbalance electrolítico, el shock, el edema cerebral. Tales manifestaciones conducen a la encefalopatía y se expresan clínicamente por mononeuropatía, polineuropatía, síndrome de Guillain-Barré, mielitis, meningitis y neuritis óptica, entre otras.

En los últimos tiempos se reporta el incremento de la presentación de formas clínicas atípicas, tales

como síndromes neurológicos, miocarditis, daño renal agudo y colecistitis.

Fase de recuperación

Si el paciente sobrevive a las 24-48 h de la fase crítica tiene lugar una reabsorción gradual de líquido del compartimiento extravascular, que se traduce en la mejoría del estado general, la estabilización hemodinámica, la recuperación de la diuresis, la estabilización y disminución del hematocrito, la elevación del recuento de leucocitos (temprana), la recuperación del recuento plaquetario (tardía).

Se pueden presentar el edema pulmonar y la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes en los que la administración de líquidos en la fase crítica o de recuperación es excesiva. En algunos casos se aprecia la aparición tardía de exantema (de "islas blancas en el mar rojo") y prurito generalizado, pudiendo prolongarse la convalecencia por varios días y semanas con gran debilidad.

Exámenes complementarios

Los exámenes que reflejan las alteraciones características de los síndromes clínicos del dengue se mencionan seguidamente:

- Hemograma con diferencial: leucopenia, linfocitosis, monocitosis, hematocrito aumentado, en casos de dengue grave este es superior al 20 % (hemoconcentración).
- Coagulograma: trombocitopenia (con frecuencia por debajo de 100 000 plaquetas/mm^3); en los casos más graves se observa el tiempo de protrombina prolongado.
- Hemoquímica: elevación de las enzimas hepáticas y de los niveles séricos de urea, hipoalbuminemia.
- Parcial de orina: hematuria y albuminuria.
- Alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica en casos de shock prolongado.
- Estudios por imagen:
    - Radiografía de tórax: derrame pleural y edema pulmonar.
    - Ecografía: engrosamiento de paredes de la vesícula biliar (presente en más del 95 % de los casos), efusiones pleurales (80 %), ascitis, hepatomegalia, esplenomegalia, efusiones pararrenales y perirrenales, efusiones pericárdicas, así como colección líquida subcapsular hepática y esplénica.

Los exámenes para la confirmación por laboratorio de infección por el virus del dengue son los siguientes:

- Aislamiento e identificación del virus: en suero y material de autopsia.
- Detección de anticuerpos: demostración de inmunoglobulina M (IgM) reaccionando a los antígenos del virus en monosuero o demostración del aumento de cuatro veces o más del título de inmunoglobulina G (IgG) en suero pareado.
- Detección directa de antígeno viral: en suero o en material de autopsia con técnicas inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y con la utilización de sistemas inmunoenzimáticos.
- Detección de secuencias genómicas del virus mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) (en tejidos y suero).
- Técnica RT-LAMP (siglas en inglés de real time - loop mediated isothermal amplification).

La detección de anticuerpos se realiza en la actualidad mediante técnicas inmunoenzimáticas, específicamente ELISA de captura. La mayoría de los sistemas incluye los cuatro serotipos virales, son técnicas económicas, fáciles de ejecutar, de elevada sensibilidad (99 %) y especificidad (96 %).

La IgM es detectable a partir del quinto día del inicio de los síntomas, declina de forma paulatina hasta niveles indetectables entre los30-90 días. Para ello, se requiriere una sola muestra de suero y resulta la prueba más recomendada para el tamizaje de la infección por dengue.

Los anticuerpos IgG antidengue comienzan a incrementarse de manera lenta a partir del sexto día del comienzo de los síntomas, son máximos a los 15-21 días, después declinan y permanecen detectables de por vida. Para el diagnóstico se requieren muestras de sueros pareados (seroconversión o aumento del título de IgG cuatro veces o más).

La técnica de reacción en cadena de la polimerasa permite la detección del genoma viral y su identificación en serotipos, utilizando suero, tejidos, larvas y mosquitos adultos. Además de su utilidad como método de diagnóstico rápido, también ha sido empleado en el estudio genómico de las cepas de dengue. El análisis mediante enzimas de restricción o secuenciación nucleotídica permite la clasificación de las cepas en genotipos.

La prueba LAMP es un potencial método alternativo costo-efectivo, cuya sensibilidad es comparable a la obtenida en la técnica RT-PCR para el diagnóstico de la infección por dengue.

Diagnóstico positivo

El diagnóstico positivo se realiza teniendo en cuenta criterios epidemiológicos, clínicos y serológicos tales como:

- Criterio epidemiológico: presencia del vector, ocurrencia en el mismo lugar y al tiempo de otros casos confirmados de dengue, exposición a zonas donde exista la enfermedad.
- Criterio clínico: el diagnóstico de fiebre por dengue, fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue puede plantearse, según las manifestaciones clínicas en los casos que cumplan los requisitos planteados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), mencionados antes.
- Criterio serológico: IgM reactiva en una sola muestra de suero tomada durante la fase aguda tardía y de convalecencia (preferiblemente entre los días 5-10 del comienzo de la fiebre).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del dengue se debe establecer con diversas enfermedades, resulta de utilidad la diferenciación, según la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente (fase febril o fase crítica).

En la fase febril es posible confundir el dengue con gripe o influenza, enfermedades exantemáticas (sarampión y rubéola), infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mononucleosis infecciosa, leptospirosis, hepatitis viral aguda, paludismo, fiebre tifoidea, encefalitis, infecciones por otros flavivirus (zika, chikungunya, etc.) y otras.

En la fase crítica, el dengue se confunde con apendicitis, colecistitis, perforación de víscera hueca (abdomen agudo), shock séptico, embarazo ectópico, sangramiento digestivo, cetoacidosis diabética, fallo renal y acidosis láctica. También es importante diferenciar el dengue de la fiebre amarilla y otras fiebres hemorrágicas virales.

Complicaciones

Las complicaciones y causas de muerte por el dengue grave son las siguientes:

- Falla hepática con hepatitis fulminante o necrosis focal.
- Encefalitis-encefalopatía.
- Miocarditis, arritmias y falla cardiaca.
- Insuficiencia renal aguda.
- Falla múltiple de órganos.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).

Tratamiento

Hasta el momento no se dispone de una droga antiviral efectiva, por lo que no existe un tratamiento específico para el dengue ni se cuenta con una vacuna disponible. El reconocimiento temprano del virus y el tratamiento de soporte temprano devienen fundamentales para evitar las complicaciones y la muerte.

Es importante tener en cuenta que puede ser un error intentar clasificar el caso como dengue hemorrágico para iniciar el tratamiento. El corto intervalo entre el comienzo de las manifestaciones hemorrágicas y la evolución a formas graves de la enfermedad y a la muerte, especialmente en niños pequeños, determina que la intervención médica rápida sea un factor crítico para la supervivencia de los pacientes.

Las indicaciones médicas varían, según las manifestaciones clínicas presentes en los enfermos.

Tratamiento del dengue no grave

Se recomienda iniciar la hidratación oral con abundantes líquidos (agua, jugos de frutas y sales de rehidratación oral), el control térmico con medios físicos y analgésicos por vía oral (dipirona o paracetamol). Están contraindicados la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos.

Es recomendable evitar la administración intramuscular de medicamentos, así como el uso de inmunoglobulinas y antivirales que pueden complicar el cuadro clínico. Los pacientes deben ser visitados a diario por personal médico y paramédico entrenado, además, requieren de una vigilancia constante.

Hay que explicarle al paciente y a sus familiares las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad, según los días de evolución, prestando especial atención a la aparición de manifestaciones de sangrado y de algún signo de alarma. En estos casos se requiriere hospitalización inmediata.

Para decidir el nivel de atención de la unidad donde se proporcionará el tratamiento inmediato al paciente con dengue, se recomienda clasificar a los enfermos en tres grupos:

- Grupo A: pacientes que pueden ser atendido de modo ambulatorio, una vez que se proporcione la orientación respecto a la vigilancia domiciliaria. Estos toleran la ingestión oral de líquidos, mantienen una diuresis adecuada y verificada cada 6 h; no tienen signos de alarma, en especial cuando la fiebre cede. Además, pueden ser seguidos mediante valoración diaria para detectar estabilidad del hematocrito, leucopenia, defervescencia y signos de alarma.
- Grupo B: pacientes que se deben referir a un hospital para su atención en urgencias. Presentan signos de alarma, condiciones comórbidas (embarazo, infancia, edad avanzada, obesidad, diabetes **mellitus**, insuficiencia renal y enfermedades hemolíticas crónicas) que pueden complicar el cuadro clínico y el tratamiento. Se aproximan a la fase crítica. Requieren observación continua y estrecha o tienen circunstancias sociales como vida solitaria y alejada de una unidad médica con medios confiables de transporte.
- Grupo C: pacientes que requieren un tratamiento urgente en un centro con unidad de cuidados intensivos. Se encuentran en fase crítica pues presentan fuga plasmática con shock e insuficiencia respiratoria, hemorragia grave y daño orgánico grave. (OMS, 2009)

En caso de inestabilidad hemodinámica, se debe intentar lograr la estabilidad del enfermo antes de su traslado, valorando ventajas y desventajas para reducir al máximo posible los riesgos derivados del traslado. Para la atención de los pacientes hospitalizados se aplican estas indicaciones:

- Realizar hematocrito y conteo de plaquetas diariamente, radiografía de tórax y ultrasonido al inicio y según la evolución.
- En caso de vómitos, signos de deshidratación, astenia marcada, cambios en el estado clínico y alguna duda (aún sin que el paciente cumpla con los criterios de dengue grave ni presente signos de alarma), se recomienda la administración temprana de líquidos por vía intravenosa, guiándose por las series de hematocritos, la presión sanguínea y el volumen de orina excretada. El volumen de líquido necesario es similar al del tratamiento de la diarrea, con una deshidratación isotónica leve o moderada (deficiencia del 5-8 %); se emplean soluciones cristaloides, preferiblemente solución salina isotónica. Debe continuar la vigilancia después de la defervescencia.
- Los casos que presenten fiebre, síntomas constitucionales y signos de alarma sin shock profundo, con o sin manifestaciones hemorrágicas (grupo B) deben ser ingresados preferiblemente en unidades de cuidados intensivos, rehidratados por vía intravenosa con soluciones cristaloides (solución salina fisiológica, glucofisiológica, solución lactática de Ringer, dextro-Ringer). No se recomienda efectuar procedimientos invasivos.
- De manera habitual, las colecciones serosas son bien toleradas y se mantiene la conducta

expectante, en caso de signos de alarma, es preciso administrar soluciones cristaloides.

Tratamiento del dengue grave

El tratamiento para el dengue grave incluye a los pacientes del grupo C. Debe iniciarse rápidamente la rehidratación con soluciones cristaloides, a razón de 10-20 mL/kg de peso. Si el shock persiste después de pasar de 20-30 mL/kg de peso, se deben utilizar soluciones coloidales (plasma, derivados del plasma, albúmina humana y expansores del plasma) a una velocidad de 10-20 mL/kg/h.

En casos de una hemorragia masiva está indicada la administración de sangre entera. Las transfusiones de plaquetas no han demostrado ser útiles, por lo que solo se recomienda su empleo cuando el reciento de plaquetas está por debajo de 20 000/mm^3 y cuando hay hemorragias graves.

Se debe procurar la identificación temprana de otras complicaciones como hemorragias masivas, edema pulmonar y coagulación intravascular diseminada. Está contraindicado el uso de los esteroides y no se recomienda emplear los medicamentos inotrópicos. Los criterios de alta hospitalaria se citan a continuación:

- Ausencia de fiebre en un periodo de 24-48 h.
- Mejoría clínica manifiesta: bienestar general, buen apetito, hemodinamia estable, buena diuresis y sin dificultad respiratoria.
- Normalización o mejoría de los exámenes de laboratorio: tendencia al aumento de las plaquetas (usualmente precedido por el aumento de leucocitos) y hematocrito estable.

Prevención

Una vacuna segura y eficaz sería la gran esperanza en la prevención y el control de la enfermedad. Varios preparados vacunales están bajo investigación. En el año 2020, un candidato vacunal quimérico vivo atenuado ha sido aprobado en México, Brasil y Filipinas para su uso en pacientes entre nueve y 45 años de edad.

El impacto de la limitada aplicación de ese candidato vacunal en los sistemas de salud pública necesita ser evaluado. Hasta la fecha, la única alternativa posible para la prevención del dengue continúa siendo la erradicación del vector.

Bibliografía

Ahmed, H. I., Phumratanaprapin, W., Phonrat, B., Chotivanich. K., Charunwatthana, P., Muangnoicharoen, S., et al. (2020). Cytokine expression in dengue fever and dengue hemorrhagic fever patients with bleeding and severe hepatitis. Am J Trop Med Hyg, 102(5):943–950. Recuperado de: https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0487

Ganeshkumar, P., Murhekar, M. V., Poornima, V., Saravanakumar, V., Sukumaran, K., Anandaselvasankar, A., et al. (2018). Dengue infection in India: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis, 12(7), e0006618. Recuperado de: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006618

Horstick, O., Martinez, E., Guzman, M. G., Martin, J. L., Ranzinger, S. R. (2015). WHO dengue case classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. Pathog Glob Health, 109(1), 19–25. Recuperado de: https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000003

Mohan, K., Malaiyan, J., Nasimuddin, S., Devasir, R.S., Meenakshi-Sundaram, P., Selvaraj S., et al. (2020). Clinical profile and atypical manifestation of dengue fever cases between 2011 and 2018 in Chennai, India. J Family Med Prim Care, 28, 9(2), 1119-23. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113926/

Sigera, P.C., Amarasekara, R., Rodrigo, C., Rajapakse, S., Weeratunga, P. et al. (2019). Risk prediction for severe disease and better diagnostic accuracy in early dengue infection; the Colombo dengue study. BMC Infectious Diseases, 19, 680 (2019). Recuperado de: https://doi.org/10.1186/s12879-019-4304-9

Tamibmaniam, J, Hussin N, Cheah WK, Ng Muninathan P. (2016). Proposal of a Clinical Decision Tree Algorithm Using Factors Associated with Severe Dengue Infection. PLos ON, 11(8), 161696. Recuperado de: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161696

Teoh, B. T., Sam, S. S., Tan, K. K., Johari, J., Danlami, M. B., Hooi, P. S., et al. (2013). Detection of dengue viruses using reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification. BMC Infect Dis, 13(1), 387. Recuperado de: https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-387

Woon, Y. L., Hor, C. P., Hussin, N., Zakaria, A., Goh, P. P., Cheah, W. K. (2016). A Two-Year Review on Epidemiology and Clinical Characteristics of Dengue Deaths in Malaysia, 2013-2014. PLoS Negl Trop Dis 10(5), e0004575. Recuperado de: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004575

eCIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 75

Fiebre hemorrágica por el virus del Ébola

Ernesto Vicente Peña / Belkis Mercedes Vicente Sánchez / Braulio López Báez

En la segunda mitad del siglo xx (1976), en África y más específicamente en el Congo, se desató una epidemia de fiebre hemorrágica con una mortalidad cercana al 100 %; fue identificado como agente causal un virus de la familia Filovirideae, del género Filovirus. Este descubrimiento se realizó en un afluente del río Congo, el Ébola, de ahí tomó su nombre el virus.

La epidemia del Ébola, de 2014 a 2015, es el mayor brote epidémico de la enfermedad por el virus del Ébola, originado en diciembre de 2013 en Guinea, a partir del fallecimiento de un niño de dos años en un pueblo al suroeste de ese lugar. Días después, falleció la hermana y, a posteriori, la madre. Luego se extendió la epidemia a Liberia, Sierra Leona, Nigeria, Senegal, EE. UU., España, Malí y Reino Unido.

Desde agosto del año 2018 hasta el 25 de junio del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta en la República Democrática del Congo un total de 3458 casos, con 3313 casos confirmados (95,8 %) y 153 sospechosos (4,4 %), de los cuales fallecieron 2280 personas (65,9 %).

El ébola es una enfermedad infecciosa aguda grave, altamente contagiosa. Presenta una elevada mortalidad, que puede llegar al 90 % a causa de una fiebre hemorrágica viral (FHVs), y afecta a los primates (entre estos, el hombre) y a otros mamíferos.

Causas

Se trata de un virus pleomórfico, sus vibriones pueden presentar con frecuencia formas filamentosas (de ahí el nombre de Filovirus); alcanzan longitudes de hasta 14 000 nm y un diámetro uniforme de 80 nm. Su genoma está formado por una molécula de ácido ribonucleico (ARN), que presenta información codificada por siete proteínas. Se han descubierto varios tipos de virus del Ébola, entre los que se destaca el Ébola Zaire, por su alto grado de mortalidad (entre 90-100 %). No obstante, como se mencionó, todos producen una enfermedad muy contagiosa con alto índice de muerte.

Los tipos de virus del Ébola son:

- Virus Ébola Zaire.
- Virus Ébola Sudán.
- Virus Ébola Reston.
- Virus Ébola Tait-Forest.
- Virus Ébola Bundibugyo.

Epidemiología

El reservorio natural del virus no está bien definido; se presume que reside en los roedores de Asia y África, como el murciélago de la fruta, el cual infesta a otro vertebrado. No se considera como reservorio a los monos que, al igual que el hombre, se infestan al formar parte de la cadena de transmisión.

El periodo de incubación ocurre entre los 2-22 días, con una media de 10-12 días; el hombre se infecta al ponerse en contacto con secreciones, sangre y semen de personas infectadas (que manipularon monos enfermos o encontrados muertos en la selva), también a través de agujas o jeringuillas infectadas y mal esterilizadas. Es útil señalar que el virus persiste en el semen hasta tres meses después del alta clínica del paciente (fig. 75.1).

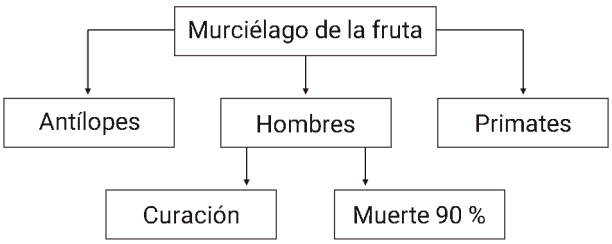

Fig. 75.1. Algoritmo que muestra la cadena de transmisión y evolución de la enfermedad.

Mecanismo de infección viral

Al llegar a la sangre, el virus del Ébola ataca a las células dianas, que son los linfocitos, penetra en estos por medio de una glicoproteína viral (GP1-GP2). Ya en el interior del linfocito, libera el genoma viral, procediendo a la replicación viral, destruyendo el linfocito y liberando los vibriones para reiniciar nuevamente el ciclo (fig. 75.2)

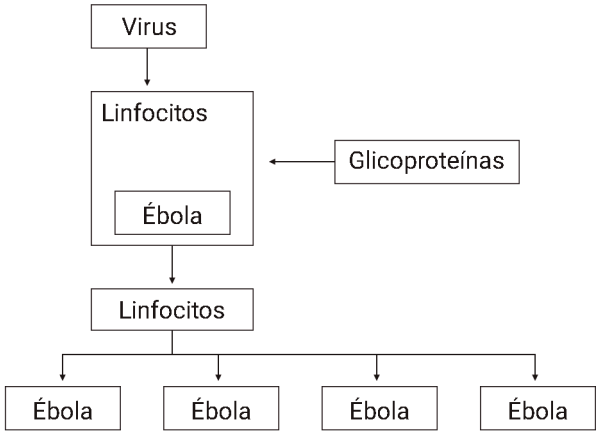

Fig. 75.2. Mecanismo de infección viral.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia epidemiológica, el cuadro clínico y la detección de anticuerpos por la técnica de ELISA, la detección de antígenos en sangre, suero u órganos, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y el cultivo de tejidos u órganos para detectar la presencia del virus.

A continuación, se refieren las definiciones de casos, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés):

— Persona en estudio (PEE), que presenta las condiciones siguientes:
  - Signos o síntomas de infección por el virus del Ébola.
  - Factor de riesgo epidemiológico.
  - Viaje a un país con amplia presencia del Ébola durante los 21 días anteriores a los síntomas.
  - Contacto con una persona con ébola sintomático.

— Caso confirmado: el paciente cumple los criterios de persona en estudio y existen evidencias diagnósticas de la enfermedad confirmadas en el laboratorio.

La enfermedad aparece de forma súbita con fiebre alta (39-40 °C), cefalea intensa, mialgias, artralgias; se asocia a un cuadro clínico digestivo determinado por náuseas, vómitos y diarreas intensas; posteriormente, se observa una erupción (rash) maculopapular.

Del quinto al séptimo día aparecen las manifestaciones hemorrágicas: epistaxis, sangrado digestivo alto (hematemesis o melena o ambas), petequias y sangrado en el sitio de puntura de la venoclisis, así como hemoptisis y sangrado en órganos internos. La astenia persiste y se torna intensa, ocasiona hipotensión arterial, oliguria, shock y termina con falla multiorgánica, signos encefálicos profundos y la muerte del paciente.

Si el cuadro clínico no es tan intenso y no ocurre la muerte (menos frecuente), la recuperación del paciente puede tomar varias semanas; evoluciona con manifestaciones articulares (artritis), orquitis, polineuritis, entre otras.

Exámenes complementarios

El cuadro hemoquímico se inicia con leucopenia y luego se torna en leucocitosis, lo que se pone de manifiesto ante la coagulación intravascular diseminada y las pruebas renales y hepáticas alteradas. En resumen, las manifestaciones clínicas y hematológicas son las siguientes:

- Al inicio de la enfermedad: fiebre alta (39-40 °C), cefalea intensa, mialgias, artralgias y cuadro clínico digestivo (náuseas, vómitos y diarreas intensas).
- Entre el quinto y séptimo día: manifestaciones hemorrágicas: epistaxis, sangrado digestivo alto (hematemesis, melena o ambas), petequias y sangrado en el sitio de puntura de la venoclisis, hemoptisis y sangrado en órganos internos.
- Segunda semana: hipotensión arterial, manifestaciones hemorrágicas, coagulación intravascular diseminada (CID), íctero, leucopenia (después leucocitosis), enzimas hepáticas y función renal alteradas.
- Segunda a tercera semanas: síntomas encefálicos, falla multiorgánica, shock, coma y muerte.

Los métodos confirmatorios se mencionan a continuación:

- Aislamiento viral por cultivo celular.
- ELISA para detectar los anticuerpos IgG (6-8 días) e IgM (2-9 días).
- Reacción en cadena de la polimerasa trascriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés).

Tratamiento

Como todos los virus que producen las fiebres hemorrágicas virales (FHV), el Ébola no tiene tratamiento específico. Se recomienda mantener un estricto control biológico con el personal que labora y está en contacto con los enfermos. A estos últimos se les aplican las medidas de soporte biológico, así como el tratamiento adecuado de las complicaciones (sangrado, shock, entre otras).

Por ejemplo, es preciso asegurar el aislamiento total de la piel: ningún médico, enfermero y asistente al cuidado de una persona infectada con el virus del Ébola debe dejar que su piel quede expuesta, ya que la enfermedad se transmite por el contacto directo con los fluidos corporales del enfermo, pero no por el aire.

Entre los tratamientos utilizados en un número limitado de pacientes se citan:

- ZMapp: un coctel de anticuerpos monoclonales dirigido a las proteínas virales del Ébola.
- Transfusión de sangre o sueros de convalecientes.
- Plasmaféresis.
- Empleo de antivirales: por ejemplo, favipiravir (fabricado en Japón y Francia) y brincidofovir (patentado por la Universidad de Oxford).
- Terapia basada en el plasma de supervivientes en Conakry, capital de Guinea (Instituto de Medicina Tropical de Antwerp).
- Uso de vacunas contra el virus del Ébola:
  - Vacuna cAd3-ZEBOV, producida por Glaxo Smith Kline en colaboración con el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (Niaid) estadounidense. Es recombinante y utiliza un vector adenoviral de chimpancé que codifica una glicoproteína específica de las especies Zaire y Sudán del virus del Ébola.
  - Segunda vacuna (rVSV-ZEBOV), desarrollada por la Agencia de Salud Pública canadiense y la compañía estadounidense New Link Genetics.

No se puede terminar este capítulo sin hacer un llamado de alerta a toda la comunidad mundial, ya que si esta fiebre hemorrágica por el virus del Ébola nos sobrepasa sería capaz de llevar a la espacie humana a engrosar la lista de especies en peligro de extinción.

Bibliografía

Akkina, R., Garry, R., Bréchot, C., Ellerbrok, H., Hasegawa, H., Menéndez-Arias, L., Mercer, N., Neyts, J., Romanowski, V., Segalés, J., Vahlne, A. (2019). 2019 meeting of the global virus network. Antiviral Res, 172. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127664/

Aruna, A., Mbala, P., Minikulu, L., Mukadi, D., Bulemfu, D., Edidi, F., et al (2019). Ebola Virus Disease Outbreak-Democratic Republic of the Congo, August 2018-November 2019. MMWR, 68. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936163/

Barrio del, G. (2020). Emergencia viral. Rev Cubana Ciencias Biológicas, 8. Recuperado de: http://www.rccb.uh.cu/index.php/RCCB/article/view/281

Beam, E. L., Schwedhelm, M. M., Boulter, K. C., Vasa, A. M., Larson, L., Cieslak, T. J., Lowe, J. J., Herstein, J. J., Kratochvil, C. J., Hewlett, A. L. (2019). Ebola Virus Disease: Clinical Challenges, Recognition, and Management. The Nursing clinics of North America, 54. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096726/

Burgueño-Sosa, E. E., Esquivel-Gómez, L. R., Rivadeneyra-Gutiérrez, E., León-López, A. A. (2020). Generalidades de la familia Filoviridae y el virus del Ébola: una actualización de sus implicaciones en la población humana. Revista Biomedica, 31. Recuperado de: http://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/683

Caron, A., Bourgarel, M., Cappelle, J., Liégeois, F., De Nys, H. M., Roger, F. (2018). Ebola Virus Maintenance: If Not (Only) Bats, What Else? Viruses, 10. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213544/

Centro de Coordinación de Alertas Sanitarias y Exterior (2019). Evaluación rápida de riesgo. Brote de enfermedad por virus del Ébola en lasprovinciasde Kivu del Nortee Ituri, República Democrática del Congo. Segunda actualización. España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Guedes, D., Gómez, C., Vega, J., Arocha, M., Suárez, D., Tejeda, C. (2019). Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con ébola en un centro de tratamiento de Sierra Leona. Rev Cubana Med Militar 48. Recuperado de: http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/270

Jiménez-Morillas, F., Gil-Mosquera, M., García-Lamberechts, E. J., Department, I.-S. T. D. (2019). Fever in travellers returning from the tropics. Medicina clinica (English ed.), 153. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140248/

Kiiza, P., Mullin, S., Teo, K., Adhikari, N. K. J., Fowler, R. A. (2020). Treatment of Ebola-related critical illness. Intens Care Med, 46. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7223059/

Lalle, E., Biava, M., Nicastri, E., Colavita, F., Di Caro, A., Vairo, F., et al (2019). Pulmonary involvement during the Ebola virus disease. Viruses, 11. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6784166/

Leiva-Suero, L. E., Morales, J. M., Villacís-Valencia, S. E., Escalona-Rabaza, M., Quishpe-Jara, G. D. L. M., Hernández-Navarro, E. V., Fernández-Nieto, M. (2018). Ébola, abordaje clínico integral. Revista de la Facultad de Medicina, 66. Recuperado de: https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/64545

Puerta, J. L. (2019). Microorganismos y epidemias en la era de la globalización. Cuadernos de Estrategia. Recuperado de: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7269524

Romero Villagran, C. A., Palma Mera, F. G., Campos López, J. R., Viteri Avellaneda, L. (2018). La enfermedad por el virus del Ébola (EVE): Generalidades y la situación de la República Democrática del Congo. Revista Científica de Investigación Actualización del Mundo de las Ciencias, 2. Recuperado de: https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/158/159

Shaman, J. (2018). Pandemic preparedness and forecast. Nature Microbiology, 3. Recuperadp de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097585/

The Ebola Outbreak Epidemiology Team. (2018). Outbreak of Ebola virus disease in the Democratic Republic of the Congo, April-May, 2018: an epidemiological study. Lancet, 392. Recuperado de: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31387-4/fulltext

Capítulo 76

Fiebre chikungunya

Ernesto Vicente Peña / Belkis Mercedes Vicente Sánchez

La fiebre chikungunya (CHIK) es una enfermedad vírica transmitida al ser humano por mosquitos infectados. La enfermedad se presenta en África, Asia y el subcontinente indio. En los últimos decenios, los vectores de la enfermedad se han propagado a Europa y a las Américas. En el 2007, se notificó por vez primera la transmisión de la fiebre chikungunya en Europa, en un brote localizado en el nordeste de Italia.

La enfermedad se describió por primera vez durante un brote ocurrido en el sur de Tanzania, en 1952, que produjo un cuadro clínico denominado fiebre chikungunya, nombre derivado de una voz del idioma kimakonde que significa "doblarse", en alusión al aspecto encorvado de los pacientes debido a los dolores articulares.

El virus chikungunya (CHIKV, por sus siglas en inglés) ha generado casos esporádicos y epidémicos desde las décadas del 60 al 90 en el Oeste de África (Senegal, Camerún, República Democrática del Congo, Nigeria, Angola, Uganda, Malawi, Burundi y Sur de África) y en Asia (Burma, Tailandia, Cambodia, Vietnam, India Sri Lanka, Timor Leste, Indonesia y Filipinas).

Desde entonces, más de 1000 casos del virus chikungunya han sido detectados en europeos y americanos que han viajado a las zonas afectadas. Ello determinó que en el año 2007 se reportaran los primeros casos en Italia (Emilia-Romaña), donde el brote afectó a más de 200 personas y demostró la capacidad de emergencia del virus.

En los meses de marzo-abril del 2005 apareció el virus en la isla La Reunión, con una afectación masiva de sus pobladores; reapareció en el periodo 2009-2010, llevando a la reimportación del virus a Europa y a la evidencia de que se trata de una infección tanto emergente como reemergente.

Durante el año 2010, en Francia, gracias a un programa de vigilancia de infecciones importadas por arbovirus, se detectaron en la zona mediterránea dos casos de chikungunya, de trasmisión autóctona y sin mayor extensión de la enfermedad.

A fines del 2013 se dio la primera transmisión autóctona en las Américas y, concomitando con la aparición de casos de chikungunya, se ha visto una intensa transmisión del dengue. En América se reportan casos mayormente en el área del Caribe (República Dominicana, Guadalupe, Martinica, Puerto Rico, Saint Martin, Surinam e Islas Vírgenes, de EE. UU.).

En términos de casos confirmados, según los datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los países más afectados han sido Guayana Francesa (4612), Guadalupe (430), Martinica (1515), Puerto Rico (3242), San Martín (793), Colombia (338), Venezuela (328), Brasil (173), Paraguay (174), Curazao (345), Dominica (171), San Vicente y las Granadinas (165), Sint Maarten (402) y Surinam (836).

En cuanto a total de casos sospechosos, las mayores cifras se han reportado en El Salvador (93 125), República Dominicana (486 306), Guayana Francesa (6885), Guadalupe (80 370), Haití (64 695), Martinica (68 340), Puerto Rico (15 750), Colombia (19 433) y Venezuela (7072).

También se han confirmado casos importados en Canadá, México, EE. UU., Costa Rica, Nicaragua, Honduras, Panamá, Cuba, Puerto Rico, Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú, Venezuela, Argentina,

Brasil, Chile, Paraguay, Anguila, Aruba, Bahamas, Barbados, Islas Caimán, Curazao, Jamaica, Surinam, Trinidad y Tobago, Islas Turks y Caicos e Islas Vírgenes, de EE. UU., según un reporte de la OPS sobre la enfermedad correspondiente al 7 de noviembre del 2014.

Causas y fisiopatología de la infección

El virus chikunguya contiene ácido ribonucleico (ARN), es monocatenario y pertenece a la familia Togaviridae, del género Alphavirus, que mide 60-70 nm de diámetro y está constituido por cuatro proteínas no estructurales (nsP1-P4) y tres proteínas estructurales (C, E1, E2). Utiliza como vector a los mosquitos del género Aedes aegypti y albopictus y al Manzonia africano. Los reservorios conocidos del virus son los monos, los murciélagos y el hombre (en los brotes epidémicos).

Una vez que el mosquito infectado produce una inoculación intradérmica en el humano, el virus entra en los capilares subcutáneos donde su replicación comienza de inmediato. Algunos virus logran infectar células de la piel como los fibroblastos, los macrófagos y las células endoteliales. Las células infestadas sufren rápidamente la apoptosis celular.

A posteriori, este virus llega a los órganos linfoides donde se producen nuevos virus; llegan por medio del conducto torácico al torrente sanguíneo y acceden a órganos diana como el hígado, la piel, el músculo, las articulaciones y el cerebro. En estos tejidos la infección se asocia a una marcada infiltración de células mononucleares, incluyendo los macrófagos, que son el transporte utilizado por el virus para diseminarse por todo el organismo y que ocasionan los síntomas propios de la enfermedad.

El periodo de incubación de la enfermedad tiene un rango de 1-12 días y, como promedio, de 3-7 días.

Diagnóstico y cuadro clínico

En el diagnóstico de la enfermedad hay que tener presentes las definiciones siguientes:

- Caso posible: caracterizado por la aparición aguda de fiebre y artralgias o artritis severa no explicada por otra enfermedad.
- Caso probable: caracterizado por la presencia de estos síntomas en pacientes que han vivido o han visitado áreas epidémicas en el tiempo que coincide con el periodo de incubación.

El cuadro clínico se puede presentar en dos fases: aguda y crónica.

Fase aguda. Se caracteriza por fiebre, dolor de cabeza, dolor de espalda, mialgias, conjuntivitis y artralgias (articulaciones de las muñecas, hombros, falanges, rodillas y tobillos; poliartritis que suele ser migratoria), una erupción (rash) maculopapular pruriginosa que predomina en el tórax y se observa en el 40-50 % de los casos.

Se reportan tomas neurológicas (más del 25 % de los casos) tales como convulsiones, meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, parálisis de nervios craneales. También se han reportado otras tomas:

- Cardiacas: miocarditis, pericarditis.
- Oculares: neuritis óptica, uveítis, retinitis, conjuntivitis.
- Renal: insuficiencia renal aguda, nefritis.
- Adenopatías generalizadas.
- Síndrome antifosfolípido.
- Otras: lesiones cutáneas ampollosas, hepatitis, pancreatitis, insuficiencia adrenal e insuficiencia respiratoria.

Fase crónica. Dura más de tres meses y se caracteriza por rigidez y dolor articular persistente hasta por tres años, artropatía crónica destructiva y tenosinovitis que semeja a la artritis reumatoidea.

Exámenes complementarios

En los exámenes de laboratorio se aprecia leucopenia con linfocitopenia, eritrosedimentación y proteína C reactiva elevada. El diagnóstico se realiza por la detección del virus durante la fase virémica, mediante el cultivo viral del primer a tercer día de inicio del cuadro clínico.

A los cinco días se le indica al paciente la prueba de la inmunoglobulina M (IgM), que persiste positiva durante semanas o meses, y anticuerpos de clase

inmunoglobulina G (IgG) o anticuerpos antineutralizantes que se hacen positivas unos días más tarde que la IgM, o que muestren una elevación de sus títulos mediante la técnica de ELISA y la inmunofluorescencia indirecta. También se emplea la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), para la detección de la secuencia genómica de las proteínas E1 y nsP1.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar la fiebre chikungunya de las enfermedades siguientes:

- Dengue.
- Paludismo.
- Meningoencefalitis.
- Artritis posinfecciosa.
- Artritis reumatoidea.
- Sarampión.
- Enterovirus.
- Parvovirus.

Complicaciones y tratamiento

En casos ocasionales se han reportado complicaciones oculares (conjuntivitis, iridociclitis, retinitis y epiescleritis), con un curso benigno y que no afectan la visión; neurológicas (meningoencefalitis y el síndrome de Guillain-Barré) y cardiacas (miocarditis y miocardiopatías). También se han observado molestias gastrointestinales (hepatitis). No existe un tratamiento específico para la fiebre chikungunya, no obstante, se puede dividir dos fases:

- Profiláctica:
  - Control vectorial con las medidas adecuadas, tanto comunitarias como personales.
  - Uso de vacunas contra esta enfermedad (no disponibles en la actualidad).
- Farmacoterapia: suelen emplearse analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de los síntomas. Están contraindicados los esteroides en la fase aguda y no se aconseja el uso de la aspirina por el peligro de exacerbar los trastornos de la coagulación.

Sin resultados satisfactorios, se han utilizado la rivabirina (200 mg cada 12 h, dos veces al día, por dos semanas) junto con el interferón-α-2β, que tienen un efecto antiviral sinérgico contra el virus chikungunya.

Bibliografía

Anaya, J., Rodríguez, Y., Ramírez Santana, C., Monsalve, D., Vega, D., Ojeda, E., Rodríguez-Jiménez, M., Pacheco, Y., Molano-González, N., Acosta-Ampudia, Y. (2018). Respuesta autoinmune en individuos infectados por el virus Zika (Raiz). Med Clin (English ed.), 40. Recuperado de: http://www.revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1282

Bellido Sokol, A. (2018). Alteraciones Neurológicas por virus Zika: Revisión bibliográfica. Rev Med Panamá, 38. Recuperado de: http://ojs.revistasmedicas.org/index.php/rmdp/article/view/488

Carpio-Orantes del, L., Contreras-Sánchez, E., Luna-Ceballos, R. (2020). Manifestaciones oftálmicas de las infecciones arbovirales en adultos. Arch Soc Esp Oftalmol, 95. Recuperado de: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365-6691(19)30284-9

Carpio-Orantes del, L., González-Clemente, M. (2018). Zika, ¿enfermedad afebril? Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 56. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84080.

Kantor Isabel N. Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2018 Feb ; 78(1): 23-28. Recuperado de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000100005&lng=es.

Musso, D., Ko, A., Baud, D. (2019). Zika Virus Infection - After the Pandemic. N Engl J Med, 381. Recuperado de: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1808246?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

Zuluaga, G., Jaramillo, J., Ruiz, M. (2018). El virus del Zika en América: comportamiento epidemiológico y clínico. Enf Infec Microbiol, 38. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=86358

Capítulo 77

Fiebre por el virus del Zika

Braulio López Báez / Ernesto Vicente Peña /Belkis Mercedes Vicente Sánchez

La fiebre por virus del Zika (ZIKV, por sus siglas en inglés) es una enfermedad infectocontagiosa causada por la infección del arbovirus del género Flavivirus (familia Flaviviridae), muy cercano filogenéticamente al virus del dengue, de la fiebre amarilla, de la encefalitis japonesa y del Nilo Occidental.

La infección por el virus del Zika ocurre tras la picadura de mosquitos infectados, del género Aedes (aegypti, albopictus y africanus), el mismo que transmite el dengue y el chikungunya.

El virus del Zika fue aislado por primera vez en 1947, en los bosques de Zika (Uganda), en un mono Rhesus, durante un estudio sobre la transmisión de la fiebre amarilla selvática. Dicho virus generó pequeños y esporádicos brotes en Asia. En el 2007, una gran epidemia fue descrita en la isla de Yap (Micronesia), donde cerca del 75 % de la población fue infectada.

La infección en seres humanos se demostró por estudios serológicos durante 1952 (Uganda y Tanzania), y solo hasta 1968 se logró aislar el virus, a partir de muestras humanas en Nigeria. Entre los años 1969-1983, el zika se expandió al Asia ecuatorial (India, Indonesia, Malasia y Pakistán).

Fue en el mes de marzo de 2014, cuando las autoridades de salud pública de Chile confirmaron un caso de transmisión autóctona de infección por virus del Zika en la isla de Pascua. En 2015, las autoridades de salud pública de Brasil informaron a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) la existencia de infección por el virus del Zika en el nordeste del país. Desde octubre del 2015 hasta febrero del 2016, varios países de América reportaron la presencia del virus:

- América del norte: México.
- América central: Guatemala, Honduras, Costa Rica, Panamá, El Salvador y Nicaragua.
- América del sur: Colombia, Ecuador, Venezuela, Bolivia, Paraguay, Guyana, Guayana Francesa, Surinam, Chile y Brasil.
- El Caribe: Jamaica, Haití, República Dominicana, Puerto Rico, Islas Vírgenes (EE. UU.), Curazao, San Martín, Barbados, Guadalupe.

Hasta noviembre de 2020 se reportaron casos en Europa, Rusia, España, Dinamarca, Austria, Portugal, Suiza y Reino Unido. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció, el 2 de febrero del 2016, que esta infección es una emergencia de salud pública de importancia internacional.

Patogenia

El virus infecta y se reproduce en células fibroblastos de la piel, queratocitos epidérmicos y células dendríticas inmaduras. El virus se ha relacionado con la destrucción del tejido neuronal en formación, la cual puede presentarse seis días después de exponerse a la acción de dicho virus.

Los queratocitos epidérmicos infectados se someten rápidamente a la muerte celular por apoptosis. La réplica viral induce la respuesta inmunitaria innata y la producción del interferón del tipo I en las células infectadas. Es posible que el virus se disemine por vía hematógena, y resulta típico que las personas infectadas permanezcan con la viremia durante unos días. Las vías de transmisión se refieren seguidamente:

- Picadura del mosquito infectado de género Aedes.
- Contacto sexual (se ha aislado el virus en el semen):
  - En 2008: ocurrió el primer caso de posible transmisión sexual del virus del Zika. Se trató de un científico que se encontraba en Senegal, donde enfermó de zika y transmitió este arbovirus a su esposa.
  - En 2013: hubo un segundo caso, un hombre de 44 años en Tahití, quien presentó hematospermia en un brote en la Polinesia Francesa.
  - En 2016: el tercer caso se reportó en el condado de Dallas, Texas, en EE. UU.
- Transfusiones.
- Vía materno-fetal.

Diagnóstico

Se realiza mediante el análisis del cuadro epidemiológico, el cuadro clínico y los datos de laboratorio.

Cuadro epidemiológico y clínico

El cuadro epidemiológico se realiza a un paciente que viva en un área infestada o visite un país que reporte la infección por el virus del Zika. Se plantea que el periodo de incubación de la enfermedad es 3-12 días (pero no está precisamente determinado). Solo presenta síntomas el 25 % de los infectados, se mantienen asintomáticos el 75 % de ellos.

Los síntomas más frecuentes son fiebre ligera, conjuntivitis no purulenta, erupción cutánea ligera maculopapular (pálida), mialgias y artralgias ligeras. Estos síntomas y signos se presentan entre el segundo y el séptimo día después de la picadura del mosquito infectado.

Los síntomas que con menor frecuencia se observan en esta enfermedad son dolor retroorbitario, anorexia, vómito, diarrea y dolor abdominal.

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de laboratorio incluye los siguientes aspectos:

- Virológicos:
  - ARN de ZIKV ha sido detectado en suero hasta 10 días después de iniciados los síntomas.
  - ARN de ZIKV ha sido detectado en la orina durante un periodo prolongado de la fase aguda.
  - Tomar una muestra de suero dentro de los primeros cinco días de iniciado los síntomas.
- Serológicos:
  - Tipo de muestra: suero (colectado en tubo seco).
  - Detección de anticuerpos IgM específicos para ZIKV es posible por ensayos de ELISA y inmunofluorescencia, a partir del sexto día del inicio de los síntomas.
  - El suero único en la fase aguda es presuntivo de la enfermedad.
  - Tomar una segunda muestra entre 1-2 semanas después de la primera muestra para demostrar seroconversión o incremento hasta cuatro veces del título de anticuerpos.

Diagnóstico diferencial

La fiebre por el virus del Zika se debe diferenciar principalmente del dengue y la fiebre chikungunya, al ser todas enfermedades transmitidas por el mismo vector (tabla 77.1).

Tabla 77.1. Diagnóstico diferencial entre el dengue, chikungunya y zika

Manifestaciones clínicas	Dengue	Chikungunya	Zika
Formas graves	X X X X	X	-
Manifestaciones hemorrágicas	X X X X	X	-
Mortalidad	X X X X	X	-
Artritis	-	X X X X	-
Conjuntivitis	-	-	X X X X
Complicaciones neurológicas	X X X X	-	X X X X
Malformaciones congénitas	X	-	X X X X

Otros diagnósticos diferenciales pueden ser estos:

- Leptospirosis.
- Influenza.
- Infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Infección por parvovirus B19.
- Malaria.
- Rubéola.
- Parotiditis.
- Enfermedades por enterovirus.
- Enfermedades por Rickettsia.
- Infección por estreptococos del grupo A.

Complicaciones y tratamiento

Entre las complicaciones del zika se encuentran las siguientes:

a) Síndrome de Guillain-Barré.

b) Embarazadas:
   - Pérdida fetal.
   - Microcefalia en sus hijos, cuyas consecuencias son:
     - Epilepsia.
     - Parálisis cerebral.
     - Pérdida de la audición.
     - Problemas con la visión.
     - Coriorretinitis.
     - Dificultad para tragar.
     - Retraso mental.
   - Otras malformaciones congénitas: trastorno en la migración neuronal:
     - Polimicrogiria: escaso desarrollo de las circunvoluciones cerebrales.
     - Lisencefalia: "cerebro liso" o agiria.
     - Esquinzencefalia: caracterizada por surcos o hendiduras anormales en los hemisferios cerebrales.
     - Calcificaciones periventriculares, ganglios basales y parénquima cerebral.
     - Hidrocefalia.
     - Hidropesía fetal.
     - Hipoplasia cerebelosa.
     - Anomalías de la sustancia blanca.

c) Mielitis aguda, con el virus aislado en el líquido cefalorraquídeo.

Actualmente, no existe tratamiento específico del zika, pero se considera la aplicación de medidas tales como:

a) Higiénico-epidemiológicas:
   - Eliminación del mosquito:
     - Eliminar las larvas.
     - Eliminar la forma adulta del mosquito.
   - Evitar las picadas del mosquito:
     - Uso de ropa adecuada.
     - Uso de repelentes.
     - Protección de las habitaciones con tela metálica.
     - Uso de mosquiteros.
   - Aislamiento del paciente al menos en la primera semana de la enfermedad.

b) Hidratación adecuada.

c) Emplear antipiréticos: no utilizar aspirina ni antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se pueden utilizar acetaminofén, dipirona y paracetamol.

d) Vacunación.

e) Protección de las embarazadas y asesoramiento genético, si han sido infectadas, residen en zonas donde se presenta la enfermedad o si viajaran a zonas infectadas.

f) Uso del preservativo.

g) Transfusiones: algunos países como EE.UU. recomiendan suprimir las transfusiones en pacientes infestados y procedentes de países que reportan la existencia de transmisión del virus. En otros países, como Reino Unido, se valora suprimir las transfusiones durante seis meses en donantes que estén bajo estas mismas condiciones.

Bibliografía

Anaya, J., Rodríguez, Y., Ramírez Santana, C., Monsalve, D., Vega, D., Ojeda, E., et al (2018). Respuesta autoinmune En Individuos infectados por el virus Zika (Raiz). Med Clin (English ed.), 40. Recuperado

de: http://www.revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/1282.

Bellido Sokol, A. (2018). Alteraciones neurológicas por virus Zika. Revisión bibliográfica. Rev Med Panamá, 38. Recuperado de: https://www.revistamedica.org/index.php/rmdp/article/download/488/718

Braulio López Báez, B., Vicente Peña, E., Vicente Sánchez, V. M. (2016). Fiebre por virus Zika. En Vicente Peña, E. Medicina Interna. Diagnóstico y Tratamiento. 2ª Ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 531-535. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_78.pdf

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 78

Fiebre de Lassa

Deborah Consuelo Martí Lago / Denise Rodríguez Verdecia

También conocida erróneamente como fiebre mediterránea familiar, la fiebre de Lassa fue detectada por primera vez en la década de los 50 y descrita en 1969, en la ciudad homónima, perteneciente al Estado de Borno, Nigeria, y que se sitúa en el valle del Río Yedseram, en el extremo sur del lago Chad.

Aunque se describieron casos por más de una década antes de identificar el virus, no se relacionaban con el patógeno causante. Existen múltiples virus prototípicos patógenos del ser humano que causan la enfermedad. Estos se clasifican en órdenes y familias, en la composición de ácidos nucleicos, la simetría, el tamaño de la nucleicápside y en la existencia o no de envoltura.

El virus de la fiebre de Lassa pertenece a la familia de los Arenaviridae, del género de los Arenavirus, con el ácido ribonucleico (ARN) negativo, el tamaño del genoma (Kb) de 10-14 segmentos circulares y una envoltura lipídica; la simetría de la cápside es helicoidal.

Existen dos ramas filogenéticas principales de Arenaviridae: los virus del Viejo Mundo (África), por ejemplo, los de la fiebre de Lassa y el de la coriomeningitis linfocítica (LCM, por sus siglas en inglés), y los del Nuevo Mundo, que comprenden los virus que causan las fiebres hemorrágicas en Sudamérica.

En el ser humano, causan epidemias y endemias en países de África Occidental como Nigeria, Sierra Leona, Guinea y Liberia, provoca de 300 a 500 000 casos al año y aproximadamente 5000 muertos. También se encuentran en otras zonas de dicho continente, como la República Centroafricana y la República Democrática del Congo, Mali y Senegal, donde ignoran el impacto negativo del patógeno en la salud humana. Existen casos de la fiebre de Lassa importados en Europa y los Estados Unidos.

Se trata de una enfermedad viral aguda, que dura de una a cuatro semanas, su comienzo es gradual. Se transmite por los roedores infectados por el virus de Lassa, que produce en el ser humano las manifestaciones clínicas de una fiebre hemorrágica.

Epidemiología

La fiebre de Lassa afecta a todos los grupos de edad y tanto a hombres como a mujeres. Las personas más expuestas habitan en las zonas rurales, donde puede existir el reservorio del virus, sobre todo en sitios con condiciones de hacinamiento.

En el 2012, el virus causó la muerte de más de 100 personas en 12 territorios de África Occidental. En marzo del 2014, en el sureste de Guinea fueron registrados al menos 34 casos que habían fallecido de una extraña enfermedad que después se demostró que era la fiebre de Lassa.

Luego, en mayo del 2015, un hombre procedente de Liberia murió en los Estados Unidos por la fiebre de Lassa. No presentó fiebre cuando arribó a ese país y acudió a un hospital en Nueva Jersey, con síntomas de irritación de la garganta, fiebre y fatiga. Cuando le preguntaron sus antecedentes de viaje, no informó su estancia en el oeste de África. Fue enviado el mismo día a su casa y regresó al hospital tres días después.

Ante el empeoramiento de los síntomas, se le realizó la prueba del virus de Lassa, que fue positiva, y el paciente murió ese día en la noche. El caso de Nueva Jersey es el sexto conocido de la fiebre

de Lassa en viajeros que regresan a los Estados Unidos desde 1969.

En enero del 2016 se reportaron 41 muertos de 93 contagiados por un brote de la enfermedad en Nigeria. Al mes siguiente, se informaron 101 fallecidos por la misma causa en Lagos, el más pequeño de los estados de Nigeria, y en otros 14 estados. En marzo del propio año, las autoridades sanitarias de la República Togolesa (Togo), reportaron dos casos positivos de la fiebre del virus de Lassa.

En enero del 2018, el gobierno del Estado de Ondo (en el suroeste de Nigeria) confirmó una muerte y 24 casos en diferentes localidades de ese país, por un nuevo brote del virus de Lassa. El fallecido no llegó a recibir la atención médica correspondiente.

Patogenia

Como se refirió antes, la fiebre de Lassa es una enfermedad hemorrágica aguda con una duración de dos hasta 21 días, causada por el virus de Lassa. El ser humano se infecta al manipular alimentos y al ingerir alimentos e inhalar aerosoles contaminados por las heces fecales y la orina de roedores, así como de animales domésticos contaminados por las excretas de roedores.

El reservorio animal lo constituyen los roedores salvajes (ratas y ratones) del Viejo Mundo, muy comunes en África subsahariana. Estos animales son autóctonos de la mayor parte de esa zona. Se trata de ratas polimásticas, de la familia **Muridae**, subfamilia **Murinae**. El huésped principal del virus de Lassa es el ratón **Multimammate natal** (**Mastomys natalensis**).

También se produce el contagio entre personas, por contacto directo y estrecho con los fluidos biológicos y la sangre contaminada (orina, heces fecales, vómito). Se contaminan las mucosas y las heridas de la piel. Después de penetrar en el organismo, el virus se deposita en la porción terminal de las vías respiratorias. Se han descrito brotes en los hospitales e infecciones accidentales por la posibilidad de una transmisión nosocomial, a través de material reutilizado en el laboratorio, por ejemplo, agujas frecuentemente.

Anatomía patológica

Esta grave enfermedad sistémica provoca una afectación multiorgánica. En el microscopio electrónico, al observar en cortes las muestras del virus, se ve un patrón de ribosomas que le dan un aspecto arenoso, de ahí su nombre: Arenavirus. Los hallazgos microscópicos y macroscópicos, en muestras de necropsias realizadas, explican la gravedad de la enfermedad y la muerte, como su desenlace fatal.

Varias lesiones focales necróticas pueden aparecer en diferentes órganos, tales como:

- Hígado: necrosis eosinofílica de los hepatocitos, sin respuesta inflamatoria y presencia de viriones en el interior de las células hepáticas.
- Corteza adrenal y bazo: necrosis similar alrededor de los folículos linfoideos del bazo y las glándulas suprarrenales.
- Riñones.
- Otros órganos: la afectación se manifiesta por edema y con una frecuencia variable, hemorragia e inflamación parenquimatosa y formación de infiltración perivascular por células redondas.

Cuadro clínico y diagnóstico

Entre los síndromes que se producen por los Arenavirus se halla el síndrome de fiebre hemorrágica provocado por el virus de Lassa. Este produce endemias y epidemia. En los países donde el virus es endémico, la fiebre de Lassa puede ser la principal causa de cualquier enfermedad febril.

Alcanza su incidencia máxima durante la estación seca, pero se producen contagios durante todo el año. Alrededor del 80 % de las infecciones son asintomáticas. En algunos casos, se presentan síntomas similares al paludismo. Los síntomas comienzan de forma paulatina y, a continuación, devienen síntomas generales más intensos y sobreviene la postración. Existe hemorragia en el 15-30 % de los casos. Los casos restantes presentan manifestaciones graves de varios sistemas, que afectan el bazo, los riñones y el hígado.

En pacientes de piel clara, se ve el exantema maculo papuloso, suele haber derrames serosos

y, tardíamente, pericarditis, que predomina en los varones.

La tasa de muerte fetal por esta enfermedad es de un 72 % en el primer trimestre. Cuando la mortalidad materna también se eleva desde la tasa habitual, del 15 hasta el 30 %, se recomienda plantear la interrupción del embarazo a las mujeres infectadas. La letalidad materna aumenta de manera significativa durante el último trimestre del embarazo.

La sintomatología de la fiebre de Lassa resulta amplia y, en la mayoría de los casos, produce un proceso febril benigno e, incluso, asintomático. En aproximadamente el 20 % de los casos, la enfermedad es grave debido a la afección multisistémica, y puede producir un cuadro de fiebre hemorrágica.

El periodo de incubación abarca alrededor de 10 días (con un intervalo de 3-21 días). El inicio es inespecífico, con fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, artralgias y odinofagia. Los síntomas descritos persisten durante 3-6 días y, en los casos graves, la enfermedad progresa con un deterioro importante del estado general, con fiebre elevada, odinofagia y disfagia intensas, dolor abdominal y torácico, náuseas, vómitos, diarrea y tos.

Luego pueden aparecer síntomas óticos (acúfenos, sordera, vértigo), hipotensión, faringitis poliadenopatías, exantema e inyección conjuntival. En los casos más graves, la enfermedad evoluciona hacia una diátesis hemorrágica, algo visto solo en el 15-30 % de los pacientes (sangramientos bucales, nasales, vaginales y del tracto gastrointestinal), edema pulmonar y facial, insuficiencia renal, convulsiones, desorientación, shock y coma. La mortalidad global de la enfermedad es inferior al 5 %, pero puede llegar al 10-50 % en los pacientes que requieren hospitalización.

Los signos neurológicos resultan menos frecuentes durante la fase aguda de la enfermedad, en alrededor del 29 % de las personas.

Durante el examen físico deben considerarse los siguientes elementos:

- Piel y mucosas: inyección conjuntival, erupción cutánea macular.
- Respiratorio: estertores pulmonares, faringitis con exudado blanco en forma de placa.
- Cardiovascular: hipotensión arterial y bradicardia relativa.
- Hemolinfopoyético: adenopatías no dolorosas.

Exámenes complementarios

A continuación, se refieren los exámenes complementarios indicados para realizar el diagnóstico de la fiebre de Lassa y los elementos a tener en cuenta de estos:

- Leucograma: leucopenia inicial y luego leucocitos normales o ligeramente elevados.
- Proteinuria.
- Elevación de enzimas séricas (AST, ALT, CPK y LDH).
- Conteo de plaquetas normales o algo bajas.
- Radiografía de tórax: infiltración focal y derrame pleural.
- Electrocardiograma: miocarditis.
- Método de inmunofluorescencia indirecta: específicamente para las inmunoglobulinas (IgM e IgE) durante las dos primeras semanas de la enfermedad. Es el mejor método de diagnóstico serológico.
- Detección del antígeno (Ag) del virus de Lassa mediante el ensayo inmunoenzimático (ELISA, acrónimo en inglés) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés): tiene un alto grado de especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la infección aguda por Arenavirus.
- Aislamiento del virus en sangre: por exudado faríngeo, orina, líquido pleural o ascítico, hasta 15 días después del inicio de la enfermedad clínica.
- Captura del anticuerpo IgM.

Diagnóstico positivo

El diagnóstico clínico suele ser difícil, especialmente al principio de la enfermedad. Para su confirmación, se requiere realizar exámenes en laboratorios muy especializados. A partir de estos estudios se obtienen los siguientes hallazgos:

- Linfopenia, trombocitopenia y la enzima sérica AST elevada en sangre.
- La mayor parte de los virus trasmitidos por artrópodos y roedores ha sido aislada en las muestras de suero extraías durante la fase aguda (a los tres o cuatro días de comenzar la enfermedad).
- Elevación de títulos de anticuerpos.
- Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de antígenos y otro método similar para detectar IgM (con un 88 % de sensibilidad y un 90 % de especificidad; resulta muy útil en los casos graves).
- Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) con transcriptasa inversa: proporciona información genética útil sobre el virus.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar la enfermedad de Lassa de otras provocadas por diferentes agentes patógenos, entre ellos:

- Parásitos:
  - Paludismo.
  - Amebiasis hemorrágica: las manifestaciones aparte de la diarrea con sangre, los trofozoitos de ameba identificados y la respuesta a los antiparasitarios.
  - Giardiasis: se identifican trofozoitos o quistes, ocurre una respuesta a los antiparasitarios.
  - Tripanosomiasis africana (etapas agudas): especialmente la forma de África Oriental, el examen de mancha de sangre de dispositivo periférico/abrigo de buffy podría indicar tripanosomas.
- Bacterias (espiroquetas, Rickettsia, Ehrlichia y Coxiella):
  - Fiebre tifoidea.
  - Fiebre amarilla.
  - Disentería basilar (shigelosis, campilobacteriosis, salmonelosis y Escherichia coli enterohemorrágica y otros).
  - Meningococcemia bacteriana.
  - Staphylococcemia bacteriana.
  - Historia de aborto séptico del embarazo y prueba de embarazo positiva.
  - Faringitis por virus de Epstein-Barr: estos virus imitan la faringitis exudativa que puede verse a veces en la fiebre de Lassa.
  - Tuberculosis pulmonar en estado avanzado (hemoptisis) puede sugerir fiebres hemorrágicas virales (VHF, por sus siglas en inglés).
  - Tularemia y neumonía en la forma más común, responde a antibióticos.
  - Apendicitis (abdominal agudo, la peritonitis) y úlcera gastrointestinal (sangramiento digestivo alto).
  - Pielonefritis y glomerulonefritis posestreptocócico con el síndrome renal.
  - Ántrax (inhalación o gastrointestinal) con manifestaciones pulmonares prominentes en mediastino, ensanchado sobre radiografía de tórax y que responden al antibiótico.
  - Neumonía bacteriana atípica (Legionella, Mycoplasma).
  - Sitacosis

Los sobrevivientes de la fiebre de Lassa no sufren secuelas a largo plazo, por lo general. Algunas excepciones notables incluyen sordera en hasta 30 % de los pacientes después de la enfermedad.

Pronóstico y complicaciones

El pronóstico de los casos de la fiebre de Lassa puede ser letal si la enzima sérica AST >150 UI/mL y existe una viremia intensa notable. En las mujeres embarazadas y en aquellas hasta un mes después del parto, la mortalidad puede aumentar del 50 al 80 %. La muerte fetal se da en casi todos los casos. El efecto de la enfermedad en las embarazadas y los fetos es devastador.

La mortalidad de los pacientes hospitalizados puede ser del 15-20 %. En los tiempos de epidemias, la mortalidad puede llegar hasta un 50 %.

Entre las complicaciones de la enfermedad se citan las siguientes:

- Sordera: coincide la permanente y la bilateral en algunos casos (25 %). La mitad de estas personas recupera parcialmente la función auditiva

entre el primer y el tercer mes después de la enfermedad.
- Reinfecciones: esto no se asocia con la gravedad de los pacientes.
- Viremia intensa (AST >150 UI/mL).
- Muerte fetal en el 92 % de los casos.
- Muerte materna hasta en el 30 % de las embarazadas durante el tercer trimestre.
- Mortalidad en pacientes hospitalizados, alrededor del 10-50 %.
- Alopecia temporal y trastornos de la marcha.
- Iridociclitis.
- Ceguera pasajera.
- Anemia hemolítica.

Tratamiento

Como medidas generales para tratar la fiebre de Lassa se consideran estas:
- Notificar los casos a las autoridades locales de salud.
- Someter al paciente a aislamiento estricto mientras dure el cuadro febril.
- Manipular las muestras biológicas (secreciones respiratorias, líquidos corporales y excretas) con especial cuidado y estricto control.
- Realizar la desinfección concurrente de las excretas, esputos, sangre del paciente, así como todos los objetos con los que tuvo contacto el enfermo.
- Investigar la fuente de infección y de todos los contactos íntimos y directos del paciente.

Entre las medidas específicas, se citan las siguientes:
- Emplear ribavirina (virazole) para tratar a los pacientes con una concentración de AST >150 IU/mL. Este antiviral es análogo del nucleósido y parece ser eficaz para reducir la alta mortalidad por el virus de Lassa. La ribavirina debe administrarse por infusión intravenosa lenta, en dosis de 30 mg/Kg seguida de una dosis de 16 mg/Kg, cada 6 h durante cuatro días, y luego, 8 mg/Kg cada 8 h durante seis días.
- Usar corticoides en caso de enfermedad renal (200 mg en dos o cuatro dosis).
- Debe ser evaluada la evacuación uterina en las embarazadas, dada la alta mortalidad materna y fetal por la fiebre de Lassa.
- Suministrar aerosoles por intubación endotraqueal.

Prevención

La prevención de la fiebre de Lassa se basa en la promoción de una buena higiene comunitaria, con el control de los roedores específicos, y del paciente, sus contactos y del ambiente donde se desenvuelven.

Es recomendable aplicar medidas tales como:
- Procurar el buen almacenaje de los cereales y otros alimentos en recipientes a prueba de roedores.
- Eliminar los residuos lejos del hogar.
- Mantener limpias las viviendas y tener gatos.
- Aislar al paciente, proteger al personal y tomar precauciones de enfermería (uso de máscaras, revestimientos de cara, guantes dobles, trajes con protectores de cabeza y tapas de zapatos), además de establecer barreras normales (parenteral y exposición a gotas, sangre y fluidos).
- La administración de ribavirina reduce la mortalidad cuando aparecen los primeros síntomas de la enfermedad de forma precoz. No existen pruebas de que este fármaco sirva para el tratamiento profiláctico posterior a la exposición al virus. Para tratar la fiebre de Lassa con rivabirina se consideran estos elementos:
  - Periodo de incubación del virus: 5-16 días.
  - Inicio gradual de la enfermedad.
  - No hay presencia de ictericia, tampoco existen manifestaciones clínicas en los riñones ni los ojos.
  - Se presentan rash, hemorragia, manifestaciones clínicas en el corazón, el pulmón y el sistema nervioso central.
  - Casos fatales radio (porciento de casos del total de contagiados con probabilidad de fallecer por la enfermedad): 20 %.

- Los contactos deben ser sometidos a observación en el mismo periodo que el paciente. Se recomienda establecer la cuarentena. Se debe tomar la temperatura corporal dos veces al día durante tres semanas, como mínimo, después de la última exposición al virus. Si la temperatura es mayor de 38-30 ºC, el paciente se hospitaliza.
- Se debe mantener el control de la enfermedad en áreas endémicas y se requiere la detección y vigilancia de casos, además del control efectivo del roedor que constituye el reservorio del virus.
- Aplicar la profilaxis de posexposición.

Es preciso aclarar que no existe una vacuna eficaz para la fiebre de Lassa. El candidato vacunal falló durante la fase de estudios preclínicos.

Bibliografía

Carpio-Orantes del, L., Contreras-Sánchez, E., Luna-Ceballos, R. (2020). Manifestaciones oftálmicas de las infecciones arbovirales en adultos. Arch Soc Esp Oftalmol, 95. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0365669119302849?via%3Dihub.

Carpio-Orantes del, L., González-Clemente, M. (2018). Zika, ¿enfermedad afebril? Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 56. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84080.

Farreras, C., Rozman, F. Enfermedades infecciosas. Medicina Interna. 19 ed. Secc 17. Pte 4. Infecciones causadas por virus. Barcelona: Elsevier, p. 2294.

Kantor, I. N. (2018) Feb. Dengue, zika, chikungunya y el desarrollo de vacunas. Medicina (B. Aires), 78. Recuperado de: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000100005&lng=es.

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 79

Fiebre amarilla

Andrés Estrada Domínguez

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes constituyen un reto de este siglo para todas las naciones. La República Popular de Angola, con quien Cuba mantiene estrechos lazos de amistad y colaboración, se encuentra inmersa en una franca epidemia por fiebre amarilla.

Ambas naciones tienen en común el vector transmisor de esa enfermedad, por tanto, la vigilancia epidemiológica en el contexto nacional e internacional actual se hace necesaria en todo momento. Si existe retraso diagnóstico, ello contribuirá sustancialmente a la posibilidad de la introducción de la fiebre amarilla en el territorio y de un brote epidémico.

La fiebre amarilla pertenece al grupo de las entidades víricas hemorrágicas, también llamadas fiebres hemorrágicas virales, cuyo vector transmisor es el Aedes aegypti, el mismo que transmite el dengue, el chikungunya y el zika. En sentido general, la fiebre amarilla se caracteriza por fiebre elevada e ictericia, además de hemorragias, afectación de la función hepática, renal y un estado toxico grave que, si no se diagnostica a tiempo, tiene una mortalidad del 20-50 %.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen unos 200 000 casos anuales de fiebre amarilla, de los cuales fallecen unos 30 000, debido a que son diagnosticados muchos casos de paludismo de forma errónea. La fiebre amarilla es producida por un arbovirus, familia de los togavirus, y del género Flavivirus.

En estos momentos, Cuba confronta una situación epidemiológica algo complicada por tener dengue, chikungunya y casos importados de zika, por lo que la vigilancia resulta fundamental para el diagnóstico temprano de la fiebre amarilla.

Breve historia

La fiebre amarilla es una de las enfermedades infecciosas más antiguas reconocidas, tanto en el Viejo Mundo (África) como en el Nuevo Mundo (Las Américas). Quedó registrada en la literatura europea en 1508, a partir del proceso de colonización de los mencionados continentes por diversas potencias de la época.

Fue denominada inicialmente como fiebre biliosa, vómito negro, thyfus amarillo, peste biliosa y fiebre de la jungla. Se debe a Carlos J. Finlay el descubrimiento, en Cuba, de la transmisión de esta enfermedad por el mosquito Aedes aegypti, en 1881. Veinte años después, una comisión norteamericana confirmó ese hallazgo y que se trataba de un virus filtrable, aislable en la sangre de los enfermos durante los tres primeros días de la enfermedad.

Etiología y patogenia

El virus de la fiebre amarilla incluye ácido ribonucleico (ARN) monocatenario encapsulado, que codifica un total de 10 proteínas, tres estructurales y siete no estructurales. La envoltura proteica (la proteína E) desempeña un papel importante en el tropismo celular, la virulencia y la inmunidad. La proteína M es esencial para la maduración de las proteínas virales inmaduras a formas infecciosas y la proteína C ayuda a construir las nucleocápsides.

Aunque existen diferencias antigénicas entre algunas cepas, no se han podido establecer tipos serológicos diferentes del virus, que es sensible al calor por encima de 60 °C; resiste la putrefacción de animales muertos y humanos, se multiplica en monos, ratones y el mosquito.

Una vez que el virus penetra por la piel, va a los ganglios linfáticos regionales. Allí se multiplica y pasa a la circulación sanguínea concentrándose en órganos como el hígado, los riñones, el bazo, la médula ósea y el corazón. Produce la necrosis celular de los órganos invadidos, sobre todo del hígado.

La enfermedad afecta a personas de todas las edades, sexo y razas; su severidad está relacionada, como en otras enfermedades infecciosas, con la inmunidad de base, la protección cruzada de otros flavivirus, la inmunidad natural, las vacunaciones, la exposición al contagio y las comorbilidades asociadas que producen una depresión del sistema inmunitario y la afectación hepática, renal y cardiaca.

El virus existe en la naturaleza, en dos ciclos de transmisión: uno selvático, en el que intervienen el mosquito **Haemagogus** y primates no humanos, y otro urbano, en el cual intervienen el hombre y el mosquito Aedes aegypti. La forma selvática se limita a África y a Sudamérica, donde se reportan cada año cientos de casos, principalmente en adultos jóvenes expuestos, por su ocupación, en regiones selváticas de América (Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Venezuela y Perú) y de África (Sahara, Angola, Congo, Tanzania, Kenya, Guinea, Liberia, Mali, República Centroafricana, Senegal, Sierra Leona y Togo).

El periodo de incubación promedio del virus de la fiebre amarilla es 3-6 días, la transmisibilidad se produce poco antes de aparecer la fiebre, hasta cinco días después de aparecer esta. El periodo de incubación extrínseco del virus en el mosquito es 9-12 días, algo de gran importancia a considerar en los viajeros.

Cuadro clínico

Un número de casos de dicha entidad cursan de forma asintomática. En los casos sintomáticos, la enfermedad varía desde un síndrome febril inespecífico a una enfermedad muy grave. Tras el periodo de incubación mencionado, el inicio de los síntomas suele ser brusco, con fiebre (39-40 ºC), escalofríos, mal estado general, cefalea, mialgias y náuseas.

Se presenta debilidad general, congestión facial y conjuntival, bradicardia relativa (signo de Faget). Esta forma es leve, poco característica y solo se debe sospechar en zonas endémicas, de manera especial durante las epidemias. El periodo de infección puede estar seguido de uno de remisión, con la desaparición de signos y síntomas durante 24 h. Alrededor del 15-25 % de los casos pueden desarrollar, entonces, la forma grave o clásica de la fiebre amarrilla.

Durante el estado tóxico grave, reaparecen la fiebre, los vómitos y el dolor abdominal. La ictericia se manifiesta en casi la totalidad de los casos, 48-72 h después del inicio del cuadro febril, con un aumento precoz de las enzimas hepáticas más las AST, ambas con un valor pronóstico desfavorable si los niveles son muy elevados. También se puede ver hiperbilirrubinemia.

Es posible la manifestación de insuficiencia hepática y renal, con proteinuria y elevación de los azoados, además de hemorragias (epistaxis, gingivorragia, punteado hemorrágico en el paladar blando y hematemesis de sangre negra y coagulada (20 % de los casos). De igual forma, los pacientes sufren deshidratación y contracción de volumen. En este periodo de gravedad, la mortalidad es elevada.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la fiebre amarilla son importantes tres elementos: los antecedentes de tipo epidemiológico, las manifestaciones clínicas sugestivas y los exámenes complementarios de laboratorios y microbiológicos específicos. En zonas endémicas, el diagnóstico suele considerarse a partir de los datos clínicos en un paciente no vacunado.

Las técnicas de laboratorio para confirmar el diagnóstico suelen estar en laboratorios especializados, la detección del virus por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) en tiempo real, en muestras de sangre o suero, es más sensible que el cultivo y, probablemente, el método de elección durante la fase preictérica.

También puedes utilizarse las siguientes técnicas de laboratorio:

- Detección de antígeno por el ensayo inmunoenzimático (ELISA, acrónimo en inglés) o la prueba inmunohistoquímica.

- Serológico: detección de la inmunoglobulina M (IgM), generalmente por ELISA, aunque también puede realizarse por hemaglutinación y neutralización.
- Además de hacerse pruebas como química sanguínea para identificar falla hepática, renal, además de reactantes de fase aguda, como eritrosedimentación, proteína C reactiva, las cuales deben estar elevadas.
- También se debe realizar un hemograma completo que, por lo general, en dependencia de la fase, debe mostrar casi siempre leucopenia y linfocitosis.

Pronóstico y tratamiento

La fiebre amarilla es una enfermedad de recuperación lenta, pero completa en los que sobreviven. La mortalidad global es del 5 % en poblaciones de regiones endémicas, en los casos graves con insuficiencia hepática o renal puede fallecer entre el 20 y el 50 % de los pacientes, habitualmente a los 7-10 días del inicio de la enfermedad.

Hasta ahora solo se dispone de tratamiento sintomático y de soporte en los casos graves. La vacuna se elabora a partir de virus atenuados y se emplea hace más de 80 años, con una eficacia del 95 %, y la inmunidad dura toda la vida, aunque la OMS recomienda vacunar cada 10 años.

Menos del 25 % de los vacunados presenta síntomas menores, como cefalea o mialgias, de cinco a 10 días tras la vacunación. Los efectos secundarios graves resultan muy infrecuentes, puede ocurrir una reacción vacunal neurológica y corresponde a una meningoencefalitis, por la invasión directa del sistema nervioso central por el virus de la vacuna, o a una reacción autoinmunitaria que se presenta en ocho casos por cada millón de vacunados. La persona suele recuperarse sin secuelas.

Las contraindicaciones de la vacuna incluyen alergia a las proteínas del huevo y a la gelatina, edad inferior a seis meses e inmunodepresión grave (por el virus de la inmunodeficiencia humana, neoplasias malignas e inmunodeficiencias primarias). El embarazo constituye una contraindicación habitual para ser vacunado, excepto en situaciones epidémicas graves.

Las medidas de control se basan principalmente en el control de mosquitos, el saneamiento ambiental y el empleo de medios que eviten las picaduras (ropa protectora, repelentes, mosquiteros). El mejor método de control es la vacunación de la población susceptible.

En general, los países en vía de desarrollo confrontan serios problemas para el cumplimiento de estas medidas, por lo cual, deviene necesaria la presencia de la atención primaria de salud, que lleva a cabo todo el proceso de vigilancia epidemiológica, pesquisa y vacunación de los pacientes.

Bibliografía

Moreno, E. S., Spinola, R., Tengan, C. H., Brasil, R. A., Siciliano, M. M., Coimbra, T. L., et al. (2013). Yellow fever epizootics in non-human primates, São Paulo state, Brazil, 2008-2009. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 55(1),45-50. Recuperado de: https://doi.org/10.1590/s0036-46652013000100008

Valente-Acosta, B., García, A. J. (2017). Fiebre amarilla: revisión concisa ante el actual escenario epidemiológico. Med Int Méx, 33(5), 648 Recuperado de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0186-48662017000500648&script=sci_arttext

Capítulo 80

Hepatitis viral

Alfredo Pérez Pedraza

A continuación, se exponen diversos aspectos acerca de la hepatitis viral aguda y la hepatitis vírica crónica.

Hepatitis viral aguda

La hepatitis viral aguda es una enfermedad infecciosa del hígado, caracterizada por necrosis hepatocelular e inflamación. El cuadro clínico y las lesiones histológicas causadas por los diferentes virus son prácticamente idénticos, aunque existe diferencia en el mecanismo de trasmisión, incubación y evolución.

Causas

La hepatitis viral aguda es producida por virus hepatótropos, que producen el daño orgánico de las células hepáticas A, B, C, D, E, G, VTT (virus trasmitido por transfusión) y SEN-V.

También la enfermedad es causada por agentes infecciosos que afectan primariamente otros órganos y provocan, en ocasiones, manifestaciones de hepatitis. Tales agentes pueden ser: el síndrome de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster, el parvovirus B19, el virus de la fiebre amarilla. Resultan menos frecuentes el virus de la rubéola, el adenovirus y el enterovirus.

Vías de transmisión

Los virus A y E se transmiten por vía oral-fecal y no tienen riesgo de evolucionar a la cronicidad, este último es observado en mujeres embarazadas.

Los virus B, C, D se transmiten por vía parenteral, considerándose la vía sanguínea más importante, en el caso de la hepatitis B, se conocen cuatro de transmisión:

- Parenteral: por medio de jeringuillas y productos sanguíneos infectados.
- Sexual: junto con la vía parenteral, es la vía más frecuente en las zonas de mayor prevalencia.
- Perinatal o vertical: de madre infectada al hijo, en el momento del parto.
- Horizontal: por el contacto prolongado o cercano de personas infectadas (a través de heridas abiertas).

Los grupos de población con más riesgo de infectarse con el virus de la hepatitis B (VHB) se refieren seguidamente:

- Transfundidos múltiples.
- Parejas sexuales de pacientes con infección crónica.
- Parejas homosexuales.
- Adictos a drogas por vía parenteral.
- Pacientes que reciben acupuntura.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Personas que se hacen tatuajes.
- Trabajadores de la salud.

El virus de la hepatitis B se transmite por contacto con la sangre, el semen, la saliva, las lágrimas, las heridas abiertas, los fluidos vaginales, de la madre al bebé a través del parto.

En la hepatitis C, al igual que la B, la principal vía de transmisión es la sanguínea, y la transfusión, la

más importante. Se han descrito otras vías como la sexual, de alto riesgo, trasplante de órganos sólidos, hemodiálisis, trabajadores de la salud, uso de drogas y otras.

El virus de la hepatitis D solo se desarrolla en presencia de una infección por virus B.

Recientemente aislado, el virus G pertenece a la familia Flavivirus, puede transmitirse por medio de transfusiones de sangre. Aunque se señala también la transmisión por vía oral, no se ha podido transmitir la infección mediante las heces.

El virus VTT fue detectado por primera vez en individuos que sufrieron hepatitis fulminante o hepatitis crónica. Su presencia ha sido mayor en politransfudidos y hemodializados, aunque no se ha podido demostrar una asociación contundente con la enfermedad y el virus SEV-V, asociado frecuentemente con otros virus hepatótropos.

Características de las hepatitis A, B, D, C, D y E

En la tabla 80.1 se exponen las características de las hepatitis A, B, D, C, D y E.

Tabla 80.1. Características de las hepatitis A, B, D, C, D y E

Características	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis D	Hepatitis C	Hepatitis E
Agente	Heparnavirus	Hepadanavirus	Virus δ	Flavivirus	Herperviridae
Antígenos	HAAg	HBsAg	HDAg	-	Desconocidos
Genoma	ARN	ADN	ARN	ARN	RNA
Incubación	15-45 días	40-180 días	30-140 días	15-160 días	14-180 días
Transmisión	Fecal-oral	Parenteral	Parenteral	Parenteral	Fecal-oral
Cronicidad	No	<5 %	Coinfección	>70 %	No
Experimental	Mono titi	Chimpancé	Chimpancé	Chimpancé	Chimpancé

Leyenda: HAAg: antígeno del virus de la hepatitis A, HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B , HDAg: antígeno de la hepatitis delta, ADN: ácido desoxirribonucleico, ARN: ácido ribonucleico.

Cuadro clínico

La expresión clínica de la hepatitis viral aguda es muy variada, sin diferencias atribuibles al tipo de virus causal. El curso clínico de la enfermedad consta de cuatro periodos: incubación, pródromos, estado y convalecencia.

El periodo de incubación es el intervalo entre la exposición al virus y la aparición de los primeros síntomas. Varía según el agente etiológico y la cantidad de viriones del inoculo.

El periodo prodrómico comprende el tiempo en el que el paciente presenta síntomas ante de la aparición de la ictericia, comúnmente es de tres a cinco días, pero puede durar varias semanas o, incluso, no estar presente. En general, el paciente se encuentra inapetente, cansado, con alteraciones de su capacidad olfatoria e inapetencia al tabaco en los fumadores.

A veces se presentan náuseas y vómitos, diarreas con sensación de distención abdominal. Muchos refieren dolor en el hipocondrio derecho. En ocasiones, la cefalea puede asociarse a un exantema urticariforme, artralgia de las pequeñas articulaciones y dolores musculares. En la hepatitis A, con frecuencia aparece fiebre que puede alcanzar los 39 °C, no acompañada de escalofríos, con 1-2 días de duración.

En el periodo de estado el paciente observa un cambio de coloración de la orina que adquiere un tono oscuro, así como cierta decoloración de las heces. En las hepatitis anictéricas no se observa estos signos porque no se hace el diagnóstico en la mayoría de ellas.

La duración de la ictericia varía entre dos y seis semanas; en este tiempo, el paciente suele perder peso. Con la disminución de la ictericia se comprueba una sensación de bienestar y de apetito, así como la normalización del color de la orina y las heces.

El periodo de convalecencia se inicia con la desaparición de la ictericia, aunque con frecuencia el paciente se halla todavía asténico. La exploración física además de la ictericia revela una hepatomegalia moderada, blanda dolorosa y, en un 10-25 % de los casos, esplenomegalia.

Formas clínicas más frecuentes

Hepatitis anictéricas: sus manifestaciones son similares a la de la hepatitis ictérica, solo se diferencia de ella por la ausencia de ictericia. Tiene mayor tendencia a evolucionar hacia la cronicidad en la hepatitis B y la C.

Hepatitis colestásica: la ictericia adquiere un carácter colestásico, con coluria intensa, acolia y prurito; la duración de los síntomas es más prologada, aunque su pronóstico suele ser bueno. En sus inicios, la enfermedad muestra un curso común, pero, después de la desaparición de la ictericia, las transaminasas persisten elevadas durante varios meses.

Hepatitis grave: se presentan criterios de gravedad, como ascitis, hipoglucemia y afectación severa del estado general.

Hepatitis fulminante: complicación más temida, se debe a la necrosis masiva o submasiva del parénquima hepático. Los síntomas clínicos que alertan un mal pronóstico son el agravamiento de la ictericia, la reducción progresiva del hígado, la ascitis y las alteraciones neuropsiquiátricas.

Manifestaciones extrahepáticas

Las manifestaciones extrahepáticas están dadas como consecuencia del depósito en distintas estructuras de inmunocomplejos, formados por antígenos víricos y sus anticuerpos correspondientes y complementos. Las manifestaciones más comunes son artralgias, artritis, exantema cutáneo urticariforme y, las menos frecuentes, la glomerulonefritis extramembranosa, la poliarteritis nudosa, la pleuritis exudativa, etc.

Exámenes complementarios

Los exámenes de laboratorios para diagnosticar la hepatitis vital aguda son los siguientes:

- Hemograma: conteo de leucocitos normal o bajo, en ocasiones, se observan linfocitos atípicos grandes.
- Coagulograma: prolongación del tiempo de protrombina en hepatitis grave.
- Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina elevadas:
  - ASAT y ALAT: elevadas de 10 a 40 veces su valor normal.
  - Bilirrubina sérica: elevada con predominio de la directa.
  - Fosfatasa alcalina: normal o ligeramente aumentada.
  - Ganma-glutamil-transpeptidasa: aumenta, pero menos que las transaminasas.
- Proteínas totales y fraccionadas: pueden ser normales o estar descendidas en las hepatitis graves.
- Lipograma: elevación ligera de los lípidos totales.
- Orina: urobilinuria, bilirrubinuria y proteinuria.
- Heces: se presenta acolia durante la fase ictérica.
- Marcadores serológicos: IgM anti-VHA, HBsAg, IgM anti-HBc, IgM anti-VHC.
- Laparoscopia: no es una indicación de rutina en la hepatitis aguda, a diferencia de la crónica.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar el diagnóstico de la hepatitis viral de problemas de salud tales como:

- Mononucleosis infecciosa (citomegalovirus, retrovirosis aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana).
- Leptospirosis.
- Enfermedad hepática inducida por fármacos y por consumo de bebidas alcohólicas.
- Enfermedad de Wilson.
- Cáncer metastásico del hígado.
- Choque hepático.

Tratamiento

En este apartado se refieren las características de los tratamientos profiláctico y específico.

Tratamiento profiláctico

El tratamiento profiláctico incluye medidas tales como:

- Educación sanitaria, higiene ambiental y personal, eliminación de excretas de forma adecuada.
- Procedimientos técnicos adecuados para prevenir la transmisión por la utilización de sangre o sus derivados.
- Control de donantes: las pruebas de detección en la sangre donada para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y antivirus de la hepatitis C.
- Esterilización adecuada de instrumental como jeringas, agujas, etc.
- Notificación obligatoria.
- Adecuada orientación sexual.
- Inmunoprofilaxis pasiva y activa: se emplea gammaglobulina hiperinmune por vía intramuscular y se aplica la vacuna contra las hepatitis A y B. En caso de contactos con hepatitis viral aguda, se indica la inmunoprofilaxis pasiva con gammaglobulina, 0,02 mL/kg en dosis única. En caso de la exposición al virus de la hepatitis B, se usa inmunoglobulina en dosis de 0,06 mL/kg, administrada los primeros siete días.

Tratamiento específico

Las medidas generales y sintomáticas del tratamiento específico de la hepatitis viral aguda se citan a continuación:

- Reposo en cama solo cuando los síntomas son marcados, la incorporación a la actividad física depende de la normalización de los parámetros clínicos y bioquímicos.
- Dieta según la tolerancia del paciente.
- En caso de vómitos e imposibilidad de alimentación oral, se deben administrar soluciones glucosadas y antieméticos.
- Evitar el alcohol y los fármacos con metabolismo hepático.
- Evitar empleo de corticosteroides.
- El tratamiento antiviral se recomienda si no hay aclaramiento durante 3-4 meses para el virus de la hepatitis C. En la hepatitis B no es necesario, ya que aproximadamente el 95 % de los pacientes evoluciona hacia la curación.

Pronóstico

En la hepatitis A, la evolución es muy favorable y no causa una enfermedad crónica hepática. La complicación más temida es la hepatitis fulminante, con una mortalidad menor al 0,2 %.

La hepatitis B evoluciona a la cronicidad solo en el 2-5 % de los pacientes inmunocompetentes, solo puede llegar hasta el 95 % en niños pequeños e inmunodeprimidos. La mortalidad asociada a la hepatitis fulminante abarca solo el 0,1 % de los pacientes y es mayor en casos con sobreinfección por el virus D.

La hepatitis C evoluciona hacia la cronicidad en aproximadamente en el 85 % de los casos y rara vez se reporta la enfermedad fulminante.

Hepatitis vírica crónica

La hepatitis vírica crónica en una enfermedad crónica del hígado causada por una infección vírica persistente, caracterizada por la asociación de fenómenos inflamatorios, necrosis celular y, en muchos casos, fibrosis. Suele seguir un curso silente, autolimitarse o permanecer estable durante mucho tiempo, pero también progresar hacia la cirrosis y, aunque menos frecuente, acompañarse del desarrollo de un carcinoma.

Etiología

Esta enfermedad se debe a algunos de los virus de la hepatitis B, C, D. Algunos pacientes están coinfectados por más de uno de estos virus. El diagnóstico etiológico se realiza mediante la determinación de marcadores serológicos específicos. Los datos clínicos, bioquímicos e histopatológicos orientan poco el diagnóstico.

Clasificación

Las hepatitis crónicas comparten una serie de características histopatológicas, según el sitio de la lesión, esta varía desde las formas más leves, ante la denominada hepatitis crónica persistente y la hepatitis crónica lobulillar, hasta la forma más grave antes conocida hepatitis crónica activa.

Actualmente ha sido sustituida por una clasificación más informativa, basada en una combinación de variables clínicas, serológicas e histológicas. Las hepatitis crónicas se clasifican según estos criterios:

- Su la causa: hepatitis B, hepatitis B + D y hepatitis C.
- Según la histología o el grado: el grado de actividad necroinflamatoria histológica se basa en el examen de la biopsia hepática. Las características histológicas más importantes son el grado de necrosis periportal y la rotura de la placa limitante de hepatocitos periportales por células inflamatorias (denominada necrosis en sacabocados o hepatitis de interfaz); el grado de necrosis confluente que enlaza o forma puentes entre las estructuras vasculares (entre venas porta o, lo que es más importante, entre venas porta y venas centrolobulillares) y que se denomina necrosis en puentes; el grado de degeneración y necrosis focal hepatocítica en el seno del lobulillo hepático y el grado de inflamación portal.
- Según su estadio: para establecer el estadio de las hepatitis crónicas, se tiene en cuenta el grado de fibrosis. Cuando la fibrosis es tan extensa que los tabiques fibrosos delimitan nódulos en el parénquima y alteran la estructura normal del lobulillo hepático, la lesión histológica se define como cirrosis.

Patogenia

En la hepatitis crónica por virus B se cree que la actividad de la enfermedad está relacionada con el ataque inmunitario mediado por linfocitos T citotóxicos contra los hepatocitos, en cuyo interior se replica el virus B y en su membrana se expresan antígenos víricos.

El virus B por sí mismo no es citopático por lo cual, para que se mantenga activa la enfermedad, es necesario que se mantengan la replicación y la respuesta inmunitaria frente a ella. En la hepatitis crónica por virus C y D se ha sugerido que estos virus podrían ser directamente citopáticos y los mecanismos inmunitarios también intervienen en la génesis de la lesión hepática.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son comunes a las distintas variedades histológicas y etiológicas, la mayoría de los pacientes están asintomáticos y la enfermedad se identifica al explorar un individuo por otro motivo, como una donación voluntaria de sangre, un examen de salud y alguna enfermedad intercurrente.

Ciertos pacientes acuden al médico por presentar astenia, dolor en el hipocondrio derecho y otras molestias poco específicas, solo en los casos más avanzados o más graves existen manifestaciones propias de la enfermedad hepática, como ictericia o ascitis. En algunos pueden existir manifestaciones extrahepáticas como artralgias, fiebre, lesiones cutáneas, tiroiditis, enfermedad renal, etc.

La exploración física suele ser normal, aunque puede hallarse una hepatomegalia moderada, en estadios avanzados y de evolución cirrógena. Se pueden observar estigmas cutáneos de hepatopatía crónica.

Diagnóstico

El diagnóstico de la hepatitis vírica crónica se fundamenta en los aspectos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos referidos a continuación:

- Laboratorio clínico:
  - Transaminasa glutámico pirúvica (TGP) y transaminasa glutamicooxalacética (TGO): generalmente están elevadas, aunque no mayores de 300 U/L.
  - Bilirrubina: elevada en casos de ictericia.
  - Proteínas totales y fraccionadas: albúmina disminuida en presencia de cirrosis hepática.
  - Coagulograma: puede estar prolongado en pacientes con insuficiencia hepática.
  - Gamma-glutamiltranspeptidasa (GGT).
  - Gammaglobulina.
- Otros exámenes:
  - Hemograma completo.
  - Glicemia y creatinina.
- Estudios serológicos:
  - Determinación de la concentración de ADN-AHB (siglas en inglés de advanced high performance bus).
  - Cuantificación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).
  - Determinar el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg).
  - Determinar el ARN del virus de la hepatitis C (VHC).
  - Determinar anticuerpo del virus de la hepatitis C (VHC-Ac).

La biopsia hepática resulta útil para confirmar el diagnóstico y valorar la intensidad de los cambios inflamatorios y la extensión de la fibrosis. Se puede realizar de forma dirigida, mediante laparoscopía, ultrasonido o percutánea, a ciegas.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico de la hepatitis vírica crónica se debe diferenciar esta de otras enfermedades como la hepatitis viral aguda en sus fases iniciales, las hepatitis autoinmunes, la enfermedad de Wilson y la cirrosis biliar primaria.

Tratamiento

El tratamiento de la hepatitis vírica crónica es objeto de continuas modificaciones, como consecuencia de la disponibilidad de nuevos fármacos. Dado que la hepatitis crónica constituye una enfermedad heterogénea, resulta necesaria una valoración cuidadosa de los datos clínicos, histológicos y etiológicos de cada paciente.

Hepatitis crónica por virus B. Su tratamiento tiene como principal objetivo controlar la replicación del virus, lo cual determina el cese de la actividad inflamatoria. Los esquemas actuales incluyen fármacos análogos de nucle□sidos y de nucleótidos + interferón pegilado alfa-2b.

Se indica el interferón alfa-2b (180 µg por semana durante 48 semanas) asociado a estos medicamentos:

- Lamivudina: 100 mg/día, por vía oral.
- Entecavir: 0.5 mg/día, por vía oral.
- Telbiduvina: 600 mg/día, por vía oral.
- Adenofovir: 10 mg/día, por vía oral.
- Tenofovir: 300 µg/día, por vía oral.

La elección del tipo de fármaco que utilizar y el tiempo de administración varían según las características individuales de los pacientes. Los citados medicamentos son bien tolerados por vía oral, por lo que el tratamiento se extiende de 48 a 52 semanas, inclusive, por más de un año en aquellos casos que fuera necesario. Los fármacos con bajo riesgo de resistencia son el tenofobir y el entecabir.

Hepatitis crónica por virus C. Este tipo de hepatitis es un problema con importantes implicaciones sanitarias, por su elevada frecuencia y graves consecuencias; sin embargo, a diferencia de la hepatitis B, la infección por el virus C puede ser erradicada definitivamente. Hasta el año 2020, el tratamiento de elección se basaba en la administración de interferón alfa pegilado y rivavirina durante 48 semanas.

Para tratar el genotipo 1, los fármacos empleados eran estos:

- Interferón pegilado alfa-2a (180 µg) o 2b (80-120 µg/semanas).

- Rivavirina (1000-1200 mg repartidos en dos tomas cada 12 h).
- Teleprevir (750 mg cada 8 h).
- Otras opciones de tratamiento con una duración de 24 a 48 semanas:
  - Interferón pegilado alfa-2a (180 µg/semana) o alfa-2b (80-120 µg/semana).
  - Rivavirina (1000-1200 mg repartidos en dos tomas cada 12 h).
  - Boceprevir (800 mg cada 8 h).

Para el tratamiento de los genotipos 2 y 3, los fármacos empleados con una duración estándar de 24 semanas eran estos:

- Interferón pegilado alfa-2a (180 µg) o alfa-2b (80-120 µg/semana).
- Rivavirina (800-1200 mg repartidos en 2 tomas cada 12 h).

Para el tratamiento del genotipo 4, los fármacos empleados con una duración estándar de 48 semanas eran estos:

- Interferón pegilado alfa-2a (180 µg) o alfa-2b (80-120 µg/semana).
- Rivavirina (1000-1200 mg repartidos en dos tomas cada 12 h).

Después de unos años en que varios regímenes de tratamiento han estado disponibles en función del genotipo de cada paciente, los medicamentos más utilizados en la actualidad son pangenotípicos (eficaces frentes a todos los genotipos del virus de la hepatitis C). Estos antivirales de acción directa (AAD) actúan inhibiendo la proteasa NS3/4A, la polimerasa NS5B y muy importante los inhibidores del complejo de replicación NS5A.

Estos medicamentos actuales se presentan en una sola tableta que incluye dos o tres fármacos y los tratamientos de menor duración, como se explica seguidamente:

- Harvoni: sofosbuvir/ledipasvir. Los pacientes sin cirrosis pueden recibir el fármaco durante 8-12 semanas y si tiene cirrosis, entre 12 y 24 semanas o 12 semanas con ribavirina.
- Zepatier: elbasvir/grazoprevir. Este fármaco se toma con o sin ribavirina durante 12-16 semanas.
- Epclusa: sofosbuvir/velpatasvir. El tratamiento es de 12 semanas para todos los genotipos.
- Marivet: glecaprevir/pibrentrasvir. El tiempo de tratamiento oscila entre 8 y 12 semanas.
- Vosevi: sofosbuvir/veltapasvir. El tratamiento dura 12 semanas.

Como característica muy importante de estos tres últimos medicamentos debe destacarse que son pangenotípicos, es decir, actúan frente a cualquier genotipo del virus de la hepatitis C.

Pronóstico

La evolución de la hepatitis vírica crónica es variable, las secuelas incluyen cirrosis hepática, fallo hepático y carcinoma hepatocelular. El pronóstico para la hepatitis B incluye estos elementos:

- Aproximadamente, el 40 % de los pacientes evoluciona hacia la cirrosis hepática, el riesgo aumenta si hay una coinfección con otros virus.
- En los pacientes con cirrosis, el riesgo de carcinoma hepatocelular es del 3-5 % por año.
- La frecuencia de mortalidad a los cinco años alcanza el 2 % en pacientes sin cirrosis, el 14-20 % en pacientes con cirrosis compensada y el 70-80 % después de la compensación.

El pronóstico para la hepatitis C incluye estos elementos:

- Puede conducir a cirrosis y carcinoma hepatocelular después de décadas.
- La cirrosis se desarrolla en alrededor del 30 % de los pacientes.

El interferón asociado a la ribavirina tiene efectos beneficiosos sobre la sobrevida y la calidad de vida.

Bibliografía

Aggarwal, R. (2011). Hepatitis E: Historical, comtemporary and future perspectivas. J Gastroenterol Hepatol, 26 (Suppl 1), 72-82. Recuperado de: https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06540.x

Cole, A. G. (2016). Modulators of HBV capsid assembly as an approach to treating hepatitis B virus infection. Current Opin Pharmacol, 30, 131–137. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.08.004

Dawood, A., Abdul Basit, S., Jayaraj, M., Gish, R. G. (2017). Drugs in Development for Hepatitis B. Drugs, 77(12), 1263–80. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s40265-017-0769-2

Ghany, M. G., Perrillo, R., Li, R., Belle, S. H., Janssen, H. L., Terrault, N. A., et al. (2015). Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. Clin Gastroenterol Hepatol, 13(1), 183–192. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.028

Grabarczyk, P., Van Drimmelen, H., Kopacz, A., Gdowska, J., Laszewski, G., Piotrowski, D., et al. (2013). Head-to-head comparison of two transcriptions mediated amplification assay version for detection of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1 in blood donor. Transfusion, 53(10 Pt 2), 2512-24. Recuperado de: https://doi.org/10.1111/trf.12190

Hagiwara, S., Nishida, N., Kudo, M. (2015). Antiviral therapy for chronic hepatitis B: Combination of nucleoside analogs and interferon. World J Hepatol, 7(23), 2427–31. Recuperado de: https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i23.2427

Hwang Yuchi, S. Chunlin, C. Ding-Shinn, C. Pei-Jer. (2006). Prospect of Individualialized Medicine in Chronic Hepatitis C Therapy By Pharmacogenomics. Current Pharmacogenomic, 4(2), 157-67. Recuperado de: https://doi.org/10.2174/157016006776286882

Höner, Zu Siederdissen, C., Rinker, F., Maasoumy, B., Wiegand, S. B., Filmann, N., Falk, C. S., et al. (2016). Viral and Host Responses After Stopping Long- term Nucleos(t)ide Analogue Therapy in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. J Infect Dis, 214(10), 1492–97. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/infdis/jiw412

Levi, J. E., Pereira, R. A., Polite, M. B., Mota, M. A., Núñez, S. P., Pinho, J. R., et al. (2013). One window-period donation in two years of individual donor-nucleic acid test screening for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. Rev Bras Hematol Hemoter, 35(3), 167-70. Recuperado de: DOI: 10.5581/1516-8484.20130039.

Martínez, S. M., Crespo, G., Navasa, M., Forns, X. (2011). Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology, 53(1), 325–35. Recuperado de: https://doi.org/10.1002/hep.24013

Martínez-Rebollar, M., Larrousse, M., Calvo, M., Muñoz, A., González A., Loncà, M., et al. (2011). Estado actual de la hepatitis aguda C. Enferm Infec Microbiol Clin, 29(3), 210-15. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.12.005

Pourkarim, M. R., Amini-Bavil-Olyaee, S., Kurbanov, F., Van Ranst, M., Tacke, F. (2014). Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. World J Gastroenterol, 20(23), 7152–168. Recuperado de: https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7152

Testoni, B., Durantel, D., Zoulim, F. (2017). Novel targets for hepatitis B virus therapy. Liver Int, 37 (Suppl 1), 33–39. Recuperado de: https://doi.org/10.1111/liv.13307

Terrault, N. A., Lok, A., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., et al. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology (Baltimore, Md.), 67(4), 1560–99. Recuperado de: https://doi.org/10.1002/hep.29800

Xiao, X., Zhai, J., Zeng, J., Tian, C., Wu, H., Yu, Y. (2013). Comparative evaluation of a triplex nucleic acid test for detection of HBV DNA, HCV RNA, and HIV- RNA whit the procleix tigriss system. J Virol Methods, 187 (2), 357- 61. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.10.015

Yalamanchili, N., Syed, R., Chandra, M., Satti, V., Rao, R., Mohammed, A. H., et al. (2011). A latest and promising approach for prediction of viral load in hepatitis B virus infected patients. Indian J Hum Genet 17(1), 17–21. Recuperado de: https://doi.org/10.4103/0971-6866.83170

Yuchi, H. S. Chunli, C. Ding-Shinn, C. Pei-jer (2010): Prospect of Individualialized Medicine in Chronic Hepatitis C Therapy by Pharmacogenomics. Current Pharmacogenomic, 4(2), 157-67. Recuperado de: DOI: 10.2174/157016006776286882

Zidan, A., Scheuerlein, H., Schüle, S., Settmacher, U., Rauchfuss, F. (2012). Epidemiological pattern of hepatitis B and hepatitis C as etiological agents for hepatocellular carcinoma in Irán and worldwide. Hepat Mon, 12(10 HCC), e6894. Recuperado de: https://doi.org/10.5812/hepatmon.6894

Capítulo 81

Infección por Helycobacter pylori

Wendy Talavera Hernández / Manuel Tasis Hernández

En 1983, Robin Warren y Barry Marshall reportaron la presencia en el epitelio gástrico de un bacilo curvo no identificado, llamado primero Campylobacter pylori y, posteriormente, **Helicobacter pylori** (**H. pylori**). Desde entonces, la patología gástrica ha mostrado un importante avance en la compresión de la patogenia y el manejo de esa bacteria.

H. pylori coloniza el estómago en cerca de 50 % de la población humana del planeta, casi durante toda la vida, a menos que se erradique con antibioticoterapia. Se estima que esta bacteria haya colonizado a los seres humanos de forma natural, desde hace 50 000 años. Esta colonización constituye el principal factor de riesgo de que surjan úlceras pépticas, también adenocarcinoma gástrico y tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT, siglas en inglés de mucosa-associated lymphoid tissue).

El tratamiento de la **H. pylori** ha revolucionado la erradicación de la enfermedad ulcerosa péptica y, en muchos casos, ha permitido la curación permanente. Esta terapia también constituye una estrategia de primera elección en sujetos con linfoma MALT gástrico de baja malignidad. Aunque no brinda beneficios en la erradicación del adenocarcinoma gástrico, en alguna medida ayuda a evitar la colonización por dicho microorganismo y, con ello, las neoplasias gástricas y úlceras pépticas.

En contraste con lo señalado, un número cada vez mayor de datos indican que la colonización permanente por **H. pylori** propicia alguna protección contra complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), incluido el adenocarcinoma gastroesofágico. Se investiga su posible relación de protección contra el asma y la obesidad.

Etiología y epidemiología

H. pylori es un bacilo gramnegativo que vive en el moco gástrico, con una proporción pequeña de las bacterias adheridas a la mucosa y tal vez un número todavía menor de ellas que penetran en las células y la mucosa; su distribución nunca es sistémica. Su forma espiral y sus flagelos hacen que **H. pylori** sea móvil en el entorno mucoso.

Este microorganismo posee algunos mecanismos de resistencia al ácido, en particular, una ureasa altamente expresada que cataliza la hidrólisis de la urea para generar amoniaco amortiguador. **H. pylori** es microaerófilo (es decir, necesita concentraciones bajas de oxígeno), su proliferación es lenta y requiere medios complejos para proliferar in vitro.

Prevalencia y factores de riesgo. La prevalencia de **H. pylori** en adultos es de casi un 30 % en la mayor parte de Estados Unidos y otros países desarrollados, en comparación con más del 80 % en muchas naciones en desarrollo. La prevalencia varia con la edad: cerca del 50 % en personas de 60 años, alrededor del 20 % en personas de 30 años y menos del 10 % de los niños muestran colonización. Dicha bacteria suele contagiarse en la infancia.

Transmisión. Los seres humanos constituyen el único reservorio importante de **H. pylori**. Los niños pueden contagiarse con esta bacteria de los progenitores (muy a menudo de la madre) y de otros niños. El primer caso es más frecuente en los países desarrollados y el segundo, en los países subdesarrollados. No se sabe si la transmisión se genera por las vías fecal-bucal o bucal-bucal, pero es fácil identificar **H. pylori** del cultivo del material vomitado,

al ser expulsado por el reflujo gastroesofágico. La identificación es menos fácil si se cultivan las heces.

La infección por H. pylori induce gastritis superficial crónica, que consiste en infiltración de la mucosa por organismos mononucleares y polimorfonucleares. Estos pueden mostrar adaptaciones numerosas que impiden la estimulación excesiva del sistema inmunitario. No obstante, la colonización se acompaña de una respuesta inmunitaria local y sistémica persistente e importante, que incluye la producción de anticuerpos locales y sistémicos, así como respuestas mediadas por células.

Sin embargo, estas respuestas no bastan para eliminar la bacteria. Este mecanismo ineficaz, al parecer, se debe en parte a que H. pylori menoscaba los elementos del sistema inmunitario. Tal situación permite su persistencia. Muchas personas colonizadas por H. pylori no padecen secuelas clínicas; el hecho de que algunas presenten enfermedad evidente, en tanto otras no, depende de una combinación de factores: diferencias de las cepas bacterianas, susceptibilidad del huésped a la enfermedad y factores del entorno.

Factores de virulencia bacteriana

Algunos factores de virulencia de H. pylori son más comunes entre cepas que generan enfermedad que en aquellas que no la producen. La isla Cag es un grupo de genes que codifican un sistema de secreción bacteriana tipo IV. A través de este sistema, la proteína efectora CagA induce cambios proliferativos, citoesqueléticos e inflamatorios en la célula.

La proteína en la punta del aparato secretor, CagL, se adhiere a las integrinas en la superficie celular, con la transducción ulterior de señales. Por último, los componentes solubles del peptidoglucano de la pared celular penetran en la célula, gobernados por el mismo sistema secretor. Estos componentes son reconocidos por el receptor bacteriano intracelular Nod1, que estimula una respuesta proinflamatoria de citosinas, generando mayor inflamación gástrica.

La presencia de cepas con Cag aumenta el riesgo de padecer úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico. Otro factor importante de virulencia es la citotoxina vacuolizante VacA, que forma poros en las membranas celulares y es polimórfica. La presencia de formas más activas también incrementa el riesgo de padecer la enfermedad.

Otros factores bacterianos son las adhesinas, como BabA (que se adhiere a los antígenos del grupo sanguíneo en las células epiteliales) y factores de caracterización incompleta, como otro sistema de secreción bacteriana tipo 4 descrito en el año 2021.

Factores del huésped genético y ambientales

Los determinantes mejor definidos de la enfermedad en el huésped son los polimorfismos genéticos que conducen en una mayor activación de la respuesta inmunitaria innata, como los polimorfismos en los genes de citosina y los que codifican las proteínas de reconocimiento bacteriano, como los receptores tipo Toll.

Por ejemplo, las personas colonizadas con polimorfismos en el gen de interleucina 1 (IL), que origina la producción de grandes cantidades de dicha citocina en la reacción a la infección por H. pylori, están expuestas a mayor peligro de presentar adenocarcinoma gástrico. Además, los cofactores ambientales son importantes en la patogenia.

El tabaquismo agrava los peligros de úlceras duodenales y de neoplasias malignas en personas que tienen H. pylori. Los alimentos en conserva y los que tienen mucha sal incrementan el riesgo de cáncer, en tanto las dietas con abundantes antioxidantes y vitamina C son protectoras.

Gastritis y riesgo de enfermedad diferencial

El patrón de la inflamación gástrica guarda relación con el riesgo de enfermedad. La gastritis que se presenta de manera predominante en el antro guarda una relación muy cercana con úlceras duodenales, mientras la pangastritis quizá sea el antecedente de úlceras y adenocarcinomas gástricos.

Es probable que dicha diferencia explique el hecho de que los pacientes con úlceras duodenales no

tengan un gran riesgo de padecer adenocarcinoma gástrico en etapas ulteriores de la vida, a pesar de estar colonizados por H. pylori.

Ulceración duodenal

Ahora se conoce mejor la forma en que la colonización del estómago origina úlceras duodenales. La inflamación del antro gástrico inducida por H. pylori disminuye el número de linfocitos T que producen somatostatina. Esta última sustancia inhibe la liberación de gastrina y, por tal razón, las concentraciones de gastrina son mayores que en las personas sin H. pylori. Las concentraciones más altas hacen que se incremente la secreción de ácido estimulada por alimentos en el cuerpo gástrico.

No existe certeza de la forma en que el cuadro anterior agrava el riesgo de úlcera duodenal, pero la mayor secreción de ácido puede contribuir a la formación de metaplasia gástrica, que puede ser protectora y se observa en el duodeno de individuos con úlcera duodenal. Es posible que la metaplasia gástrica en el duodeno sea colonizada por H. pylori y luego se inflame y ulcere.

Ulceración gástrica y adenocarcinoma gástrico

No se conocen en detalle las patogenias de las úlceras gástricas ni del adenocarcinoma gástrico, a pesar de que ambos trastornos tienen como antecedente concomitante la gastritis que predomina en el cuerpo o en todo el estómago. Si bien suceden los cambios hormonales descritos, la inflamación del cuerpo gástrico denota que se produce menos ácido (hipoclorhidria), a pesar de la hipergastrinemia.

Por lo regular, las úlceras gástricas aparecen en la unión de la mucosa antral y del cuerpo del estómago. El cáncer gástrico quizás surge por el daño progresivo del ADN y la supervivencia de clones de células epiteliales anormales. Según expertos, el daño del ADN proviene principalmente de especies de oxígeno reactivas y de nitrógeno, producidas por células de la inflamación.

Manifestaciones clínicas

En esencia, todas las personas colonizadas por H. pylori tienen gastritis histológica, pero solo entre el 10 y el 15 % termina por mostrar enfermedades asociadas, como úlcera péptica, adenocarcinoma y linfoma gástricos.

Enfermedad ulcerosa péptica ácida

En todo el mundo, más del 80 % de las úlceras duodenales y más del 60 % de las úlceras gástricas tienen que ver con la colonización por H. pylori. Sin embargo, en particular, va en aumento la proporción de úlceras causadas por ácido acetilsalicílico y por antiinflamatorios no esteroideos. En muchos países desarrollados, estos fármacos han sobrepasado a H. pylori como causa de úlcera gástrica.

Las principales evidencias que respaldan la participación de H. pylori en la formación de úlceras son:

- La presencia del microorganismo como factor de riesgo para que aparezcan las úlceras.
- Las úlceras no inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés) rara vez aparecen en casos con H. pylori negativo.
- La erradicación de H. pylori anula virtualmente la recurrencia de úlceras en el largo plazo.
- La infección experimental por H. pylori origina úlceras gástricas.

Adenocarcinoma y linfomas gástricos

Estudios prospectivos anidados de casos con grupo testigo indicaron que la colonizacion por H. pylori constituye un factor de riesgo para que surjan adenocarcinomas de la zona distal gástrica (fuera del cardias). La infección experimental de largo plazo de los jerbos también puede ocasionar adenocarcinoma gástrico.

Incluso, H. pylori puede inducir linfoma gástrico primario, si bien tal trastorno resulta mucho menos frecuente. Muchos linfomas de linfocitos B gástricos de baja malignidad dependen de H. pylori para su crecimiento y proliferación. Estos tumores sufren regresión completa o parcial después de la

erradicación de la bacteria. Sin embargo, se deben vigilar tanto a corto como a largo plazo, y en algunos casos se necesita tratamiento complementario con quimioterapia.

Dispepsia funcional. Muchos sujetos tienen manifestaciones del tubo digestivo alto, pero en la endoscopia los resultados son normales (la llamada dispepsia funcional o no ulcerosa). En estos casos, la presencia de H. pylori es frecuente, por lo cual, estos pacientes serán colonizados por el microorganismo. La erradicación de la bacteria permite la curación sintomática en estos casos.

Protección contra la enfermedad péptica esofágica, incluido el adenocarcinoma esofágico. Se ha prestado mucho interés a la posible participación protectora de H. pylori contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico y el cardias gástrico. Las principales pruebas en este sentido se citan a continuación:

- Existe una relación cronológica entre el descenso de la prevalencia de colonizacion gástrica por H. pylori y el aumento de la incidencia de estos padecimientos.
- La prevalencia de colonizacion por H. pylori (en particular, cepas proinflamatorias CagA+) es mucho menor en personas con dichas enfermedades esofágicas que en sujetos testigo.
- La presencia de H. pylori resulta inversamente proporcional a las citadas neoplasias malignas. El mecanismo que explica dicho efecto protector, al parecer, consiste en la hipoclorhidria inducida por la bacteria.

Otros trastornos

Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la participación de H. pylori en otros cuadros patológicos del tubo digestivo y fuera de este, tales como gastritis autoinmunitaria, anemia perniciosa, ferropenia por la pérdida oculta de sangre o la hipoclorhidria y la menor absorción de hierro, púrpura trombocitopenia idiopática, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular isquémica.

Algunos estudios señalan una relación inversa de H. pylori que posee CagA+ con asma infantil, rinitis alérgica primaveral y trastornos atópicos. No se ha demostrado que el microorganismo sea simplemente un marcador de enfermedad o guarde un vínculo causal con la protección contra estos padecimientos. Se ha demostrado que tales relaciones son causales en los modelos animales, pero en el ser humano no se ha estudiado ni la relación causal ni la magnitud de cualquier efecto.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por H. pylori se basa en la realización de varias pruebas.

Pruebas con endoscopia

Las pruebas con endoscopia suelen realizarse para descartar neoplasias malignas en pacientes de mayor edad y ancianos. Los métodos para detectar H. pylori son:

- La prueba de ureasa en la muestra: consiste en colocar una pieza de tejido antral grande o dos pequeñas en un gel que contiene urea y un indicador. La presencia de ureasa proveniente de H. pylori altera el pH y, con ello, se produce un cambio colorimétrico. Es rápida y sencilla, aunque algunos métodos comerciales necesitan 24 h.
- Estudio histológico de las muestras de biopsia: posibilita detectar H. pylori de forma más exacta y aporta información histológica adicional. Necesita de tinciones especiales y su susceptibilidad depende de la experiencia del operador.
- Cultivo microbiológico: es muy específica, pero suele tener baja sensibilidad, dada la dificultad de aislar a H. pylori. Se puede determinar la susceptibilidad del microorganismo a los antibióticos, información que tal vez tenga utilidad clínica en casos difíciles.

Pruebas sin penetración corporal

El método sin penetración corporal para identificar H. pylori es la norma cuando no es necesario

descartar cáncer gástrico mediante la endoscopia. Estas pruebas se refieren a continuación:

- Test de urea en el aliento: prueba muy exacta y sencilla, la persona bebe una solución de urea marcada con un isotopo no radiactivo (C^{13}) y después sopla en el interior de un tubo. De existir ureasa de H. pylori, la urea es hidrolizada y se detecta en las muestras de aliento del dióxido de carbono marcado.
- Test antígenos en heces: otra técnica sencilla y que puede ser menos costosa que la de urea en el aliento, pero a algunos pacientes les disgusta obtener la muestra fecal.
- Pruebas serológicas: miden concentraciones específicas de inmunoglobulina G (IgG) en el suero, por medio de una técnica de enzimoinmunoanálisis de adsorción o inmunotransferencia. Es mejor de las pruebas mencionadas y tiene la misma exactitud que otros métodos diagnósticos, pero muchos análisis comerciales (en particular los de realización rápida en el consultorio) no tienen tanta precisión.

Pruebas para valorar los resultados del tratamiento

Los métodos de identificación de urea en el aliento, del antígeno en heces y las biopsias pueden utilizarse en conjunto para valorar los buenos resultados del tratamiento. Sin embargo, dado que esos estudios dependen de la carga de H. pylori, su empleo, menos de cuatro semanas después del tratamiento, puede generar resultados negativos falsos.

Además, estas pruebas no producen resultados fiables si se realizan luego de cuatro semanas de tratamiento intercurrente con antibióticos y compuestos de bismuto o después de dos semanas de haber interrumpido la administración de un inhibidor de bomba de protones.

En la valoración de los resultados del tratamiento casi siempre se prefieren métodos sin penetración corporal; sin embargo, después de observar úlceras gástricas habrá que repetir la endoscopia para asegurar la curación y descartar un carcinoma gástrico, con la obtención de nuevas muestras para análisis histopatológicos.

Las pruebas serológicas no se utilizan para vigilar los buenos resultados del tratamiento, dado que la disminución gradual del título de anticuerpos específicos de H. pylori es muy lenta como para tener utilidad práctica.

Tratamiento

Las indicaciones más irrefutables para iniciar el tratamiento se citan seguidamente:

- La presencia de úlceras duodenales o gástricas por H. pylori y un linfoma gástrico de linfocitos B de baja malignidad.
- En la dispepsia simple no investigada también se ha propuesto realizar pruebas de H. pylori y administrar tratamiento cuando el resultado es positivo.
- Las guías (fig. 81.1) recomiendan administrar tratamiento contra H. pylori en la dispepsia funcional, cuando el paciente pertenece al 0-7 % de los beneficiados con este tipo de farmacoterapia (sin importar los efectos de placebo).
- Otras guías también recomiendan tratar las enfermedades que no se sabe de forma definitiva si responden a la erradicación de H. pylori, incluida la púrpura trombocitopenia idiopática, la deficiencia de vitamina B12 y la anemia ferropénica (en este último caso, solo cuando se han excluido las demás causas).

No se debe iniciar el tratamiento como profilaxis primaria contra cáncer gástrico y úlceras pépticas, principalmente, porque se desconoce la magnitud con que disminuye el riesgo de padecer cáncer; tampoco cuando existen efectos secundarios adversos de los regímenes con múltiples antibióticos (que son frecuentes y pueden ser muy graves) y dada la resistencia a antibióticos que puede surgir en H. pylori u otras bacterias transportadas de manera accidental.

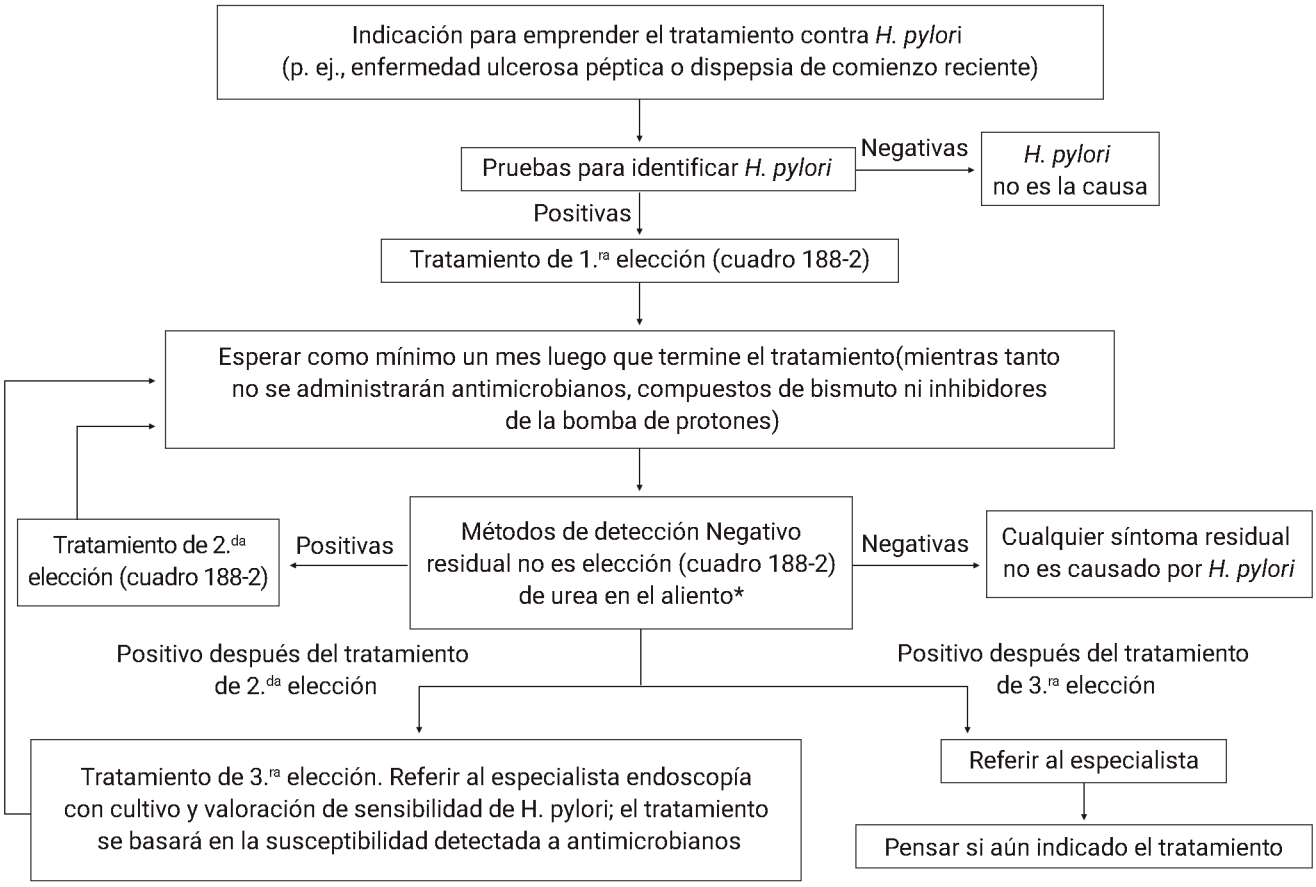

Fig. 81.1. Guía recomendada para indicar el tratamiento contra la bacteria **H. pylori**.

Esquemas de tratamiento

Aunque **H. pylori** es susceptible a antibióticos de muy diverso tipo in vitro, con la monoterapia no se obtienen buenos resultados, tal vez porque no hay un aporte adecuado del antibiótico hasta el nicho de colonización. La ineficacia de la monoterapia motivó la elaboración de regímenes con múltiples fármacos, de ellos, los más apropiados son las combinaciones triples y cuádruples.

Los regímenes actuales (tabla 81.1) consisten en un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y dos o tres antimicrobianos administrados durante 7-14 días.

Tabla 81.1. Regímenes actuales de tratamiento contra **H. pylori**

Régimen/duración	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Régimen 1 (14 días)	Omeprazol (20 mg cada 12 h)	Sucralfato 2 (una tableta cada 6 h)	Tetraciclina (500 mg cada 6 h)	Metronidazol (250 mg cada 8 h)
Régimen 2 (14 días)	Omeprazol (20 mg cada 12 h)	Amoxicilina (1 g cada 12 h)	Claritromicina (500 mg cada 6 h)	Tinidazol (500 mg cada 12 h)
Régimen 3 (5 + 5 días)	Omeprazol (20 mg cada 12 h)	Amoxicilina (1 g cada 12 h)	-	-

Tabla 81.1. (cont.)

Régimen/duración	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Régimen 4 (7-14 días)	Omeprazol (20 mg cada 12 h)	Claritromicina (500 mg cada 6 h)	Metronidazol (250 mg cada 8 h)	-
Régimen 5 (7-14 días)	Omeprazol (20 mg cada 12 h)	Claritromicina (500 mg cada 6 h)	Amoxicilina (1 g cada 12 h)	-
Régimen 6 (10 días)	Omeprazol (20 mg cada 12 h)	Amoxicilina (1 g cada 12 h)	Levoloxacina (500 mg cada 12 h)-	

Los dos factores más importantes para que se obtengan buenos resultados con la farmacoterapia son el cumplimiento riguroso del régimen por parte del paciente y la administración de medicamentos a los cuales la cepa de H. pylori del paciente no haya adquirido resistencia.

La ineficacia terapéutica después de lapsos pequeños de incumplimiento es frecuente y suele culminar en resistencia adquirida al metronidazol y la claritromicina. Para destacar la importancia de que el paciente cumpla con el tratamiento, se le entregarán instrucciones por escrito y también explicaciones de los efectos secundarios menores del régimen.

La resistencia gradual de H. pylori a la claritromicina, quinolonas y, en menor grado, al metronidazol es inquietante y se cree que es la causa de la menor eficacia en todo el mundo de los regímenes triples, a base de claritromicina, antes tan populares.

La valoración de la susceptibilidad a antibióticos antes de emprender el tratamiento sería una medida óptima, pero casi nunca se inicia porque se necesita endoscopia y biopsia de la mucosa para obtener H. pylori para cultivo, y porque muchos laboratorios de microbiología no tienen experiencia en el cultivo de dicho microorganismo.

En caso de no contar con datos sobre la susceptibilidad, habrá que obtener los antecedentes del uso de antibióticos por parte del enfermo (incluso en fechas muy anteriores) para otras enfermedades; entonces, debe evitarse el uso del fármaco administrado antes, en la medida de lo posible, sobre todo de la claritromicina (por ejemplo, dado su uso previo en infecciones de vías respiratorias altas) y las quinolonas.

Cuando el tratamiento inicial contra H. pylori es ineficaz, resulta común el retratamiento empírico con otro esquema farmacológico. La tercera estrategia abarca endoscopia, obtención de material de biopsia y cultivo, además de la terapia basada en la sensibilidad corroborada a los antibióticos. Sin embargo, a menudo se utilizan como tratamiento empírico de tercera línea.

Los microorganismos Helicobacter gástricos que no son pylori se tratan de la misma manera que el H. pylori. No obstante, en ausencia de estudios clínicos, no se sabe si el desenlace positivo siempre representa un tratamiento satisfactorio o si a veces es secundario a la eliminación natural de la bacteria.

Profilaxis

El estado del portador de H. pylori posee una extraordinaria importancia en la salud pública de países desarrollados, donde vincula la infección por esta bacteria con la enfermedad ulcerosa péptica y el adenocarcinoma gástrico. En los países en desarrollo, el adenocarcinoma gástrico quizá sea una causa todavía más frecuente de muerte por cáncer en la etapa ulterior de la vida.

Si se planea la profilaxia masiva, el método más obvio resulta la vacunación, teniendo en cuenta que la vacunación experimental de animales ha generado resultados promisorios. Sin embargo, ante el hecho de que H. pylori ha mostrado una evolución paralela con su hospedero humano en el curso de milenios, ello puede tener costos clínicos y biológicos.

Por ejemplo, la ausencia permanente de **H. pylori** constituye un factor de peligro para el surgimiento de complicaciones de enfermedades por reflujo gastroesofágico, las cuales incluyen el adenocarcinoma esofágico. Ciertos autores han planteado de manera teórica que la desaparición de **H. pylori** podría acompañarse de mayor riesgo de aparición de enfermedades de otro tipo, que reflejen aspectos del modo de vida actual de países occidentales, como asma de inicio en la niñez y alergia.

Bibliografía

Atherton J. C., Blaser, M. J. (2015). Infecciones por **Helicobacter Pylori**. En Harrison. Principios de Medicina Interna 19ª ed. Cap. 188. Edit. McGraw-Hill. México DF.

Calvet Calvo, X. (2016). Infección por **Helicobacter Pylori**. Secc. 2. Pte. 1. En: Farreras Rozman. Medicina Interna. 18va ed. Barcelona: Elsevier.

Chia-Ming, L., Chih-Hsiung, H., Chi-Hsiang, C., Chao-Yang, C., Lin-Yin, W., Sheng-Der, H. (2020) Risk for Irritable Bowel Syndrome in Patients with **Helicobacter Pylori** Infection: A Nationwide Population-Based Study Cohort Study in Taiwan. J Environ Res Public Health, 1,3737. Recuperado de: https://doi.org/10.3390/ijerph17103737

Jyh-Ming, L., Malfertheiner, P., Yi-Chia, L., Bor-Shyang, S., Kentaro, S., Hsiu-Chi, C. (2020). Screening and eradication of **Helicobacter pylori** for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut, 69, 2093–112.Recuperado de: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322368

Kuipers, E. J, Blaser, M. J. (2017). Enfermedad péptica ácida. Cap. 139. En: Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna 25ª ed. Elseiver. Barcelona España.

Muzaheed, M. (2020) **Helicobacter pylori** oncogenicity. Mechanism, prevention, and risk factors. Scientific World Journal, 30, 183(26). Recuperado de: https://doi.org/10.1155/2020/3018326

Sáenz F, R. (2015). **Helicobacter pylori**, hoy. Una historia de 30 años. Rev Med Clin Condes, 26(5), 572-78. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015001224?via%3Dihub

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 82

Rabia

Alina Silvia Peris Cid

La rabia es una zoonosis fatal y transmisible, ocasionada por el virus rábico, que afecta a animales de sangre caliente (tanto domésticos como salvajes), incluyendo al hombre. En Cuba, los principales afectados por la enfermedad son perros, gatos, murciélagos y mangostas. La transmisión al hombre ocurre casi exclusivamente por la mordedura de un animal rabioso, debido a la inoculación del virus rábico contenido en la saliva de un animal infectado.

Es una enfermedad aguda, con manifestaciones del sistema nervioso central; origina un cuadro clínico de encefalomielitis aguda. Constituye una enfermedad de declaración obligatoria.

Epidemiología

Esta enfermedad afecta a más de 150 países, está presente en todos los continentes, a excepción de la Antártida. Cada año causa decenas de miles de muertes, sobre todo en Asia y África, y se debe señalar que existe un subregistro de casos de rabia.

El 40 % de las personas mordidas por animales presuntamente rabiosos son menores de 15 años. En la mayoría de los casos fatales de rabia humana, los perros han sido la fuente de infección.

La enfermedad prevenible mediante la vacunación. Cada año, más de 15 millones de personas en todo el mundo reciben tratamiento profiláctico (vacunación), de este modo se evitan cientos de miles de muertes anuales por rabia, que presenta una letalidad cercana al 100 % y, debido a la disponibilidad de medidas eficaces para su prevención, todo caso implica una falla del sistema de salud.

Patogénesis

Una vez que el virus es inoculado a través de una mordedura de un animal infectado, permanece durante el periodo de incubación de la enfermedad en la zona de inoculación o sus proximidades. La infección requiere de un periodo de replicación viral local antes que ocurra la infección del sistema nervioso central (SNC).

En el músculo, se une a los receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica. Viaja de manera centrípeta por los nervios periféricos hacia el sistema nervioso central. No existen evidencias documentadas acerca de la diseminación hematógena del virus.

Cuando este penetra en el sistema nervioso central se disemina rápido y provoca una destrucción neuronal importante e infección; los mecanismos por los cuales se produce el daño del sistema nervioso central no están bien precisados. Modelos en animales sugieren que el virus puede interferir en la neurotransmisión y en el aumento de la producción de óxido nítrico.

Se invoca, además, la proteína P del virus en el aumento en la producción de radicales libres de oxígeno y el consiguiente incremento del estrés oxidativo, resultando en inflamación y degeneración neuronal; después, ocurre una diseminación centrífuga a través de nervios autónomos y sensitivos hacia otros tejidos, incluyendo glándulas salivales, suprarrenales, el corazón y la piel.

Causas

El virus causante de la rabia posee ácido ribonucleico (ARN), pertenece a la familia de los

Rhabdoviridae, del género Lyssavirus, es fácilmente inactivado por las radiaciones ultravioletas, el calor, el pH extremo, los solventes orgánicos y las sustancias antisépticas.

Aunque cualquier mamífero puede infectarse, los del orden Quiróptera (murciélagos y zorros voladores) son los reservorios exclusivos de 15 de los 18 Lyssavirus conocidos, y comparten el virus de la rabia con los animales del orden Carnívora.

Transmisión

La transmisión de la rabia ocurre mediante la inoculación directa del virus contenido en la saliva de un animal infectado, principalmente por mordedura y, con menor frecuencia, por rasguño o lamido de mucosas. Pocas veces se ha comunicado la transmisión aérea en laboratorios y en cavernas habitadas por murciélagos.

También ha habido reportes de transmisión por trasplante de córnea y otros tejidos de pacientes fallecidos por rabia no diagnosticada. No se ha documentado la transmisión de persona a persona por mordedura, aunque se ha aislado el virus en la saliva de los pacientes infectados.

Periodo de incubación

El periodo de incubación de la rabia en el hombre incluye 20-90 días como promedio (con variaciones de cinco días hasta un año). Ello está estrechamente asociado a la localización y la gravedad de la mordedura, la proximidad a los troncos nerviosos, la distancia al cerebro y la cantidad de partículas virales inoculadas.

Diagnóstico y cuadro clínico

No se dispone de pruebas para diagnosticar la infección por rabia en los humanos antes de la aparición de los síntomas clínicos y, a menos que haya signos específicos de hidrofobia y aerofobia, el diagnóstico clínico puede ser difícil de establecer.

La rabia humana se puede confirmar en vida y postmortem, mediante diferentes técnicas que permiten detectar el virus entero, tales como antígenos víricos, anticuerpos específicos presentes en el líquido cefalorraquídeo y ácidos nucleicos en tejidos infectados (cerebro y piel) y también en orina y saliva. Los cuerpos de Negri son 100 % diagnósticos de infección de rabia.

Es importante tener presente el cuadro clínico de una enfermedad neurológica aguda, con una forma encefálica y otra paralítica, como se explica en el cuadro clínico de esta enfermedad, que tiene un periodo prodrómico (2-10 días). Al inicio, los síntomas generales son similares a los de otras enfermedades virales sistémicas: fiebre, cefalea, malestar general, manifestaciones respiratorias altas y gastrointestinales.

Existen síntomas neurológicos iniciales, tales como cambios sutiles de la personalidad y de la esfera cognitiva, así como parestesias o dolor cerca del área de exposición.

Enfermedad neurológica aguda

Existen dos formas clínicas de la enfermedad neurológica aguda: encefalítica (furiosa, en el 80 % de los casos) y paralítica (muda, en el 20 %).

Forma encefalítica. Tiene una duración de 2-7 días. El paciente presenta un cuadro de delirio, agitación psicomotriz y trastornos de tipo autónomos: dilatación pupilar, anisocoria, aumento de la salivación, sudoración profusa y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. También pueden aparecer hidrofobia y aerofobia ocasionadas por el dolor en la orofaringe, sensación de ahogo y dificultad para tragar, por el espasmo que se produce en la faringe. Este va aumentando de manera progresiva en el transcurso de pocas horas y se disemina a los músculos respiratorios.

En esta forma clínica se pueden presentar dificultad respiratoria, sangramientos digestivos y falla multiorgánica.

Forma paralítica. Tiene una duración de 2-10 días. Las manifestaciones encefalíticas aparecen más tardíamente, existe un mayor compromiso de la médula espinal y del tronco encefálico, también parálisis fláccida ascendente, así como arritmias cardiacas. A medida que la enfermedad

progresa aparecen confusión, letargo y, finalmente, coma (entre los 2-14 días). Una vez que aparecen los signos clínicos de la rabia, la enfermedad es casi siempre mortal.

Exámenes complementarios

El procedimiento de elección es el análisis directo con anticuerpos fluorescentes de una biopsia de piel obtenida de la nuca, sobre la línea de implante del pelo (el virus tiende a localizarse en los folículos pilosos). También se emplea la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para la detección del ácido ribonucleico (ARN) viral.

Otros estudios incluyen hemograma con diferencial, tomografía axial computarizada de cráneo, resonancia magnética, estudio del líquido cefalorraquídeo (pleocitosis a predominio de mononucleares).

Diagnóstico diferencial

Es preciso establecer el diagnóstico diferencial de la rabia con cualquiera de las meningoencefalitis virales agudas, particularmente las producidas por herpesvirus, enterovirus y arbovirus (virus del Nilo Occidental, encefalitis equina occidental, encefalitis de San Luis, Powassan y encefalitis californiana). En el caso de la forma paralítica, se establece con el síndrome de Guillain-Barré.

Tratamiento

El método más eficaz de evitar la enfermedad es su prevención en los principales transmisores para el hombre mediante la vacunación; esta se complementa con las regulaciones sobre tenencia de mascotas, el control de animales callejeros, la esterilización quirúrgica y la educación sanitaria de la población, ya que no existe un tratamiento específico de la enfermedad.

Se debe realizar la vacunación preventiva en personal de alto riesgo, como veterinarios, granjeros y personal que labora en contacto directo con animales.

El tratamiento profiláctico posexposición incluye las siguientes medidas:

- Tratamiento local de la herida: iniciar lo antes posible, incluye lavado amplio con agua y jabón, desinfección y debridación de tejidos necróticos en caso necesario.
- Vacuna antirrábica altamente purificada: aplicar en pacientes con agresiones de alto riesgo y en aquellos en que se confirme el diagnóstico de rabia en el animal agresor.
- Si el animal agresor es doméstico se debe observar por el personal calificado durante 10 días. Si durante este tiempo desarrolla manifestaciones clínicas de rabia, se hace necesario aplicarle la eutanasia, conservar la cabeza refrigerada y enviarla al laboratorio para estudios específicos.
- En agresiones de alto riesgo y en zonas de rabia canina endémica, se debe iniciar el tratamiento profiláctico de inmediato, sin esperar los resultados del laboratorio (vacuna e inmunoglobulina antirrábica).
- Toda persona no vacunada debe recibir tratamiento con inmunoglobulina humana antirrábica (RIG) o suero antirrábico. De no estar disponible de inmediato, es preciso iniciar tratamiento antes de los siete días desde la primera dosis de la vacuna. Se debe administrar una dosis completa de inmunoglobulina humana antirrábica (20 UI/kg) en el sitio de la mordedura; de no ser posible la infiltración, se aplica la dosis completa por vía intramuscular.

Bibliografía

Lankau, E. W., Cohen, N. J., Jentes, E. S., Adams, L. E., Bell, T. R., Blanton, J. D., et al. (2014). Prevention and control of rabies in an age of global travel: a review of travel- and trade-associated rabies events--United States, 1986-2012. Zoonoses and Public Health, 61(5), 305–316. Recuperado de: https://Doi.Org/10.1111/Zph.12071

Capítulo 83

Tétanos

Aurora Castellanos Basulto / Aymara Curiel Gutiérrez / Emilio Mario Martínez Almeida

El tétanos es un síndrome neurológico agudo causado por una neurotoxina denominada tetanospasmina, que se crea en el sitio de la lesión por el Clostridium tetani y origina espasmos musculares y rigidez generalizada.

Epidemiología

Esta enfermedad es conocida desde los primeros tiempos de la humanidad y fácilmente reconocible en todas las épocas, por sus síntomas prominentes. El agente etiológico del tétanos es el Clostridium tetani, bacilo anaerobio móvil, grampositivo, que se encuentra en los suelos, los medios inorgánicos, las heces de animales y, en ocasiones, humanas; es muy común en zonas rurales y regiones cultivadas, así como en los climas templados en los meses de verano.

El tétanos aparece en el personal no vacunado, resulta más frecuente en los hombres que en las mujeres. Las esporas Clostridium tetani son extraordinariamente resistentes a los antisépticos habituales usados, así como a la luz y al calor.

En los países que no cuentan con el programa de vacunación global, el tétanos afecta a los recién nacidos y los niños pequeños. Esta enfermedad es de declaración obligatoria, según establece la Organización Mundial de la Salud (OMS). En los países desarrollados, la frecuencia del tétanos ha disminuido de manera dramática debido a la inmunización.

Patogenia

Para que se origine la enfermedad, se requiere una fuente del microorganismo, condiciones hísticas locales que promuevan la producción de la toxina y ausencia de inmunidad. Las esporas del Clostridium tetani se encuentran en el ambiente y casi todos los casos reflejan la contaminación por fuentes exógenas. Los factores importantes en el sitio de la lesión son el tejido necrótico, la supuración, la presencia de un cuerpo extraño, abortos, partos, consumo de drogas y tatuajes.

Todos ellos reducen el potencial local de oxidación-reducción, lo que promueve la conversión de esporas a las formas autonómicas que producen la toxina (tetanospasmina). Esta es captada por las terminaciones nerviosas periféricas y llevadas intraaxonalmente dentro de las vesículas unidas a las membranas hacia las neuronas espinales, a un ritmo de transporte de unos 250 mm al día.

Al llegar al cuerpo celular de las neuronas motoras, las toxinas pasan a las terminaciones presinápticas, donde bloquean la liberación de neurotransmisores, incluyendo la glicina y el ácido gammaaminobutírico (GABA, por sus siglas en inglés), que utilizan las neuronas aferentes.

La pérdida de la influencia inhibidora origina descargas sin restricción, con contracciones neuromusculares sostenidas, el resultado en las neuronas de la médula espinal es la rigidez.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico del tétanos se realiza, desde el punto de vista clínico, teniendo en cuenta el inicio repentino de hipotonía o contracciones musculares dolorosas, por lo general, en los músculos de mandíbula y el cuello, además de espasmos musculares generalizados sin otra causa médica evidente.

Formas clínicas

Las formas clínicas del tétanos se refieren a continuación.

Forma generalizada. Es la más común. Tiene como antecedente una lesión reciente, herida infectada, quemadura y herida punzante, en ocasiones, no se llega a identificar el sitio de la lesión. El periodo de incubación del tétanos es de 7-21 días, en dependencia de la distancia que media entre el sitio de la infección y el sistema nervioso central.

La infección se produce por la diseminación hematógena o linfática de grandes cantidades de toxinas, lo que determina un inicio precoz y una progresión más rápida de la enfermedad, ocasionando manifestaciones como irritabilidad, diaforesis, disfagia, hidrofobia y babeo.

El trismo sostenido puede originar una sonrisa característica, "risa sardónica" (por aumento del tono de los músculos maceteros), y el espasmo persistente de la musculatura de la espalda, la posición de opistótono.

De forma secunda, los pacientes pueden presentar cianosis por los espasmos musculares paroxísticos. Los estímulos auditivos y táctiles desencadenan espasmos y convulsiones generalizadas, estas pueden ocurrir de manera espontánea. También es posible la ocurrencia de arritmias graves, oscilaciones de la tensión arterial, hipertermia, rabdomiólisis, espasmos laríngeos y retención urinaria. Por lo general, los enfermos se mantienen lúcidos.

Forma delimitada o circunscrita. Esta forma local es infrecuente, se limita a los músculos cercanos a la herida o lesión, aparece tras una lesión de la cabeza o infección por los bacilos Clostridium tetani del oído medio, afectando los pares craneales faciales.

Forma cefálica neonatal. Origina manifestaciones de irritabilidad, espasmos musculares, rigidez generalizada y el bebé no pueden succionar.

Exámenes complementarios

En el cultivo de la lesión o herida se puede aislar la bacteria Clostridium tetani en un 30 %, siendo esto de menos importancia, ya que el diagnóstico es netamente clínico. El líquido cefalorraquídeo es normal.

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer el diagnóstico diferencial del tétanos considerando diversas enfermedades, entre estas:

- Absceso dental.
- Meningoencefalitis de cualquier etiología.
- Rabia.
- Hipocalcemia.
- Intoxicación por fenotiazina y metoclopramida.
- Intoxicación por estricnina.
- Abstinencia del alcohol.

Complicaciones y tratamiento

Las complicaciones del tétanos consisten en fracturas por contracciones y convulsiones sostenidas, tromboembolismo pulmonar, infecciones bacterianas, desequilibrio hidromineral, úlceras de decúbito y arritmia cardiaca. Se deben aplicar el tratamiento profiláctico, las medidas generales y el tratamiento específico.

Tratamiento profiláctico

El esquema de vacunación activa garantiza una alta actividad antigénica, por ende, se considera la medida más importante en la prevención de esta enfermedad. Las medidas generales para la atención de los pacientes son las siguientes:

- Ingreso en la sala de cuidados intensivos para garantizar un balance hidromineral y calórico estricto (3500-4000 cal/día, 150 g/día de proteínas), si es necesario, se deben usar las sondas nasogástricas.
- Adecuada vigilancia cardiovascular.
- Eliminar al máximo los estímulos externos, que pueden desencadenar las convulsiones tetánicas.
- Usar el colchón antiescaras para prevenir la úlcera de decúbito.
- Emplear la heparina sódica en baja dosis como profilaxis del tromboembolismo pulmonar.

- Vigilancia de complicaciones respiratorias.
- Uso del antagonista H2 y el antiácido con vistas a prevenir las úlceras de estrés.
- Limpiar la herida, desbridar el tejido necrótico. Luego, comenzar la antibioticoterapia, si es necesario, según las características de la herida o lesión.

Tratamiento específico

En el tratamiento del tétanos se indican los siguientes medicamentos:

- Antitoxina: inmunoglobulina antitetánica humana (TIG), en dosis de 3000-6000 U por vía intramuscular (dosis divididas) o vía intravenosa.
- Toxoide tetánico: 0,5 mL por vía intramuscular, alejado del sitio de la aplicación de la antitoxina.
- Diazepam: 0,3 mg/kg o 5-10 mg en casos de extrema gravedad, para controlar los espasmos musculares, se puede utilizar en infusión. Es posible emplear también lorazepam y midazolam. Los barbitúricos y la clorpromacina son drogas secundarias. Si el paciente no mejora con estas medidas de relajación, es necesario provocarle parálisis terapéuticas con bloqueadores neuromusculares y recurrir al soporte ventilatorio.
- Magnesio: en infusión para prevenir los espasmos musculares.
- Labetalol, clonidina y nifedipina: para el control de la disfunción autonómica (alteraciones de hipertensión e hipotensión, hiperpiresia e hipotermia).

Bibliografía

Cunningham, E. T., Jr., Rathinam, S. R., Albini, T. A., Chee, S. P., Zierhut, M. (2015). Tuberculous uveitis. Ocular Immunol Inflamm, 23(1), 2–6. Recuperado de: https://doi.org/10.3109/09273948.2014.1004016

Dolleweerd, C. J., van, Teh, A. Y., Banyard, A. C., Both, L., Lotter-Stark, H. C., Tsekoa, T., et al. (2014). Engineering, expression in transgenic plants and characterization of E559, a rabies virus-neutralising monoclonal antibody. J Infect Dis, 210(2), 200–8. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/infdis/jiu085

World Health Organization. (2018). Global tuberculosis control 2018. Geneva: World Health Organization. Recuperado de: http://www.who.int/tb/ publications/ global report /en/

Capítulo 84

Tuberculosis extrapulmonar

Alina Silvia Peris Cid

La antigüedad del bacilo de la tuberculosis (TB) se ha estimado en más de tres millones de años. Por tanto, es muy probable que la TB sea una de las enfermedades infecciosas más antiguas de la humanidad y, además, una de las más prevalentes, sobre todo si consideramos tanto la TB activa como la infección tuberculosa latente (ITL). A pesar de su antigüedad, todavía constituye un importante problema de salud pública y, desafortunadamente, dista mucho de poder ser erradicada.

En general, las bacterias Mycobacterium tuberculosis, **M. bovis**, **M. Africanum** (subtipos I y II) y el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se consideran agentes etiológicos de la tuberculosis humana. Fuera del pulmón, los sitios donde con mayor frecuencia se localiza la TB, por orden de frecuencia, incluyen ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio.

No obstante, prácticamente todos los órganos y aparatos pueden resultar afectados. Dada la diseminación hematógena en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la TB extrapulmonar es más frecuente hoy que tiempo atrás, en casos de alta prevalencia de VIH.

Tuberculosis de ganglios linfáticos

También conocida como linfadenitis tuberculosa, actualmente es la forma más frecuente de tuberculosis extratorácica; la mayoría de las ocasiones, constituye una manifestación posprimaria de la infección por **M. tuberculosis**, ya sea por diseminación hematógena o linfática.

Epidemiología

La afectación de los ganglios linfáticos resulta frecuente, en particular, en sujetos infectados por VIH y en niños, y constituye el cuadro inicial más conocido de TB extrapulmonar en personas infectadas o no con VIH (35 % en términos generales y más del 40 % de los casos en Estados Unidos), los niños y las mujeres (sobre todo, si no son de origen caucásico) parecen especialmente vulnerables.

La linfadenitis tuberculosa, que en la actualidad se produce con mayor frecuencia por M. tuberculosis, alguna vez se originó esencialmente por **M. bovis**.

Cuadro clínico y diagnóstico

El cuadro clínico suele ser anodino y consiste en el hallazgo de una o varias adenopatías, casi siempre cervicales laterales indoloras (escrófula tuberculosa). En los comienzos de la enfermedad, los ganglios linfáticos, por lo común, están perfectamente definidos, pero terminan por formar una masa confluyente no dolorosa al tacto con el paso del tiempo y pueden originar un trayecto fistuloso, del que brota material caseoso.

En menos del 50 % de los pacientes se aprecia también neumopatía y son poco comunes los síntomas de orden general, salvo en sujetos infectados por el VIH. El diagnóstico se confirma por una biopsia de aspiración con aguja fina (que permite la confirmación diagnóstica incluso en el 80 % de los casos) o mediante la biopsia por escisión quirúrgica. La confirmación bacteriológica se logra en la mayor parte de los casos, y se identifican de manera típica lesiones granulomatosas con

bacilos acidorresistentes visibles o sin ellos. Los cultivos muestran una positividad en el 70-80 % de los casos.

En sujetos infectados por VIH, los granulomas no están organizados de manera satisfactoria y, a menudo, faltan del todo, pero el número de bacterias es mucho mayor que en sujetos no infectados, que poseen índices de confirmación diagnóstica mayores, gracias a la microscopia y al cultivo.

El diagnóstico diferencial incluye diversos trastornos infecciosos, enfermedades neoplásicas como linfomas y carcinomas metastásicos, además de trastornos poco comunes como las enfermedades de Kikuchi (linfadenitis histiocítica necrosante), de Kimura y de Castleman.

Tuberculosis pleural

Constituye una complicación frecuente de la tuberculosis primaria en niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes, aunque, en general, puede presentarse en cualquier edad.

Cuadro clínico y diagnóstico

La tuberculosis pleural puede presentarse de forma aguda con dolor en punta de costado intenso, disnea y fiebre. Casi siempre, tiene un comienzo más solapado con manifestaciones toxicas, febrícula y dolor pleurítico.

El derrame pleural aislado suele reflejar infección primaria reciente y la acumulación de líquido en el espacio pleural evidencia una respuesta de hipersensibilidad a los antígenos micobacterianos. La enfermedad pleural también puede ser consecuencia de la propagación de la infección en el parénquima contiguo, como ocurre en muchos casos de pleuritis que acompaña a la enfermedad posprimaria.

Dependiendo de la extensión de la reactividad, el derrame puede ser pequeño, permanecer inadvertido y resolverse de forma espontánea, o puede tener un tamaño suficiente para causar síntomas como fiebre, dolor pleurítico y disnea. Aunque en ocasiones el derrame es masivo, es habitual que ocupe un tercio del hemitórax.

Los datos de la exploración física son los propios de derrame pleural: matidez a la percusión y ausencia de ruidos respiratorios. La radiografía torácica revela derrame y, hasta en el 33 % de los casos, también muestra una lesión parenquimatosa. Es necesaria la toracocentesis para establecer la naturaleza del derrame y diferenciarlo de las manifestaciones de otros trastornos.

El líquido es de color pajizo y, en ocasiones, hemorrágico. Se observa en un exudado con concentraciones de proteínas mayores del 50 % en comparación con el suero (por lo común, alrededor de 4-6 g/100 mL), concentración de glucosa normal o baja, pH de casi 7,3 (en ocasiones <7,2) y leucocitos detectables (por lo general, 500-6000 leucocitos/μL).

Los neutrófilos predominan en las etapas iniciales, en tanto las células mononucleares aparecen en las etapas tardías. Las células mesoteliales suelen estar ausentes o se encuentran en cifras bajas. En casos raros, se observan cultivos de bacterias acidorresistentes (AFB, por sus siglas en inglés) en el frotis directo, pero los cultivos pueden ser falsos negativos para M. tuberculosis. Los cultivos positivos son más comunes en casos de la enfermedad posprimaria.

La determinación de las concentraciones pleurales de adenosina desaminasa (ADA) resulta una prueba de detección útil; se excluye prácticamente el diagnóstico de TB si las concentraciones son bajas. La lisozima también se presenta en el derrame pleural. Puede ser útil medir el interferón-gamma (IFN-γ) de manera directa o mediante la estimulación de los linfocitos T sensibilizados con antígenos micobacterianos.

La biopsia con aguja de la pleura es necesaria a menudo para el diagnóstico y revela granulomas o cultivos positivos hasta en el 80 % de los casos. La biopsia pleural puede tener un resultado positivo en cerca del 75 % de los casos cuando se usa la amplificación automática en tiempo real del ácido nucleico (la prueba MTB/RIF).

Tratamiento

Esta forma de TB pleural responde bien a la quimioterapia y puede resolverse de forma espontánea. La administración simultánea de glucocorticoides puede acortar la duración de la fiebre y el dolor torácico, o tener ambos efectos, pero no tiene un beneficio corroborado.

Complicaciones

El empiema tuberculoso representa una complicación menos común de la TB pulmonar. Suele ser consecuencia de la rotura de una cavitación, con derrame de grandes cantidades de microorganismos hacia la cavidad pleural. Este proceso puede crear una fístula broncopleural, con aire evidente en la cavidad pleural. Una radiografía torácica muestra hidroneumotórax con un nivel hidroaéreo.

El líquido pleural es purulento y viscoso, contiene grandes cantidades de linfocitos. La tinción para bacilos acidorresistentes y los cultivos para micobacterias, a menudo, son positivos. Suele ser necesario el drenaje quirúrgico, además de la quimioterapia antibiótica.

El empiema tuberculoso puede producir fibrosis pleural grave y neumopatía restrictiva. En ocasiones, es necesaria la eliminación de la pleura visceral engrosada (descorticación) para mejorar la función pulmonar.

Tuberculosis de las vías respiratorias altas

Estas formas de tuberculosis casi siempre son una complicación de la TB pulmonar cavitada avanzada y pueden afectar la laringe, la faringe y la epiglotis.

Cuadro clínico y diagnóstico

Los síntomas consisten en ronquera, disfonía y disfagia, además de tos y expectoración crónicas. Los signos dependen de la localización, es posible observar úlceras en la laringoscopia. El esputo suele contener AFB, pero a veces se necesita realizar un biopsia para confirmar el diagnóstico. El carcinoma laríngeo puede causar manifestaciones parecidas, pero no suele producir dolores.

Tuberculosis genitourinaria

La tuberculosis genitourinaria constituye el 10-15 % de todos los casos de TB extrapulmonar y puede afectar cualquier parte del aparato genitourinario.

Cuadro clínico y diagnóstico

Predominan los síntomas locales e incluso, en el 75 % de los pacientes, se detectan anormalidades en las radiografías de tórax que sugieren alguna neumopatía previa o concomitante. Las manifestaciones urinarias más comunes incluyen polaquiuria, disuria, nicturia, hematuria y dolor abdominal o del flanco. Sin embargo, los pacientes pueden cursar asintomáticos y la enfermedad se descubre solo después de haber desarrollado lesiones destructoras de los riñones.

El análisis de orina indica resultados anormales en el 90 % de los casos, con piuria y hematuria. La documentación de piuria con cultivos negativos en una orina ácida hace surgir la sospecha de TB. La pielografía IV, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética del abdomen pueden mostrar deformidades y obstrucciones; las calcificaciones y estenosis ureterales son datos sugestivos de la enfermedad.

Se obtiene un diagnóstico seguro en cerca del 90 % de los casos, al cultivar tres muestras de la primera orina de la mañana. Las estenosis ureterales intensas pueden producir hidronefrosis y lesiones renales. La tuberculosis genital se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres que en los varones. En ellas, afecta las trompas de Falopio y el endometrio, lo que puede causar esterilidad, dolores pélvicos y trastornos menstruales.

Para establecer el diagnóstico, se necesitan biopsias o el cultivo de muestras obtenidas por dilatación y legrado. En varones, la TB afecta con gran frecuencia el epidídimo, donde induce la formación de un tumor ligeramente doloroso que puede abrir-

se y drenar a través de una fístula; también suele haber orquitis y prostatitis. En casi el 50 % de los casos de TB genitourinaria se producen también lesiones en las vías urinarias.

Tratamiento

La tuberculosis genitourinaria responde bien a la quimioterapia antibiótica.

Tuberculosis osteoarticular

Constituye aproximadamente el 10 % de los casos de enfermedad extrapulmonar, su patogenia guarda relación con la reactivación de focos hematógenos y con una diseminación procedente de los ganglios linfáticos paravertebrales próximos.

Cuadro clínico y diagnóstico

Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia las articulaciones que soportan peso (columna vertebral, en el 40 % de los casos; cadera, en el 13 %, y rodillas en el 10 %). La TB vertebral (enfermedad de Pott o espondilitis tuberculosa) a menudo afecta dos o más cuerpos vertebrales adyacentes. La porción superior de la columna vertebral torácica es el sitio afectado más a menudo en niños con TB vertebral; mientras, en adultos, suele afectarse la porción inferior de la columna torácica y la porción superior de la columna lumbar.

Desde la porción anterosuperior o ángulo inferior del cuerpo vertebral, la lesión alcanza con lentitud los cuerpos adyacentes y, más tarde, afecta los discos intervertebrales. Con la enfermedad avanzada, el colapso de los cuerpos vertebrales produce cifosis (giba).

También puede formarse un absceso paravertebral "frío". En la porción superior de la columna vertebral, este absceso puede penetrar hacia la pared torácica, y se manifiesta en forma de una tumoración de tejidos blandos; en la porción inferior de la columna vertebral, llega a alcanzar el ligamento inguinal o se manifesta como absceso del psoas.

La tomografía computarizada y la resonancia magnética por imágenes revelan las lesiones características y sugieren su causa. El diagnóstico diferencial incluye tumores y otras infecciones. La osteomielitis piógena, en particular, afecta los discos en una etapa muy precoz y produce esclerosis rápida. La aspiración del absceso y la biopsia ósea confirman el origen tuberculoso, porque los cultivos suelen ser positivos y los resultados histológicos, muy típicos.

Si la enfermedad no se reconoce puede haber destrucción articular. Para el diagnóstico es necesario el análisis de líquido sinovial, el cual adquiere un aspecto viscoso con altas concentraciones de proteínas y recuentos variables de células. El cultivo de líquido sinovial resulta positivo en un alto porcentaje de los casos, pero puede ser necesaria la biopsia sinovial y el cultivo de tejidos para establecer el diagnóstico.

Complicaciones y tratamiento

Una complicación catastrófica de la enfermedad de Pott es la paraplejía, que suele ser consecuencia de un absceso o lesión que comprime la médula espinal. La paraparesia por un gran absceso constituye una urgencia médica y requiere drenaje inmediato. La TB de cadera suele afectar la cabeza del fémur y produce dolor; la TB de la rodilla produce dolor e hinchazón.

La TB ósea responde a la quimioterapia antibiótica, pero en los casos graves podría ser necesaria la cirugía.

Tuberculosis del sistema nervioso central

El tuberculoma es una forma poco frecuente de la TB del sistema nervioso central, que consiste en la formación de una o más lesiones ocupantes de espacio, las cuales suelen manifestarse por convulsiones y signos neurológicos focales. La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética muestran lesiones anulares con refuerzo del contraste. No obstante, para confirmar el diagnóstico, es necesaria la biopsia.

La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) representa cerca de 5 % de los casos de TB extrapulmonar, es más frecuente en los niños pequeños, pero también afecta a los adultos, en particular a los infectados con el VIH. La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematógena de la TB pulmonar primaria y posprimaria, o a la rotura de un tubérculo subependimario hacia el espacio subaracnoideo.

Cuadro clínico y diagnóstico

En más de 50 % de los casos, en la radiografía de tórax se observan signos de una antigua lesión tuberculosa pulmonar o un patrón miliar. A menudo, la enfermedad se manifiesta como cefalea leve y cambios ligeros en el estado mental, después de un periodo prodrómico de semanas con febrícula, malestar general, anorexia e irritabilidad.

Si no se reconoce, la TB meníngea puede evolucionar a un cuadro agudo con cefalea intensa, confusión, letargo, alteración del sensorio y rigidez de cuello. Por lo general, la enfermedad evoluciona a lo largo de una o dos semanas, una evolución más prolongada que en la meningitis bacteriana.

La afectación meníngea es intensa en la base del cerebro, por tanto, los signos frecuentes como las paresias de pares craneales (los nervios ópticos en particular) y la afectación de arteriales cerebrales puede ocasionar isquemia focal. La evolución final es hacia el coma, con hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

La punción lumbar deviene la base para el diagnóstico. En general, el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) revela cifras elevadas de leucocitos (hasta 1000 leucocitos/μL), por lo general, con predominio de linfocitos, pero en ocasiones, con predominio de neutrófilos en etapas iniciales; contenido de proteínas de 1 a 8 g/L (100-800 mg/100 mL) y concentraciones bajas de glucosa.

Sin embargo, cualquiera de estos tres parámetros puede encontrarse en cifras normales. Pocas veces se observan cultivos de bacterias acidorresistentes (AFB, por sus siglas en inglés) en el frotis directo del sedimento del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, las punciones lumbares repetidas incrementan los resultados.

El cultivo del líquido cefalorraquídeo contribuye al diagnóstico hasta en el 80 % de los casos y es aún el método ideal para el diagnóstico. La amplificación automática en tiempo real del ácido nucleico (la prueba MTB/RIF) tiene una sensibilidad de hasta un 80 % y es la opción diagnóstica inicial de elección.

Complicaciones y tratamiento

Si no se establece el diagnóstico, la meningitis tuberculosa es letal. El tratamiento debe iniciarse de inmediato al recibir el resultado de MTB/RIF. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico de TB y requiere mayor estudio diagnóstico. Los estudios de imágenes pueden mostrar hidrocefalia con reforzamiento anormal de las cisternas basales y del epéndimo.

La meningitis tuberculosa responde a la quimioterapia antibiótica; sin embargo, se documentan secuelas neurológicas hasta en el 25 % de los casos tratados, en la mayor parte de los cuales hubo retraso en el diagnóstico. Los estudios clínicos han demostrado que si los pacientes reciben glucocorticoides de forma simultánea con los antituberculosos pueden experimentar una resolución más rápida de las anomalías del líquido cefalorraquídeo y de la hipertensión intracraneal.

En un estudio, la administración de dexametasona mejoró de manera significativa la posibilidad de supervivencia en personas mayores de 14 años de edad, pero no redujo la frecuencia de secuelas neurológicas. Se aplicó un esquema de dexametasona con dos variantes:

- 0,4 mg/kg al día, por vía intravenosa, con reducción de 0,1 mg/kg a la semana hasta la cuarta semana, en la que se administraba 0,1 mg/kg al día,
- 4 mg/día, por vía oral, con reducción en 1 mg por semana hasta la cuarta semana, en la que se administraba 1 mg al día.

Tuberculosis gastrointestinal

La tuberculosis gastrointestinal es poco común y constituye el 3,5 % de los casos de TB extrapulmonar. En esta variante de la enfermedad participan varios mecanismos fisiopatológicos: deglución del esputo con diseminación directa, diseminación hematógena (sobre todo en regiones subdesarrolladas) por consumo de leche de vacas enfermas de tuberculosis bovina.

Puede afectar cualquier porción del tubo digestivo, pero el íleon terminal y el ciego son los sitios afectados con mayor frecuencia.

Cuadro clínico y diagnóstico

Manifestaciones comunes al momento de presentación de la enfermedad incluyen dolor abdominal (en ocasiones, similar al de apendicitis aguda), distensión, obstrucción intestinal, hematoquecia y tumoración abdominal palpable.

También son frecuentes la fiebre, la pérdida de peso, la anorexia y la diaforesis nocturna. Con la afectación de la pared intestinal, las ulceraciones y fístulas pueden simular enfermedad de Crohn. El diagnóstico diferencial suele ser difícil. La presencia de fístulas anales obliga a descartar inmediatamente una tuberculosis rectal.

Como la mayor parte de las veces es necesaria la cirugía, el diagnóstico se puede confirmar al realizar un estudio histológico y cultivar las muestras obtenidas en la cirugía. La peritonitis tuberculosa se presenta después de una siembra directa de bacilos tuberculosos procedentes de ganglios linfáticos rotos y de los órganos intraabdominales (por ejemplo, tuberculosis genital en mujeres) o bien a causa de una diseminación hematógena.

La peritonitis tuberculosa debe sospecharse en presencia de dolores abdominales inespecíficos, fiebre y ascitis. El diagnóstico es más grave si coexiste una cirrosis hepática. En la peritonitis tuberculosa, la paracentesis da salida a un líquido exudativo, rico en proteínas y con leucocitosis, donde abundan los linfocitos, aunque en ocasiones predominan los neutrófilos.

Pocas veces se descubren bacterias acidorresistentes en los frotis y los cultivos; el cultivo de un gran volumen de líquido ascítico puede aumentar el número de casos positivos, pero muchas veces se necesita una biopsia peritoneal (la mejor manera de obtener la muestra es por laparoscopia) para confirmar el diagnóstico.

Tuberculosis pericárdica

Conocida como pericarditis tuberculosa, es causada por extensión directa desde ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares y por propagación hematógena.

Epidemiología

Es una enfermedad de ancianos en países con una prevalencia baja de tuberculosis. Sin embargo, se presenta a menudo en sujetos infectados con el VIH. En algunas series, las tasas de mortalidad llegan hasta el 40 %.

Cuadro clínico y diagnóstico

El comienzo de la enfermedad puede ser subagudo, pero también suele manifestarse de forma aguda con fiebre, dolor sordo retroesternal y frote pericárdico. En muchos casos acaba apareciendo un derrame que, en último término, puede causar los síntomas y signos cardiovasculares de un taponamiento cardiaco.

En presencia de un derrame, cabe sospechar una TB si el paciente pertenece a poblaciones de alto riesgo (individuos infectados con el VIH, personas originarias de países con alta prevalencia); si hay evidencia de una tuberculosis previa en otros órganos o si la ecocardiografía, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética muestran derrame y engrosamiento del espacio pericárdico.

Puede obtenerse el diagnóstico definitivo mediante pericardiocentesis bajo una guía ecocardiográfica. El líquido pericárdico se envía para estudio bioquímico, citológico y microbiológico. El derrame es de naturaleza exudativa, con cifras elevadas de linfocitos y monocitos. Es frecuente el derrame

hemorrágico. Rara vez es positivo el examen directo del frotis del líquido.

El cultivo de líquido pericárdico revela **M. tuberculosis** hasta en el 66 % de los casos, en tanto la biopsia pericárdica tiene resultados más elevados. Concentraciones elevadas de ADA, lisozima e IFN-γ también sugieren una causa de tuberculosis.

Complicaciones y tratamiento

Sin tratamiento, la tuberculosis pericárdica suele ser letal. Incluso con tratamiento pueden desarrollarse complicaciones, como pericarditis constrictiva crónica con engrosamiento del pericardio, fibrosis y, en ocasiones, calcificación pericárdica, que a veces se detecta en una radiografía de tórax.

La miocarditis tuberculosa es un trastorno extraordinariamente raro, causado por extensión directa desde el pericardio o por diseminación linfática retrógrada desde ganglios linfáticos mediastínicos. Por lo general, es mortal y se diagnostica en la necropsia.

Tuberculosis miliar o diseminada

La tuberculosis miliar consiste en una diseminación hematógena de bacilos tuberculosos. En los niños, suele deberse a una infección primaria reciente, pero en los adultos puede ser secundaria, tanto a una infección reciente como a la reactivación de focos diseminados antiguos.

Cuadro clínico y diagnóstico

Las lesiones suelen consistir en granulomas amarillentos de 1 o 2 mm de diámetro, similares a las semillas de mijo (de ahí el término miliar, acuñado por los anatomopatólogos del siglo XIX). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas, dependiendo de la localización predominante.

En la mayor parte de los casos, los primeros síntomas son fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso. A veces hay tos y otros síntomas respiratorios originados por la participación pulmonar, y también puede haber molestias abdominales.

En la exploración física se encuentran hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías. En el 30 % de los casos, el examen ocular puede descubrir tubérculos en las coroides que son patognomónicos de la tuberculosis miliar. Se presenta meningismo en menos del 10 % de los casos.

Es necesario sospechar siempre este proceso para diagnosticar la tuberculosis miliar. A menudo, en la radiografía de tórax se observa un patrón reticulonodular miliar, pero en las primeras fases del proceso y en los pacientes infectados por el VIH quizá no se encuentre ninguna alteración radiográfica inicial.

Otros signos radiológicos consisten en infiltrados extensos, infiltración intersticial (sobre todo en los pacientes infectados por el VIH) y derrames pleurales. El frotis del esputo es negativo en la mayor parte de los casos. Puede haber varias alteraciones hemáticas, como anemia con leucopenia, linfopenia, leucocitosis por neutrófilos y reacciones leucemoides, así como policitemia.

Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada. En los pacientes con afectación hepática intensa hay concentraciones altas de fosfatasa alcalina y de otras pruebas funcionales hepáticas. La prueba cutánea de la tuberculina (TST, por sus siglas en inglés) puede ser negativa hasta en cerca del 50 % de los casos, pero durante la quimioterapia antituberculosa puede recuperarse la reactividad.

Lo más probable es que el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial confirmen bacteriológicamente el diagnóstico; además, en muchos pacientes se encuentran granulomas en las muestras de biopsia del hígado y de la médula ósea.

Complicaciones y tratamiento

Si no se diagnostica, la TB miliar es fatal, pero si el tratamiento es correcto se consigue la curación. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides sea eficaz.

Una forma poco frecuente de presentarse la enfermedad en los ancianos es la tuberculosis

miliar críptica, que tiene una evolución crónica caracterizada por febrícula intermitente, anemia y, en último término, afectación meníngea que precede a la muerte.

Muy rara vez se observa también una forma septicémica aguda, la tuberculosis miliar no reactiva, que se debe a la diseminación hematógena masiva de bacilos tuberculosos. En esta forma, que lleva pronto a la muerte, es frecuente la pancitopenia. En la necropsia se descubren múltiples lesiones necróticas, pero sin la formación de granulomas ("no reactiva").

Formas extrapulmonares menos frecuentes

La tuberculosis puede producir coriorretinitis, uveítis, panoftalmitis y conjuntivitis flictenular dolorosa por reacción de hipersensibilidad. La otitis tuberculosa es rara y produce hipoacusia, otorrea y perforación del tímpano. La TB nasofaríngea puede confundirse con granulomatosis y poliangeítis.

Las manifestaciones cutáneas de la TB comprenden la infección primaria debida a inoculación directa, abscesos, úlceras crónicas, escrofulodermia, lupus vulgar (una enfermedad quemante con nódulos, placas y fisuras), lesiones miliares y eritema nudoso. La mastitis tuberculosa es consecuencia de la propagación retrógrada por ganglios linfáticos, a menudo desde los ganglios axilares.

Bibliografía

Alados Arboledas, J. C., García de la Pedrosa, E. G., Leiva león, J., Pérez Sáenz, J. L., Rojo Molinero, E. Seguridad en el laboratorio de Microbiología Clínica. 10a. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2014. Recuperado de: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia10a.pdf

Alves Cunha, A.L., Quispe Cornejo, A.A., Ávila, H.A., Valdivia, C.A., Mendoza, J M., Vera Carrasco, O. (2020). Breve historia y fisiopatología del covid-19. Cuad Hosp Clín, 61(1), 130-43. Recuperado de: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100

Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., et al. (2020).Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. JAMA, 323(16), 1612–1614. Recuperado de: https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326

Cavezzi, A., Troiani, E., Corrao, S. (2020). Covid -19: hemoglobina, hierro e hipoxia más allá de la inflamación. Una revisión narrativa. Clin Proct., 10: 1271 Recuperado de: http://DOI.org/10.4081/Cp2020.1271

Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ (Clinical research ed.), 371, m3862. Recuperado de: https://doi.org/10.1136/bmj.m3862

Chacón Morales L M. (2020). Electroencefalograma y manifestaciones neurológicas en tiempos de COVID-19. ¿Por qué y cómo realizarlo? Anales de la Academia de Ciencias de Cuba, 10(3). Recuperado de: http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/864/924

Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., et al. (2019). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ, 368:m1091. Recuperado de: https://doi.org/10.1136/bmj.m1091

Chen, Y., Li, L. (2019) SARS-Cov-2: virus dynamics and host response. Lancet Infect Dis, 2019(20), 2019–20. Recuperado de: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 5, 536–44. Recuperado de: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z

Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Spijker, R, Taylor- Phillips, S., et al. (2020). Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Recuperado de: https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652

Fox et al Pulmonary and CardiacPathology in Covid-19: TheFirstAutopsy Series from New Orleans medRxivpreprintdoi. Recuperado de: https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575]

Fuentes Díaz, C. F., Zabaleta Taboada, O. Y. (2020). Manifestaciones gastrointestinales de la infección por el "Nuevo Coronavirus and quot. Rev Colomb Gastroenterol, 35(Supl. 1), 69-72. Recuperado de: https://doi.org/10.22516/25007440.54

García Zacarías, J., Pérez Rodríguez, M., Bender del Busto, J. (2020). Covid-19. Manifestaciones neurológicas. Gaceta Médica Espirituana, 22(1), 1-6. Recuperado de: http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2101/2128

González Fajardo. I., Linares Guerra, E. M., Díaz Padilla, D., Godoy Lóriga, L. M., Núñez Betancourt, A. (2020). Cambios en variables hematológicas y la velocidad de sedimentación globular de pacientes no críticos con la Covid- 19. Rev Cienc Med Pinar Río, 24 (3), e4515. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000300009&lng=es&tlng=es

Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., et al. (2020). Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). Clin Infect Dis, 71(15), 778–785. Recuperado de: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310

Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., et al. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nature Medicine, 26(7), 1017–1032. Recuperado de: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3

Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., et al. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. New Engl J Med, 382(23), 2268–2270. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597

Jameson, J., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., Loscalzo, J. (Eds.), (2018). Infecciones por virus respiratorios de dna y rna. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20ª Ed. McGraw Hill.

Lazarian, Q. A., Bella, I. M., Siavellis, J., Jacquy, C., Re D., et al. (2020), Anemia hemolítica autoinmune asociada con la infección por COVID-19. BJH, 190 (1), 1. Recuperado de: http://doi.org/10.1111/bjh.16794

Lippi, G., Plebani, M., Henry, B. M. (2020). Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019(COVID-19) infections: a meta-analysis. Clin Chim Acta, 506, 145-48. Recuperado de: http://doi.org/10.1002/ajh.25774

Madrigal-Rojas, J. P., Quesada-Loría, M., García-Sánchez, M, Solano- Chinchilla, A. (2020). SARS CoV-2, manifestaciones clínicas y consideraciones en el abordaje diagnóstico de COVID-19. Rev Med Cir, 85, 629. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2020/rmc20629e.pdf

Mangalmurt, N., Hunter, C. A. (2020). Cytoquinestorms: understanding COVID-19. Immunity, 53, 19-25. Recuperado de: http://DOI:10.1016/j.immuni 2020.06017 pmid:32610079

Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., et al. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China JAMA Neurol, 77(6), 683–690. Recuperado de: DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

Mateos, E. A. (2020). Armando el Rompecabezas Fisiopatológico del COVID-19. An Fac Cienc Méd (Asunción), 53(2), 105-126. Recuperado de: https://dx.doi.org/10.18004/anales/2020.053.02.105

Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la covid-19 (versión 1.4). Recuperado de: https://covid19cubadata.github.io/protocolos/protocolo-version-4.pdf

Morel, A. Z., Buongermini, A. E., Martínez, de Cuéllar, C., Zacur de Jiménez, M., Ramírez Pastore, L., Lezcano, M. C., et al. (2020). Manifestaciones extra pulmonares de la infección por SARS-CoV-2 en Pediatría. Revisión. An Fac Cienc Méd (Asunción), 53(2). Recuperado de: http://dx.doi.org/10.18004/anales/2020.053.02.87

Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., et al. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS- Coronavirus-2. Int J Infect Dis, 94, 55-8. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062

Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China. China CDC Weekly, 2(8), 113-22. Recuperado de: DOI: 10.46234/ccdcw2020.032

Ortiz–Prado, E., Escobar-Espinosa, C., Vásconez-González, E., Paz, C. S., Espinosa, P. (2020). Complicaciones Neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2). Revisión de la Literatura. Rev Ecuator Neurol, 29(2), 78-82.

Recuperado de: https://doi.org/10.46997/revecuatneurol29200078

Pérez Abreu, M., Gómez Tejeda, J., Diéguez Guach, A. (2020). Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev Haban Cienc Méd, 19(2), e3254. Recuperado de: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2562

Plasencia-Urizarri, T. M., Aguilera-Rodríguez, R., Almaguer-Mederos, L. E. (2020). Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta- análisis. Rev Habanera Ciencias Médicas, 19(supl.1), e3389. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es&tlng=es

Villa Palacios, M. I., López Henao, E. (2020). Alteraciones hematológicas en COVID-19. NOVA, 18 (35), 75-9. Recuperado de: http://doi.org/10.22490/24629448.4189

Wang, H. Y., Li, X. L., Yan, Z. R., Sun, X. P., Han, J., Zhang, B. W. (2020). Potential neurological symptoms of COVID-19. Ther Adv Neurol Disord, 13, 1756286420917830. Recuperado de: https://doi.org/10.1177/1756286420917830

Wei, W. E., Li, Z., Chiew, C. J., Yong, S. E., Toh, M. P., Lee, V. J. (2020) PresymptomaticTransmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. MMWR, 69(14), 411-5. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271722/

Wichmann, D., et al. (2020) Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A Prospective cohort study. Ann Intern Med. Recuperado de: https://doi.org/10.7326/M20-2003

Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., Prescott, H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. Recuperado de: doi:10.1001/jama.2020.12839 en https://bit.ly/3eoXb5J

Wölfel R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., et al. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature, 581(7809), 465–469. Recuperado de: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., Chen, S. (2020). Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol, 19(5), 383- 84. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/S1474- 4422(20)30109-5

Zini, G., Bellesi, S., Ramundo, F., d'Onofrio, G. (2020). Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. Am J Hematol, 95(7), 870–872. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279346/ https://doi.org/10.1002/ajh.25824

Capítulo 85

COVID-19

Braulio López Báez / Alexis Venegas Godínez / César Emilio Reina Rodríguez / Inti Rolando Quiñones Milián / Josefa Companioni Tamayo / Ernesto Vicente Peña / Belkis Mercedes Vicente Sánchez / Teresa de las Mercedes Sosa Sánchez

Los coronavirus (familia **Coronaviridae**, género Coronavirus) constituyen un grupo de virus encapsulados, redondeados o pleomórficos, y contienen uno de los genomas más grandes entre los virus que incluyen ácido ribonucleico (ARN), con aproximadamente 30 000 nucleótidos.

El término coronavirus se debe al aspecto peculiar de su envoltura en forma de corona, cuando se observa por el microscopio electrónico, y está rodeada por glucoproteínas de membrana características, en forma de espícula, que constituyen receptores de superficie responsables de la unión con el receptor celular y de la fusión de las membranas vírica y celular.

Además de la proteína de la espícula S, en la envuelta de todos los coronavirus pueden distinguirse al menos dos proteínas más, denominadas M y E. En el interior del virión, la nucleocápside, con simetría helicoidal, está constituida por la proteína N para formar un complejo con una única molécula de ARN de polaridad positiva.

La familia **Coronaviridae** está constituida por cuatro géneros: alfa, beta, delta y gamma-coronavirus, con una amplia distribución en la naturaleza. Desde1960 se han descrito siete coronavirus humanos (los alfacoronavirus 229E y NL63, y los betacoronavirus HKU1, OC43, SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2) con capacidad de infectar y transmitirse entre personas.

Los cuatro primeros se caracterizan principalmente por presentar cuadros leves de infecciones respiratorias superiores y son endémicos en todo el mundo. Las dos cepas conocidas como SARS-CoV-1 (severe acute syndrome coronavirus) y MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus) son las causantes del síndrome respiratorio agudo grave y el síndrome respiratorio del Medio Oriente, respectivamente, que han provocado brotes epidémicos en China (2002-2003) y Medio Oriente (2012), con elevada mortalidad sobre todo en grupos de población más vulnerables como ancianos y personas inmunodeprimidas y con enfermedades graves.

Los coronavirus conocidos que afectan de manera exclusiva al ser humano suelen provocar cuadros respiratorios más o menos leves, la mayoría de ellos sin trascendencia clínica. Los coronavirus que afectan al ser humano por transmisión zoonótica, por lo general, causan problemas de salud epidémicos en brotes de mayor gravedad e impacto social. Tal fue el caso del SARS-CoV-1 (síndrome agudo de dificultad respiratoria) que se transmitió de la civeta al ser humano; o del MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio) que se transmitió del dromedario al ser humano.

El 31 de diciembre del 2019 se generó una alerta por una serie de casos de neumonía atípica en pacientes que habían estado expuestos posiblemente a una transmisión alimentaria desde animales exóticos, en un mercado de la ciudad Wuhan (provincia de Hubei), en China, sin etiología definida.

Se identificó después, mediante lavado bronquiolo-alveolar, un nuevo coronavirus, similar genéticamente al SARS de 2002 (SARS-CoV-1) y, por

ello, el Comité internacional de taxonomía de virus lo denominó como SARS CoV-2. Aún no está claro el origen, pero los estudios filogenéticos revisados hasta la fecha apuntan a que es muy probable que el virus provenga de murciélagos y, de ellos, haya pasado al ser humano, a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, quizás algún animal vivo del mercado de Wuhan.

La infección producida por el SARS-CoV-2 se denominó COVID-19. El 30 de enero del referido año se declaró una emergencia internacional con una evolución acelerada, como es de esperar en patógenos nuevos para el ser humano ante los cuales no hay inmunidad. El 11 de marzo del 2020 se declaró como pandemia, con una elevada transmisibilidad. A finales de marzo, el virus ya había originado una pandemia con más de medio millón de personas infectadas, siendo su mortalidad global del 5 %.

El espectro clínico de la infección por este coronavirus varía desde una infección asintomática hasta una enfermedad mortal o potencialmente mortal. Debido a que se trata de una enfermedad nueva, gran parte del curso clínico sigue siendo incierto, en particular, las posibles consecuencias para la salud a largo plazo, si las hubiera.

La emergencia de infección por coronavirus, cuyos agentes causales y principales eventos epidemiológicos en esta familia están representados por SARS-COV-1, MERS-COV y SARS-CoV-2, sugiere una duradera y permanente amenaza a la humanidad. No hay cálculos sobre la cifra final de contagios a la que se pueda llegar y existe la posibilidad de rebrotes, aunque con las medidas de confinamiento parece observarse un descenso de la pandemia.

La lucha contra las enfermedades virales emergentes necesita acciones rápidas y efectivas, entre ellas, se destaca la necesidad de detección temprana y la instauración de medidas inmediatas de prevención y control, para lo cual es imprescindible establecer y mantener una vigilancia epidemiológica global, si se considera el impacto económico-social de la pandemia.

En ausencia de vacunas y tratamientos eficaces, las únicas herramientas de salud pública disponibles para controlar las enfermedades transmisibles de persona a persona son el aislamiento y la cuarentena, el distanciamiento social y las medidas de contención comunitaria.

Hasta diciembre de 2020 se reportaron 186 países con casos de COVID-19 y 68 619 185 casos confirmados, un total de 1 570 155 fallecidos, para una letalidad del 2,28 %. En la región de las Américas, se reportaron 29 666 891 casos confirmados, el 43,23 % del total de casos reportados en el mundo, con 768 295 fallecidos, para una letalidad del 2,59 %. Cuba había acumulado 1 229 513 muestras realizadas, de las cuales, 9267 eran positivas, con el 64 % de casos asintomáticos.

La respuesta de la salud pública cubana a la pandemia ha sido multidimensional desde sus inicios, e incluye la creación de varios centros de aislamiento en todo el país, así como la designación de hospitales regionales para atender los casos positivos.

Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2

El análisis filogenético del genoma viral completo del SARS-CoV-2 (29 903 nucleótidos) reveló su estrecha relación (89,1 % de similitud) con el grupo de coronavirus asociados al síndrome respiratorio agudo severo (género Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus), previamente aislado de murciélagos en China, similar al MERS-CoV y al SARS-CoV.

La forma SARS-CoV-2 es redonda u ovalada y, a menudo, polimórfica. El nuevo coronavirus tiene un diámetro de 60 a 140 nm. La proteína espiga que se encuentra en la superficie del virus posee una estructura en forma de barra, utilizada para la tipificación.

La proteína de la nucleocápside que encapsula el genoma viral puede usarse como antígeno de diagnóstico. Hasta donde se sabe, el SARS-CoV-2 tiene su origen en determinadas especies de murciélagos y su reservorio animal se desconoce.

La corona del virus está formada por las glucoproteínas S (spikes), densamente glicosiladas,

que interactúan con el principal receptor del virus en la superficie celular, la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), a la cual se unen con alta afinidad para ingresar en las células huéspedes humanas de una manera similar al SARS-CoV-1.

El ARN del virus ingresa a las células del tracto respiratorio superior e inferior, y es traducido a proteínas virales. Estos receptores se encuentran en pulmón, riñón, corazón, tubo digestivo y, de forma significativa, en el endotelio vascular. Para potenciar el ingreso del virus a la célula, el complejo ACE2-proteína S debe ser modificado por la serina proteasa de membrana (TMPRSS2), paso que puede ser bloqueado por anticuerpos y fármacos. Debido a este factor, las células más sensibles a la infección expresan ambas proteínas, ACE2 y TMPRSS2.

En el proceso de ingreso del virus a la célula huésped se produce una reducción marcada de la actividad de la proteína ACE2 en la superficie celular. Se ha identificado una proteína de la familia de las inmunoglobulinas (CD147, EMMPRIN o basigina), presente en los eritrocitos, como otro receptor del SARS-CoV-2.

Los linfocitos T expresan tanto ACE2 como CD147, por tanto, el ingreso del virus por estas vías podría ser la causa de la linfopenia reconocida en la COVID-19, sumada a otras causas posibles como apoptosis en el contexto de una tormenta de citoquinas. En general, los virus poseen tres mecanismos patogénicos: lesión celular directa, lesión a través de la respuesta inmunitaria evocada y modificación de una vía fisiológica.

Aspectos esenciales de la infección

La infección por el SARS-CoV-2 tiene fundamentalmente cuatro aspectos que definen en conjunto su fisiopatología: toxicidad viral directa, daño de células endoteliales y tromboinflamación, desregulación de la respuesta inmunitaria y desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Toxicidad viral directa

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de la exposición directa e indirecta del tracto respiratorio. Dada la expresión de ACE2 en múltiples tipos de células epiteliales de la vía aérea, incluidas las células alveolares epiteliales tipo II en el parénquima pulmonar (diana principal causante de la infección pulmonar con alveolitis), el virus invade al inicio estas células que presentan dicho receptor.

Más adelante, en el curso de la enfermedad, la replicación viral puede ocurrir en el tracto respiratorio inferior, que se manifiesta en casos graves como neumonía y síndrome de dificultad (distress) respiratorio aguda (SDRA). Sin embargo, la expresión pulmonar de ACE2 es baja en comparación con otros órganos como el intestino, los testículos, el corazón y los riñones. Los estudios histopatológicos han informado de organotropismo del SARS-CoV-2 más allá del tracto respiratorio, incluido el tropismo a los tejidos renal, miocárdico, neurológico, faríngeo y gastrointestinal, que expresan el receptor ACE2.

Estos hallazgos sugieren que la lesión de múltiples órganos puede ocurrir al menos en parte debido al daño directo viral del tejido, no obstante, el mecanismo de diseminación extrapulmonar del SARS-CoV-2, ya sea hematógeno o no, sigue siendo difícil de dilucidar.

Daño de células endoteliales y tromboinflamación

La expresión de ACE2 se ha demostrado en el endotelio arterial y venoso de varios órganos. El daño de las células endoteliales, debido a la entrada mediada por ACE2 del SARS-CoV-2 y la inflamación posterior, y la generación de un entorno protrombótico son otros mecanismos fisiopatológicos propuestos.

La lesión endotelial (endotelitis) mediada por infección, que se caracteriza por niveles elevados de factor Von Willebrand, y marcada por la presencia de neutrófilos y macrófagos activados que se encuentran en múltiples lechos vasculares (incluidos los pulmones, los riñones, el corazón, el intestino delgado y el hígado) pueden desencadenar la producción excesiva de trombina, inhibir la fibrinólisis, activar las vías del complemento e iniciar la tromboinflamación. Finalmente, conducen al depósito de microtrombos y la disfunción microvascular.

La activación de macrófagos en este contexto puede facilitar una variedad de efectos proinflamatorios, como la liberación de citocinas, la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés) y la formación de fibrina y microtrombos. Las NETs dañan aún más el endotelio y activan tanto las vías de coagulación extrínsecas como las vías de coagulación intrínsecas.

Desrregulación de la respuesta inmunitaria

La respuesta inmunitaria desregulada se asocia al síndrome de liberación de citoquinas, debido a la hiperactivación de la inmunidad innata en el curso de la linfodepleción de células T que caracterizan las presentaciones de la COVID-19 grave. La elevación de los marcadores inflamatorios séricos, como la proteína C reactiva, la ferritina, la velocidad de sedimentación globular, el dímero D, el fibrinógeno y la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) es predictiva de la enfermedad crítica y la mortalidad posterior.

Los niveles más altos de la citocina IL-6 en el suero también se han relacionado con un peor pronóstico y se correlacionan con los niveles elevados de fibrinógeno en los pacientes.

Desrregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) permite la regulación homeostática, está diseñado para oponerse a la pérdida de volumen efectivo circulante y a la caída de la presión arterial que esto genera. La desregulación del sistema se asocia a hipertensión, daño oxidativo, disfunción endotelial, remodelado cardiovascular e inflamación.

La ACE2 muestra una considerable homología con ACE (siglas en inglés de enzima convertidora de angiotensina, con un 40 % de identidad y un 61 % de similitud). Sobre esta base, recibió su nombre en el año 2000. A diferencia de la ACE, la ACE2 no convierte la angiotensina I en angiotensina II (Ang II), ni los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (ECA) bloquean su actividad.

La ACE2 constituye un potente contra-regulador de la vía SRAA. Si bien la fisiopatología del SARS-CoV-2 puede no limitarse exclusivamente a las vías relacionadas con ACE2, estos hallazgos tienen en cierta medida implicaciones en cuanto a las manifestaciones clínicas específicas de órganos afectados por la COVID-19.

La AngII puede ser producida de forma independiente a la ACE1, por enzimas como quimasa (mastocitos, endotelio y otros) y catepsina G (neutrófilos). La hipoxemia potencia la producción de AngII, a través de la acumulación de lactato y la activación de la quimasa. Más allá del efecto homeostático sobre el medio interno y la presión arterial que tiene la AngII, y de los referidos efectos deletéreos que genera su elevación crónica sobre la función cardiovascular, cada vez más se menciona el papel de la AngII circulante y parácrina sobre la respuesta inmunitaria y la inflamación.

La angiotensina II ejerce acciones proinflamatorias actuando sobre el receptor AT1R, promoviendo la producción de sustancias reactivas al oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y la activación del factor NF-κB, la expresión endotelial de moléculas de adhesión, la presentación de antígenos, y la activación y migración de linfocitos T. Los mediadores inflamatorios y la AngII alteran la fisiología endotelial promoviendo el cambio fenotípico hacia la actividad proinflamatoria, procoagulante y de aumento de la permeabilidad vascular, en detrimento de sus funciones de barrera anticoagulante y vasodilatadora.

Estos aspectos se sincronizan de la siguiente forma: el virus entra en el alveolo, infecta los macrófagos, los neumocitos tipo 2 y el endotelio, y se genera un "efecto llamada", con la liberación de citoquinas de las células inflamatorias que están en el torrente circulatorio. Llegan los monocitos activados, neutrófilos, a actuar como defensa contra el virus en el alveolo pulmonar y liberan grandes cantidades de enzimas que dañan todavía mucho más las células del epitelio alveolar.

Al estar dañado, el endotelio permite más fácilmente el paso y el líquido intravascular pasa al alveolo y se produce un edema, mecanismo de la dificultad respiratoria. El alveolo se llena de líquido

y las células inflamatorias que dañan el pulmón, por tanto, necesita asistencia respiratoria.

Además, con el daño endotelial, las plaquetas se activan y el sistema de la coagulación también, lo que da lugar a la producción de microtrombos. Así pues, existen dos componentes esenciales: la tormenta de citoquinas y el síndrome de dificultad respiratoria y, por otro lado, la activación de la coagulación y la microtrombosis.

Epidemiología

Entre los tipos de transmisión del SARS-CoV-2 se citan los siguientes:

- Contacto directo: modo principal de transmisión del virus, a través de gotas respiratorias emitidas cuando los pacientes tosen, estornudan y hablan; las personas susceptibles pueden infectarse después de la inhalación de esas gotas.
- Contacto indirecto con una persona infectada: transmisión respiratoria indirecta o por aerosol del virus, sobre todo en un área cerrada.
- Contacto indirecto con objetos contaminados y fómites: las gotas que contienen el virus se depositan en la superficie de los objetos; si se tocan, el virus puede pasar a las mucosas de la cavidad oral, nasal y ocular de la persona y provocar la infección.
- Otros tipos de transmisión: el nuevo coronavirus vivo se ha detectado en heces de pacientes confirmados, lo que sugiere la posibilidad de transmisión fecal-oral, algo no confirmado, al igual que la vía transplacentaria ni la lactancia materna.

Mecanismo de transmisión animal-humano

Se desconoce el modo en el que pudo transmitirse el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados y sus secreciones.

En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus, se ha observado tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas. Ello produce principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales, lo que podría indicar que la transmisión del animal a los humanos pudiera ser a través de secreciones respiratorias y material procedente del aparato digestivo.

El periodo de incubación del SARS-CoV-2 abarca de 1 a 14 días y, en general, se considera un promedio de 5 a 6 días. Durante el periodo asintomático, algunas personas infectadas pueden contagiar el virus desde antes de la aparición de los síntomas (transmisión asintomática). Este aspecto favorece un mayor control de la enfermedad hasta 14 días después de la desaparición de los síntomas.

Los pacientes sintomáticos graves tienen mayor probabilidad de transmitir el virus (mayor carga viral), incluso, los asintomáticos se han establecido como una causa fundamental de contagio por falta de aislamiento y por ser la mayoría de los casos registrados.

La enfermedad de la COVID-19

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria infecciosa alta y baja causada por el coronavirus SARS-CoV-2, tiene una duración de dos a cuatro semanas. Resulta muy contagiosa para todas las edades y ambos sexos. Se transmite por vía respiratoria, principalmente, y registra una mortalidad del 1 al 3 %, con una alta letalidad en unidades de cuidados intensivos (UCI). De manera predominante, afecta a pacientes geriátricos, personas con comorbilidad para la disfunción endotelial y del sexo masculino.

El cuadro clínico puede ser asintomático y con síntomas sistémicos, entre los cuales se destacan la fiebre, la astenia, la tos, la disnea, las diarreas, la disfagia, la cefalea, la anosmia y la ageusia. Estos síntomas producen desde cuadros leves (80 %) hasta formas graves (14 al 20 %) y críticos (5 %), con múltiples complicaciones.

La mayoría de los enfermos se recupera, algunos presentan secuelas que poseen protocolos de tratamiento muy diversos, ninguno curativo. En la actualidad, las vacunas abren una esperanza para el control y la prevención de la COVID-19.

La superposición de los procesos fisiopatológicos referidos antes se traduce fenotípicamente en una evolución durante las tres etapas de la enfermedad (tabla 85.1).

Tabla 85.1. Relación de los estadios y los factores fisiopatológicos de la COVID-19

Estadios	Factores fisiopatológicos
Estadio I (fase temprana)	Es el resultado de la replicación viral que condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmunitaria innata, y se caracteriza por la estabilidad clínica con síntomas leves (por ejemplo, tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia) asociados con linfopenia y elevación de dímeros D y LDH
Estadio II (fase pulmonar)	Ocurre la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa que resulta en una reducción de la viremia, pero inicia una cascada inflamatoria capaz de causar daño tisular, y se caracteriza por un empeoramiento de la afección respiratoria (con disnea) que puede condicionar la insuficiencia respiratoria aguda asociada con el empeoramiento de la linfopenia y la elevación moderada de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) y las transaminasas
Estadio III (fase hiperinflamatoria)	Caracterizado por insuficiencia multiorgánica fulminante, con el empeoramiento frecuente del compromiso pulmonar, resultado de una respuesta inmunitaria no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citoquinas, el cual recuerda a la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria

Es necesario identificar y aislar de manera precoz a las personas diagnosticadas y sus contactos. En el escenario de una pandemia, se debe sospechar la presencia de la COVID-19 en pacientes con infección respiratoria aguda grave (IRAG), neumonía bilateral con linfopenia, síndromes febriles sin causa, síntomas no respiratorios de COVID, personas con hipoxemia silente y casos de síndrome hemofagocítico.

Definición de casos

La definición de casos de COVID-19 ha evolucionado en el tiempo y es dinámica, las manifestaciones resultan muy diversas y el diagnóstico es complicado, por lo cual, queda claro que enfrentar esta patología ha sido un reto para todo el personal de salud.

Contacto cercano. Se refiere a personas que tienen contacto con un paciente confirmado yo sospechoso de infección por la COVID-19, incluidas las siguientes situaciones:

- Viven, estudian, trabajan y tienen otras formas de contacto cercano con un paciente.
- Personal médico, miembros de la familia u otras personas que hayan tenido un contacto cercano con un paciente sin tomar medidas de protección efectivas durante el diagnóstico, el tratamiento, la atención de enfermería y las visitas.
- Otros pacientes y sus acompañantes que comparten la misma sala con un paciente infectado.
- Aquellos que compartieron el mismo transporte y elevador con el paciente.
- Quienes son considerados contactos cercanos, a partir de investigaciones sobre el terreno.

Caso sospechoso. Es el paciente que clasifica en uno de estos grupos de criterios:

- Paciente que presenta manifestaciones clínicas respiratorias con:
  - Historia de ser un viajero o haber estado en contacto con personas procedentes del área de trasmisión de la enfermedad y de alguno

de los países definidos por las autoridades del Ministerio de Salud Pública (Minsap) en los últimos 14 días.
    - Historia de ser contacto de un caso confirmado en los últimos 14 días.
- Fallecido por una infección respiratoria aguda (IRA) grave, sin causa aparente, y que cumpla, además, al menos una de las siguientes condiciones:
    - Contacto con personas que hayan padecido la enfermedad.
    - Antecedentes de haber viajado en los últimos 14 días a alguno de los países que han reportado casos confirmados.
- Se clasifican, además, los casos sospechosos en dos grupos que se han estratificado de la siguiente manera:
    - Paciente de bajo riesgo: menor de 50 años de edad, sin comorbilidades.
    - Paciente de alto riesgo: con 50 años o más, con o sin comorbilidades, y paciente de menos de 50 años de edad, con comorbilidades.

Caso confirmado. Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso, independientemente de los signos y síntomas clínicos, y que cuente con un diagnóstico confirmatorio virológico de la COVID-19 por el Laboratorio de biología molecular.

Caso confirmado con requerimientos de ingreso en cuidados intensivos. Es el caso confirmado grave que cumple con los criterios de ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Manifestaciones clínicas y extrapulmonares

El espectro clínico de la infección por coronavirus, y específicamente el SARS-CoV-2, varía desde la infección asintomática y los síntomas respiratorios leves hasta una enfermedad respiratoria aguda severa y la muerte.

La mayoría de los pacientes sintomáticos presentan fiebre (83-99 %), tos (59-82 %), cansancio (44-70 %), anorexia (40-84 %), disnea (31-40 %) y mialgias (11-35 %). También se han descrito otros síntomas inespecíficos menos frecuentes, como dolor de garganta, congestión nasal, cefaleas y manifestaciones gastrointestinales. Asimismo, se refieren anosmia y ageusia antes del inicio de los síntomas respiratorios.

Las personas mayores y frágiles, con demencia y comorbilidades de riesgo, presentan a menudo signos atípicos, tales como agitación, confusión aguda, decaimiento, pérdida de la movilidad y diarreas. Estos deben alertar al facultativo sobre la posibilidad de una infección por la COVID-19. La fiebre puede estar ausente en este grupo.

En los casos severos, la enfermedad puede progresar de forma rápida, causando el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el shock séptico, la acidosis metabólica irreversible y los trastornos de la coagulación. La mayoría de las personas se recupera de su enfermedad, algunos presentan una evolución tórpida hasta la muerte. Las complicaciones aparecen habitualmente a partir de la segunda semana de la enfermedad y es el síndrome de dificultad respiratoria aguda la más frecuente.

Las manifestaciones extrapulmonares se refieren a continuación.

Enfermedad cardiovascular

El SARS-CoV-2 puede causar secuelas cardiovasculares directas e indirectas. Los síndromes coronarios agudos (SCA), con elevación de los biomarcadores cardiacos, se producen en el 20-30 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19, tienen tasas más altas (55 %) entre aquellos con una enfermedad cardiovascular preexistente.

Se ha referido la miocardiopatía biventricular en el 7-33 % de los pacientes críticos, así como la manifestación de insuficiencia ventricular derecha aislada con y sin embolia pulmonar confirmada. Las arritmias cardiacas, incluidas la fibrilación auricular de inicio reciente, el bloqueo cardiaco y las arritmias ventriculares y el shock cardiogénico, así como las complicaciones trombóticas, también son frecuentes y ocurren en el 17 % de los pacientes hospitalizados.

La miocarditis es una presunta etiología de la disfunción cardiaca y su desarrollo puede estar relacionado con la carga viral.

Afectación renal

La lesión renal aguda es una complicación frecuente de la COVID-19 y está asociada con la mortalidad. La hematuria ocurre en casi la mitad de los pacientes y se ha informado de proteinuria en hasta el 87 % de los enfermos críticos. La hipercalemia y la acidosis son anormalidades electrolíticas comunes asociadas con la alta renovación celular observada en pacientes, incluso en aquellos sin una afectación renal aguda.

Afectación neurológica

El SARS-CoV-2 puede afectar el sistema nervioso central y periférico. Causa principalmente manifestaciones leves y transitorias, aunque pueden ocurrir complicaciones neurológicas importantes en casos graves.

Los síntomas más frecuentes son los trastornos del gusto, el olfato, las cefaleas, las mialgias y los mareos. En las formas graves se reportan meningitis, encefalitis, ictus y encefalopatías (síndrome de encefalopatía posterior reversible y encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica). Las manifestaciones neurológicas se clasifican en tres categorías:

- Manifestaciones del sistema nervioso central: mareos, dolor de cabeza, alteración del conocimiento, enfermedad cerebrovascular aguda, mielitis transversa aguda, ataxia y convulsiones.
- Manifestaciones del sistema nervioso periférico: hiposmia y anosmia, hipogeusia y ageusia, de la visión y neuralgias, el síndrome de Guillain-Barré también se ha reconocido en algunos pacientes.
- Manifestaciones de lesiones musculoesqueléticas: mialgias y fatiga. También se ha descrito rabdomiólisis y aumento de la creatincinasa como complicaciones tardías de la COVID-19.

Los pacientes tienen un alto riesgo de padecer los síndromes confusionales agudo y crónico, que a veces puede ser un síntoma de presentación de la enfermedad sin manifestaciones respiratorias. Los síntomas de ansiedad y depresión son reacciones comunes ante el diagnóstico de la COVID-19.

Las presentaciones más graves se manifiestan con accidente cerebrovascular agudo y alteración de la conciencia, asociado o no a encefalitis y meningitis, así como encefalopatías (síndrome de encefalopatía posterior reversible y encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica).

La disfunción del olfato y el gusto se ha comprobado ampliamente, algo más frecuentes entre los pacientes con la forma leve de la enfermedad. Se ha presentado, además, el síndrome de fatiga crónica pos-COVID.

Afectación cutánea

Casi todos los pacientes con manifestaciones cutáneas asociadas a la COVID-19 podrían clasificarse en cinco patrones clínicos principales:

- Tipo exantemático (47 %): en su mayoría con manifestaciones maculo-papulares, localizadas sobre todo en el tronco, asintomáticas o levemente pruriginosas. Algunas han sido descritas como similares a la pitiriasis rosada. La pitiriasis púrpura también puede estar presente, ya sea puntiforme o en áreas más grandes. En algunos casos, puede ser del tipo semejante al observado en la fiebre del dengue. Suelen presentarse junto con los síntomas respiratorios. Duran aproximadamente 10-14 días y se resuelven de forma espontánea
- Lesiones urticariformes (19 %): con habones asociados o no a un angioedema, predominan en el tronco o se encuentran dispersas, también pueden afectar las palmas. Son lesiones muy pruriginosas. Suelen presentarse junto con los síntomas respiratorios y durar aproximadamente una semana.
- Pseudoperniosis (19 %): lesiones acrocutáneas (pernio o tipo sabañones) con máculas eritematosas, vesículas y pústulas, localizadas en pies, manos y orejas; en ocasiones, causan dolor (32 %) y picazón (30 %). Se presentan, por lo general, en fases tardías de la enfermedad y se relacionan con el buen pronóstico.

- Lesiones vesiculares (9 %): por lo general, se forman pequeñas vesículas monomorfas o similares a la varicela. Las lesionas se localizan en el tronco y las extremidades, pueden tener contenido hemorrágico y hacerse más grandes y difusas. Suelen presentarse antes de los demás síntomas y en fases tempranas de la enfermedad.
- Lesiones livedoides (6 %): con máculas eritematosas retiformes (aspecto de red) y lesiones necróticas. Se localizan preferentemente en miembros y de manera unilateral. En su mayoría, están descritas en adultos mayores. Si son persistentes y necróticas, se relacionan a un mal pronóstico y a la mortalidad en el 10 % de los casos.

Esta descripción de las manifestaciones cutáneas asociadas con la COVID-19 puede ayudar a los médicos a acercarse a los pacientes con la enfermedad y reconocer los casos paucisintomáticos. La utilidad de estos patrones para el diagnóstico debe confirmarse en el uso clínico.

Manifestaciones gastrointestinales y afectación hepática

La infección del tracto gastrointestinal por el SARS-CoV-2 se plantea que está mediada por los receptores de células ACE2. Estos receptores se expresan altamente en el intestino delgado, sobre todo proximal y los enterocitos distales. La afinidad de unión de los receptores ACE2 determina la infectividad del virus.

Como la enzima ACE2 modula la inflamación intestinal, el SARS-CoV-2 puede causar la interrupción de la función de esta y provocar diarrea. Los pacientes con diarrea también presentan una mayor prevalencia de ARN viral detectable en las heces. Según sospechas, ello puede tener importancia a la hora de transmitir la infección.

Es importante destacar que las manifestaciones gastrointestinales pueden ser los únicos síntomas iniciales en algunos pacientes con la COVID-19, que empiezan de forma atípica. La anorexia es el síntoma gastrointestinal más común (26,8 %), seguido de diarrea (12,5 %), náuseas y vómitos (10,2 %), además de dolor y molestias abdominales (9,2 %).

Las aminotransferasas son típicamente elevadas, pero permanecen menos de cinco veces en el límite superior de lo normal. La bilirrubina elevada al ingreso hospitalario también se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad.

Manifestaciones hematológicas

Algunos autores definen en sus publicaciones a la COVID-19 como una enfermedad hematológica específica, por los hallazgos de alteraciones hematológicas específicas en las células sanguíneas y por su repercusión en los mecanismos de hemostasia/trombosis.

La anemia hemolítica está relacionada con la interacción entre el virus y las moléculas de hemoglobina en el glóbulo rojo, a través de los receptores ACE2, el CD147 y el CD26, lo que le permite al virus atacar al grupo hem en la cadena beta de hemoglobina. Por otra parte, el virus puede crear un estado que simule la acción de la hepcidina, con el aumento de la ferritina circulante y tisular; así se crea una situación de falsa ferropenia, lo que caracteriza a la anemia de la inflamación.

Reportada en el 67-90 % de los pacientes graves, la linfopenia es un hallazgo fundamental de laboratorio. Varias razones intentan explicar el descenso de los linfocitos en sangre, a saber: los linfocitos expresan receptores de AC2 sobre su superficie, por lo que pueden ser infectados directamente por el virus, a ello se suma la ocurrencia de apoptosis de linfocitos, algo secundario a la acción de las interleucinas 6, 2, 7 y FNT.

La linfopenia moderada (conteo absoluto de linfocitos entre 0,5-1,0 por 109/L) y severa (<0,5 por 109/L) se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda, peor evolución y mayor probabilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. La leucocitosis (especialmente la neutrofilia), que se observa con menos frecuencia, también constituye un marcador de pronóstico negativo.

Aunque a menudo es leve (5-36 % de los ingresos), la trombocitopenia se asocia con peores resultados del paciente y obedece a diferentes causas que suelen potenciarse, por ejemplo, existe una trombocitopenia de origen medular por depresión de la megacariopoyesis, por disfunción de la médula ósea y por la acción de las citoquinas inflamatorias.

Ocurre la destrucción de las plaquetas con acortamiento de su sobrevida por los anticuerpos y el daño pulmonar provoca también un consumo de plaquetas, al quedar estas atrapadas en los microtrombos y por la disminución de la fragmentación del megacariocito. Las complicaciones tromboembólicas (hasta en el 30 % de los pacientes) están marcadas por niveles elevados de dímero D y fibrinógeno, con anormalidades menores en el tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y recuentos de plaquetas en la etapa inicial de la infección.

Manifestaciones endocrinológicas

Los pacientes hospitalizados con la COVID-19 han exhibido una variedad de anormalidades en el metabolismo de la glucosa, incluyendo hiperglucemia empeorada, cetosis euglucémica y cetoacidosis diabética clásica. Los pacientes con diabetes mellitus y obesidad corren el riesgo de desarrollar una forma más grave de la enfermedad.

Hipoxemia silente

Algunos pacientes, en particular adultos mayores, pueden presentar hipoxemia y fallo respiratorio en ausencia de disnea. Esta manifestación puede elevar el índice de sospecha de la enfermedad. Las principales formas clínicas reconocidas por la Organización Mundial de la Salud son las siguientes:

- Enfermedad no complicada (o mínimamente sintomática): se presentan síntomas y signos locales en vías respiratorias altas, no específicos, como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea, malestar general. No hay signos de deshidratación, disnea ni sepsis. Los pacientes ancianos e inmunodeprimidos pueden presentar signos atípicos. Son posibles manifestaciones digestivas como náuseas, vómitos y diarreas. En esencia, se trata de un cuadro prácticamente indistinguible de otras afecciones virales respiratorias.
- Infección no complicada de las vías respiratorias bajas (neumonía ligera): además de los síntomas anteriores, los pacientes pueden presentar fiebre, tos (que puede ser productiva), polipnea con estertores húmedos (crepitantes) y presentarse como una neumonía atípica, pero sin signos de gravedad y con una saturacion de oxígeno (SpO_2) con aire ambiental >90 %. No existen signos de insuficiencia respiratoria ni de gravedad. La infección se confirma con una radiografía de tórax. Hay que tener en cuenta la escala CURB-65 para determinar la hospitalización.
- Neumonía grave: presencia de tos productiva, fiebre, aleteo nasal, taquipnea (frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min), limitación de la expansibilidad torácica, estertores húmedos (crepitantes). También se presenta como una neumonía atípica, pero con signos de gravedad. Puede existir tiraje intercostal y supraesternal, cianosis central, con SpO_2 con aire ambiental <90 % y dolor pleurítico. Esta neumonía puede producir y asociarse a un síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda: se recomienda emplear la definición de Berlín:
  - Tiempo: insuficiencia respiratoria que ocurre en la primera semana, asociada a una causa conocida.
  - Estudios de imágenes del tórax: opacidades bilaterales en la radiografía, tomografía y ultrasonido, no completamente explicadas por derrame, colapso y nódulos.
  - Origen: insuficiencia respiratoria no del todo explicada por insuficiencia cardiaca y sobrecarga de volumen (se necesitan criterios objetivos, como ecocardiograma, para excluir un edema hidrostático si no existe un factor de riesgo presente).

  - Oxigenación: inicio agudo de hipoxemia definida como PaO_2/FiO_2 <300 mmHg con al menos una PEEP de 5 cm H_2O.
- Sepsis: se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta no regulada del hospedero ante una infección sospechada o comprobada. Los signos de disfunción orgánica incluyen la alteración del estado mental, dificultad para respirar, caída de la saturación de oxígeno, disminución del gasto urinario, taquicardia y pulso débil, gradiente térmico, hipotensión arterial y evidencias en los exámenes de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, aumento del lactato sérico y hiperbilirrubinemia.
- Síndrome de choque séptico: se define cuando están presentes los tres elementos siguientes:
  - Sepsis (como se definió antes).
  - Hipotensión arterial que no responde a líquidos, más requerimientos de vasopresores para mantener una presión arterial media ≥65 mmHg, en ausencia de hipovolemia.
  - Lactato sérico >2 mmol/L.

Aunque la mayoría de las personas con la COVID-19 solo padecen una enfermedad leve (40 %) y moderada (40 %), aproximadamente un 15 % presenta la enfermedad grave, que requiere oxigenoterapia, y un 5 %, la enfermedad crítica, con complicaciones tales como insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, septicemia y choque séptico, tromboembolias e insuficiencia multiorgánica, en particular lesiones renales y cardiacas agudas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la COVID-19 se basa en resultados de exámenes clínicos, radiológicos, microbiológicos, como confirmatorios, y epidemiológicos. Estos últimos posibilitan establecer la cadena epidemiológica, con los controles de focos, eventos en la comunidad y centros de estudios, de trabajos y militares, prisiones, asilos de ancianos y los propios centros de salud. En ello, resulta clave la intersectorialidad, el pesquisaje, el autopesquizaje y la responsabilidad.

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios se deben realizar al ingreso del paciente y cada 72 h. El intervalo de estos puede variar, de acuerdo a la evolución clínica del paciente. Pueden observarse alteraciones en el hemograma (tabla 85.2).

Tabla 85.2. Alteraciones en el hemograma

Parámetros	Resultados	Comentarios
Hemoglobina	Normal o disminuida	Se invocan mecanismos de hemólisis, la anemia de la inflamación y por efecto supresor director de las citoquinas sobre la médula ósea
Leucocitos	Neutrofilia Leucopenia Linfopenia Eosinopenia	En los leucocitos ocurren alteraciones cuantitativas y morfológicas
Plaquetas	Normales, disminuidas o aumentadas	La trombocitopenia puede ser de origen inmune, de origen medular y secundaria al daño pulmonar La trombocitosis suele ser reactiva

A continuación, se comentan los resultados de varios exámenes:

- Hemograma con diferencial: se ha reportado casos con leucopenia o leucocitosis y linfopenia, aunque en casos de infección bacteriana puede existir leucocitosis con desviación izquierda, así como anemia. La linfopenia (<0,4 x 10^9/L) y la neutrofilia (>7 x 10^9/L) se asocian de una manera importante al desarrollo de neumonía grave.
- Velocidad de sedimentación globular: puede estar acelerada.
- Conteo de plaquetas: trombocitopenia asociada a la severidad de la COVID-19.
- Lámina periférica: linfocitos reactivos con características plasmacitoides, neutrófilos hipergranulares, hiposegmentados e hipercondensación nuclear, mielocitos pequeños, promielocitos displásticos, células de aspecto inmaduro que semejan blastos, plaquetas gigantes vacuoladas. Se ha descrito un cuadro leucoeritroblástico, pero no es lo más frecuente como hallazgo. A pesar de producirse un cuadro similar a la coagulación intravascular diseminada (CID) no suelen encontrarse esquistocitos en la sangre periférica.
- Hemocultivos con antibiograma: se recomienda realizar hemocultivos seriados en la primera hora antes de iniciar tratamiento con antibióticos, si se confirma o sospecha la infección bacteriana.
- Esputos bacteriológicos: tinción de Gram directo y cultivo de secreciones respiratorias para identificar el agente etiológico, en caso de sobreinfección bacteriana. Se realiza el estudio del líquido pleural en caso de una pleuresía con derrame.
- Enzimas hepáticas (ALT y AST): pueden estar elevadas en el curso de la enfermedad, que presenta síntomas respiratorios con afectación del parénquima pulmonar junto con elevación discreta de la bilirrubina. No suelen sobrepasar las 200 U/L.
- Glucemia: algunos pacientes padecen la COVID-19 con hiperglucemia transitoria y los diabéticos tienen más riesgos de sufrir una forma severa de la enfermedad
- Perfil renal: el daño renal es común en pacientes de la COVID-19 y puede ser una de las principales causas de gravedad de la enfermedad, por consiguiente, el monitoreo de la función renal es muy importante. Aproximadamente, el 63 % de los enfermos presenta proteinuria en fases muy iniciales. El 19-27 % de los pacientes tiene un nivel elevado de creatinina plasmática y nitrógeno ureico, respectivamente.
- Coagulograma: puede haber trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado y elevación del dímero D. El coagulograma deberá ser realizado en las primeras 24 h y luego, a diario, según la evolución clínica.
- Albúmina sérica: puede estar disminuida.
- Dímero D: el 81 % de los pacientes con niveles de dímero D >1 mg/L presentan un cuadro grave de neumonía con mal pronóstico en el momento del ingreso. También se asocia a la aparición de complicaciones trombóticas.
- Proteína C reactiva: mayores niveles (>150 mg/L) se relacionan con el desarrollo de una neumonía severa.
- Lactato deshidrogenasa (LDH): el 100 % de los pacientes con neumonía grave presentan niveles por encima de 720 U/L.
- Ferritina: niveles elevados (>2000 ng/mL) se relacionaron con el desarrollo de síndrome hemofagocítico.
- Procalcitonina (PCT): es un marcador de utilidad para vigilar la aparición de sobreinfección bacteriana. Niveles superiores a 0,5 µg/L corresponden a un riesgo cinco veces mayor de infección severa.
- Troponina T (TnT): durante la hospitalización, los pacientes con niveles elevados de TnT tienen más frecuencia de arritmias malignas que quienes presentaban niveles normales.
- Interleucina 6: niveles elevados (>80 pg/mL) se asocian al desarrollo del sindrome hemofagocítico (SHF) y al fallo respiratorio severo.

- Péptidos natriuréticos (BNP, NT-prBNP): la elevación de péptidos natriuréticos representa un factor de riesgo de muerte independiente en pacientes con COVID-19.

Gasometría arterial. Los pacientes infectados con COVID-19 pueden desarrollar de manera súbita insuficiencia respiratoria aguda, por lo que es importante considerar las alteraciones en la gasometría arterial para realizar un correcto diagnóstico y un tratamiento corrector.

El score SOFA (siglas de sequential organ failure assesment) es utilizado frecuentemente en las unidades de cuidados críticos y se calcula sobre la base de parámetros analíticos y clínicos. Los principales cambios apreciables en la gasometría arterial son PaO_2 disminuida (≤60 mmHg), aumento de la $PaCO_2$ y acidosis respiratoria, que puede presentarse junto a la acidosis metabólica por el aumento de ácido láctico en sangre.

La evaluación del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se puede realizar a través de la relación pO_2/FIO_2 o $SatO_2/FIO_2$, como se muestra en la tabla 85.3.

Tabla 85.3. Evaluación del síndrome de dificultad respiratoria aguda

SDRA según gravedad	pO_2/FIO_2	$SatO_2/FIO_2$
SDRA leve	200-300	236-315
SDRA moderado	100-199	<236*
SDRA severo	<100	<236*

*SatO2/FIO2<236 (SDRA de moderado a severo)

Radiografía simple de tórax. Se presenta clásicamente como infiltrados pulmonares bilaterales subpleurales en el 75 % de los casos, sin embargo, una cuarta parte de los enfermos tienen solo compromiso unilateral. La radiografía puede evidenciar signos de consolidación, presencia de derrames pleurales y cavitación.

Tomografía axial computarizada. Se observan consolidaciones o áreas de vidrio esmerilado bilateral, también con predominio subpleural y engrosamiento pleural asociado, esto último principalmente en adultos mayores. Los cambios en la tomografía pueden preceder la positividad del test rápido-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y también puede ser predictor de severidad, sobre todo alrededor del décimo día del inicio de la sintomatología.

La necesidad de realizar una tomografía implica un alto riesgo de transmisión nosocomial del virus, por tanto, se debe considerar solo si es realmente necesario y si no hay algún otro estudio que pueda sustituirla. Debe ser reservada para casos de lenta resolución, sospecha de neoplasia asociada y existencia de complicaciones

Ultrasonido torácico. Ha mostrado una sensibilidad similar a la de la tomografía axial computarizada, para detectar el engrosamiento pleural, descartar el derrame pleural, así como las consolidaciones subpleurales. Uno de los beneficios de esta prueba consiste en disminuir la exposición del personal hospitalario a las radiaciones ionizantes por otros estudios, pues existe la posibilidad de realizar el ultrasonido al pie del paciente y darle un seguimiento diario.

Estudios microbiológicos

Existen diferentes tipos de test de diagnóstico de COVID-19, en función de objetivos específicos. Se distinguen algunos que informan si existe infección en el momento de realizar la prueba (infección activa) y aquellos que informan la respuesta inmunitaria frente al virus. En función del objetivo deseado se utilizará un tipo de test u otro, con unas especificaciones propias.

Prueba PCR. Permite detectar la presencia del virus SARS-CoV-2, es decir, una infección activa. La muestra se procesa en el laboratorio y puede tardar varias horas. Un resultado positivo significa que el virus está presente y probablemente existe una infección en curso, aunque el paciente no presente

síntomas. Sin embargo, no es capaz de detectar si ya se ha superado la enfermedad.

Por lo general, la muestra se toma a través de exudado nasofaríngeo, pero enalgunos casos se puede hacer con muestras de saliva. La carga viral en saliva es menor que en las secreciones nasofaríngeas, por tanto, en caso de una baja carga viral (bajo número de virus en la muestra) la sensibilidad del test es menor.

El resultado negativo de una prueba PCR significa que no se detecta la presencia del virus SARS-CoV-2 en la muestra. Es decir, se conoce, con una alta probabilidad, que no hay una infección en curso.

***Test* de antígeno.** Sirve para detectar una infección activa, puesto que identifica la presencia de proteínas del virus. La muestra se procesa en el mismo lugar de su recogida y puede tardar pocos minutos. Un resultado positivo significa que el virus está presente y probablemente existe una infección en curso. Esta prueba se debe realizar durante los primeros siete días desde la infección, cuando la carga viral está en su punto más álgido. Además, al igual que las pruebas PCR, no es capaz de detectar si ya se ha superado la enfermedad.

***Test* de antígeno para autodiagnóstico.** Además de los tests de uso profesional, existen también algunos de autodiagnóstico de antígenos, destinados por el fabricante al público general. Son de venta exclusiva en farmacias. Las pruebas de autodiagnóstico pueden complementar otros métodos diagnósticos en el control de la pandemia de la COVID-19, al permitir detectar más casos y, por tanto, ofrecer más oportunidades de controlar la transmisión.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que las pruebas de autodiagnóstico no serán consideradas para el diagnóstico de confirmación de infección activa ni en personas con síntomas, ni en pacientes asintomáticos. Los resultados positivos en estas pruebas se consideran casos sospechosos que deben confirmarse en un centro sanitario mediante una prueba de diagnóstico de infección activa (PDIA).

***Test* de anticuerpos.** Las pruebas serológicas o de anticuerpos detectan diferentes tipos de anticuerpos específicos frente al virus. Es decir, no detectan la presencia del virus, sino la respuesta inmunológica del individuo. Estas pruebas detectan dos tipos de anticuerpos: IgM e IgG.

Las IgM son inmunoglobulinas (anticuerpos) que aparecen en la fase temprana de la infección y desaparecen a las pocas semanas; mientras las IgG aparecen en la fase tardía de la infección y permanecen en el individuo un largo tiempo, a veces años. El efecto protector de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 a lo largo del tiempo sigue siendo investigado por la comunidad científica internacional, por lo que la detección de estos no indica el logro de una inmunidad protectora.

El test de anticuerpos pruebas no detecta la presencia del virus, sino la respuesta inmunológica del individuo. Es decir, identifica diferentes tipos de anticuerpos específicos frente al virus e informa la ocurrencia de la infección por el virus, aunque no se hayan presentado síntomas.

Para realizar estas pruebas se utilizan casi siempre muestras de sangre. Las pruebas rápidas requieren una pequeña punción con una lanceta, mientras que las de laboratorio se obtienen por extracción.

Un resultado positivo para anticuerpos IgM significa que la persona ha estado expuesta al virus SARS-CoV-2 recientemente y la infección puede o no estar aún en curso. Durante los primeros días, la infección es indetectable, por lo que un resultado negativo del test no excluye la posibilidad de estar infectado. La presencia de IgM puede coexistir con una infección en curso y sigue siendo detectable una vez superada la infección durante días.

Un resultado positivo para anticuerpos IgG indica que la persona ha estado expuesta al virus SARS-CoV-2 e indica una infección no necesariamente en curso, sino que ha podido ocurrir hace tiempo, incluso meses atrás. Este anticuerpo puede estar presente durante la fase final de la infección y sigue siendo detectable una vez superada esta, durante un largo periodo de tiempo. Existe un lapso

temporal, durante la infección e incluso una vez resuelta, en que los resultados para IgM e IgG pueden ser positivos de forma simultánea.

Un resultado negativo para anticuerpos IgM e IgG significa que no se detecta la presencia de anticuerpos frente al SARS-CoV-2. Hay que tener en cuenta que la ausencia de anticuerpos no excluye la posibilidad de una infección, por lo que es muy importante no relajar las medidas de distanciamiento social y el uso de la mascarilla.

Diagnóstico diferencial

En infecciones no graves, se deben diferenciar del resfriado común la infección por influenza A, la influenza aviar A (H7N7, H5N1) y otras infecciones virales respiratorias, así como el dengue no complicado.

Entre los pacientes con afectación parenquimatosa pulmonar deben considerarse los diferentes tipos de neumonía (virales, bacterianas, parasitarias, micóticas, micoplasma), así como con otras afecciones como insuficiencia cardiaca, atelectasia, infarto pulmonar, tuberculosis pulmonar, neoplasia de pulmón, neumonitis alérgica o por fármacos, eosinofilias pulmonares y vasculitis con afectación pulmonar.

Atención clínica

Los casos de adultos sospechosos y confirmados son ingresados en unidades hospitalarias designadas para ello en cada territorio.

Casos sospechosos

Deben verse los criterios expuestos en la definición de casos. Es preciso cumplir con los requisitos mínimos exigidos para el aislamiento de sospechosos: régimen de cuarentena (no se permiten visitas ni acompañantes), medidas de protección individual y manejo de los materiales y utensilios contaminados por parte del personal contando con los medios individuales para la protección sanitaria de contención de la contaminación, como nasobucos, batas y guantes, para los pacientes y el personal asistencial.

Es necesario implementar de inmediato las medidas estándares establecidas de control de infección y las precauciones, evitando la transmisión. Las particularidades de la atención a las pacientes obstétricas (gestantes y puérperas) se expondrán más adelante. Como medidas generales en los casos sospechosos se toman las siguientes:

- Reporte de cuidado.
- Chequear los signos vitales cada 4 h como mínimo.
- Mantener la dieta según el paciente y sus comorbilidades.
- Vigilar la aparición de signos de alarma y empeoramiento del cuadro clínico.

Como medidas específicas para atender el caso sospechoso de bajo riesgo se citan estas:

- Emplear medicamentos de base para las comorbilidades y su estado de compensación.
- Mantener la vigilancia y termometría.
- Usar dipirona: dosis de 0,5-1 g por vía intramuscular.
- Empleo de la medicina natural y tradicional.

La atención de casos sospechosos de alto riesgo incluye estos criterios:

- Como primera opción se emplea el heberferón: dosis de un bulbo (3,5 MUI) dos veces por semanas por vía subcutánea.
- De no contar con ese producto, se usa como alternativa el interferón alfa-2b, a razón de tres millones de unidades, por vía intramuscular, tres veces a la semana, hasta completar cuatro semanas. Para ello, se debe tener en cuenta que no existan contraindicaciones ni signos de gravedad.
- El resto de las medidas generales se mantienen como están descritas para los casos sospechosos.

Los criterios de traslado consisten en realizar ese movimiento del paciente siempre en ambulancia de cuidados intensivos, de confirmarse el caso, si procede, se realiz el traslado de inmediato a la

institución hospitalaria definida previamente y certificada para la atención de este tipo de pacientes.

Los criterios de alta clínica de un caso sospechoso se basan en la mejoría de los criterios clínicos y radiológicos, una vez descartada la infección por la COVID-19 con el PCR-RT negativo.

Casos confirmados

La atención de casos confirmados incluye estos criterios:

- Habilitar una consulta diferenciada para pacientes con manifestaciones de infección respiratoria aguda en el hospital y en los policlínicos.
- Los casos confirmados ingresan en la sala de aislamiento hospitalaria y la sala de cuidados intensivos, de acuerdo al estado del paciente.
- En la sala de aislamiento hospitalaria se deben cumplir los requisitos mínimos exigidos para este tipo de unidad (véase para sospechosos).
- El seguimiento se hace mediante PCR-TR, a los nueve días o tras la administración de la quinta dosis del heberferón. Si se mantiene positivo el caso, se le repite este examen cada cinco días.
- Se aplican las mismas medidas generales establecidas para los sospechosos.
- Se brinda apoyo psicológico, por tratarse de un caso que está aislado y existe tendencia al rechazo debido al alto poder de transmisión de la enfermedad.

Para la aplicación de medidas específicas se debe evaluar la presencia o no de síntomas y comorbilidades, como se explica en lo adelante:

- Paciente asintomático: se le administra heberferón (dosis de un bulbo de 3,5 MUI) los días 1, 3, 5, 7 y 9. Se realiza el PCR evolutivo posterior a la quinta dosis de este medicamento. Como alternativa y de no existir contraindicaciones ni signos de gravedad para su administración, se usa el interferón alfa-2b, a razón de tres millones de unidades, por vía intramuscular, tres veces a la semana, hasta el alta hospitalaria. Esta es la opción terapéutica usada en embarazadas. Posterior al alta, no se realiza ningún tratamiento.

  El resto de las medidas generales se mantienen como están descritas para los casos sospechosos de bajo riesgo.
- Paciente sintomático: se le administra heberferón (dosis de un bulbo de 3,5 MUI) los días 1, 3, 5, 7 y 9. Se realiza el PCR evolutivo posterior a la quinta dosis de este medicamento, que no será usado en embarazadas. Como alternativa y de no existir contraindicaciones ni signos de gravedad, para la administración del heberferón se usará el interferón alfa-2b (tres millones de unidades, por vía intramuscular, tres veces a la semana) hasta el alta hospitalaria. Es la opción terapéutica en la embarazada. También se emplean otros medicamentos:
  - Kaletra (200 mg de lopinavir + 50 mg de ritonavir): dos cápsulas cada 12 h por 10 días.
  - Cloroquina (250 mg = 150 mg base): 1 tableta cada 12 h por 10 días. Es preciso vigilar las reacciones adversas y actuar ante estas. Se ajustarán la dosis en casos de disfunción renal y hepática.
  - Antibióticos de amplio espectro, si sospecha una sobreinfección bacteriana.

  El tratamiento de las comorbilidades se realiza de acuerdo al estado de compensación. En aquellos pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica, se realizará profilaxis de esta, de no existir contraindicaciones. Se administra la heparina de bajo peso molecular (fraxiparine: 0,3 mL vía subcutánea, una vez al día por 14 días). Este tratamiento, a criterio médico, puede extenderse mientras dure la hospitalización del paciente.

  Otra opción terapéutica es el uso del plasma de pacientes recuperados, una modalidad practicada en el mundo.
- Paciente con PCR-TR positivo después de los 10 días: luego de realizar el primer PCR-TR evolutivo, al noveno día o posterior a la quinta dosis de heberferón, teniendo el paciente síntomas o no de la enfermedad, se seguirá la siguiente conducta según sea el caso:

- Si persiste positivo el PCR-TR después de nueve días, mantener un ciclo de heberferón (una dosis dos veces por semana). Se puede incorporar como una alternativa, previa garantía de las condiciones de bioseguridad, la ozonoterapia rectal, dos veces al día, por 10 días o hasta que el PCR-TR sea negativo. Esta última modalidad se aplicará siempre que existan las condiciones en la institución desde el punto de vista organizativo, logístico y de bioseguridad, así como con el consentimiento informado del paciente.
- Si el segundo PCR-TR evolutivo (día 14) es positivo, se agrega al tratamiento el uso de plasma hiperinmune, de acuerdo a lo descrito antes.
- Se repite la prueba (PCR-TR) cada cinco días y se continúa el mismo tratamiento hasta que sea negativo el resultado.

Una vez que el paciente tenga el resultado negativo de su PCR-TR, no presente síntomas por al menos tres días y se pueda garantizar su seguimiento en el área de salud, se decide el alta con vigilancia por 14 días en el hogar, por parte del equipo básico de salud en la atención primaria. No se da continuidad al tratamiento medicamentoso del hospital en la casa. Se realiza un PCR-TR evolutivo en el día 14, para proceder al alta epidemiológica y la evaluación integral para el seguimiento de la convalecencia.

Si la evolución del caso no es favorable o aparecen signos de alarma descritos más adelante, se procederá a evaluar el ingreso en la unidad cuidados intensivos, aplicando el protocolo que incluye dos nuevos medicamentos: el jusvinza (péptido CIGB 258), ante posible tormenta de citosinas, y el anticuerpo monoclonal itolizumab (anti-CD6), desarrollado por el Centro de Inmunología Molecular (CIM), que se une al CD6 humano inhibiendo la proliferación y la activación de células T. El efecto está asociado con la reducción de señales de activación y la producción de citocinas proinflamatorias (Interferón-γ, IL-6 y TNF-α).

Complicaciones y secuelas

El virus SARS-CoV-2 afecta de una forma más severa a personas en edades avanzadas, pacientes con inmunodepresión y enfermedades crónicas como diabetes **mellitus**, cardiopatía isquémica, cáncer y enfermedades pulmonares crónicas. Dentro de las complicaciones más frecuentes de la COVID-19 se encuentran las siguientes:

- Síndrome de dificultad respiratoria aguda.
- Neumonía bacteriana secundaria.
- Insuficiencia cardiaca.
- Infarto agudo de miocardio.
- Trombosis venosa profunda.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Arritmias cardiacas.
- Choque séptico.
- Falla renal aguda.
- Rabdomiólisis.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Síndrome de disfunción múltiple de órganos (SDMO).
- Descompensación de una enfermedad crónica asociada.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Complicaciones neurológicas: ictus, encefalitis, etc.
- Síndrome de Burnout en los trabajadores de la salud, en especial durante la segunda ola de contagios del nuevo coronavirus, que puede ser devastador para la salud mental del personal sanitario.

Varios estudios han analizado las secuelas a largo plazo, secundarias a la infección por la COVID-19. Esto resulta fundamental para comprender la historia natural de la enfermedad, predecir el impacto que tiene más allá de la hospitalización y la mortalidad, además de determinar si se debe considerar la rehabilitación posterior al alta.

La principal potencial secuela es el desarrollo de una fibrosis pulmonar. El daño agudo favorece el depósito de material hialino en las membranas alveolares y, en una fase posterior, los pulmones presentan un depósito de fibrina e infiltración de

células inflamatorias y fibroblastos. Finalmente, el tejido se vuelve fibrótico.

Respecto a las secuelas neurológicas, estas lesiones se producen principalmente por la respuesta inmunitaria generada por la liberación de citoquinas. También se derivan de fenómenos de hipercoagulabilidad y de la presencia de receptores ACE2 para llegar al tejido cerebral, produciendo accidentes cerebrovasculares y deterioro cognitivo a largo plazo. Además, se afecta el sistema nervioso periférico, generando miopatías y neuropatías.

Por otro lado, se han analizado las complicaciones cardiovasculares, encontrando cuadros de daño miocárdico agudo que implicaría un peor pronóstico a largo plazo y desencadenando una potencial insuficiencia cardiaca.

Otros estudios refieren las secuelas psiquiátricas y psicológicas. Confirman que la pandemia puede afectar la salud mental de los pacientes. No se ha podido evidenciar que la etiología esté asociada al proceso inflamatorio del virus por sí mismo, a los efectos del estrés postraumático ni a los efectos del tratamiento utilizado. Los cuadros más frecuentes han sido la depresión y la ansiedad.

Es importante conocer tales secuelas para elaborar los planes de seguimiento y tratamiento de estos pacientes.

Criterios de alta y tratamiento

Como criterios clínicos de alta hospitalaria se considera tener 14 días de evolución con negativización de las muestras respiratorias, encontrarse asintomático y presentar una radiología negativa. Tener dos muestras con un intervalo de 24 h es lo recomendado para completar los criterios de alta. El seguimiento posterior se desarrolla en la atención primaria de salud, con ingreso domiciliario por 14 días y mediante consultas/terrenos programados.

No existe un tratamiento antiviral específico recomendado para la COVID-19. Los pacientes deben recibir cuidados de apoyo que ayuden a aliviar los síntomas. En los casos graves, el tratamiento debe incluir la atención médica para cuidados críticos, dirigida a apoyar el funcionamiento de los órganos vitales.

Protocolizado en cada país, en Cuba, el tratamiento es escalonado y se determina para cada escenario de intervención con medidas profilácticas y terapias determinadas.

Pronósticos

La mortalidad general ha bajado desde el inicio de la pandemia (5-7 %, en la actualidad). En el mundo, está por debajo del 3 %; en Cuba, es menor del 1,5 %, y debe llegar al 1 % cuando se disponga de un tratamiento curativo de la enfermedad.

El riesgo es alto y existirá hasta que surja un tratamiento antiviral curativo o un acceso justo y equitativo a las vacunas y que todos los países las reciban y puedan desplegarlas para proteger a su población. En particular, se deben proteger los grupos de mayor riesgo de complicarse y fallecer, como adultos mayores (>60 años se asocia al aumento de la morbilidad y gravedad) y pacientes con comorbilidades (la presencia de afecciones crónicas, fundamentalmente la hipertensión arterial, diabetes **mellitus**, cardiopatías, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, entre otras, se asocian a una mayor mortalidad).

Otras condiciones asociadas a un mayor riesgo de desarrollar formas graves y fallecer por COVID-19 se menciona seguidamente:

- Patrones genéticos: el 10 % de los pacientes tienen errores genéticos innatos, cinco genes asociados con la forma más grave de la enfermedad, involucrados en dos procesos moleculares: inmunidad antiviral (incapacidad de generar los interferones tipo 1), la presencia de autoanticuerpos (más frecuentes en hombres y mayores de 65 años), inflamación pulmonar (tormenta de citocinas).
- Grupo sanguíneo A.
- Obesidad: puede causar una respuesta del sistema inmunológico hiperactiva a la infección, se asociación a una gran comorbilidad y duplica el riesgo de necesitar ventilación.

- Hábito de fumar
- Inmunodeficiencia.
- Enfermedad hepática.
- Trabajador de la salud, en especial las enfermeras.
- Condiciones que pueden reducir el riesgo de muerte.
- Sexo femenino.
- Niños y jóvenes.
- Estatinas.
- Empleo de la aspirina.
- Diagnóstico temprano e Inicio oportuno del tratamiento.

Como resultado de varias investigaciones, incluidas tres en Cuba, se han evidenciado, como factores de un pronóstico desfavorable, el incremento de los siguientes biomarcadores:

- LDH por encima de 400 U/L
- Incremento progresivo de la proteína C reactiva cuyo valor oscila de 0-5 mg/L.
- Ferritina por encima de 400 ng/mL.
- Dímero D positivo (cualitativo) y cuantitativo >1,5µg/mL.
- Procalcitonina >0,2 mg/L.

Vacunas

Las vacunas seguras y eficaces son una herramienta que cambia las reglas del juego; sin embargo, en el futuro inmediato se debe seguir usando mascarillas, limpiándose las manos, ventilando bien los espacios interiores, manteniendo el distanciamiento físico y evitando los lugares concurridos.

Estar vacunados no significa poder dejar de lado las medidas de precaución y ponerse en riesgo uno y los demás, sobre todo porque todavía se está investigando en qué medida las vacunas protegen no solo contra la enfermedad, sino también contra la infección y la transmisión.

Se deben continuar cumpliendo las medidas de protección establecidas, como el uso del nasobuco, el lavado de las manos con jabón y soluciones de alcohol o cloradas, el distanciamiento de 2 m, el empleo de alfombras podálicas cloradas, la desinfección de las superficies de contacto con las mismas soluciones. Además, se protege a los más vulnerables, incluyendo a todo el personal que interviene con los medios establecidos para cada nivel de riesgo y la necesaria capacitación de todos. Se realizan intervenciones preventivas con los fármacos biomodulina T y prevengho-vir.

Hasta febrero de 2022, la OMS ha autorizado las vacunas de Pfizer (BioNTech), Astra Zeneca (Oxford), Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat y Novavax. Otras vacunas continúan siendo estudiadas. Además, agencias reguladoras nacionales han autorizado otras vacunas contra la COVID-19 en países específicos.

En Cuba, se dispone de cuatro vacunas aprobadas para su uso de emergencia por la entidad reguladora nacional (CECMED): Soberana 1, Soberana 2, Soberana Plus y Abdala, además de un candidato vacunal en ensayos clinicos: Mambisa.

Las vacunas cubanas se encuentran en fase de entrega de información para ser aprobada su utilización por la OMS y ser añadidas a la lista de vacunas que cuentan con autorización de uso a nivel global. No obstante, ellas no detendrán la pandemia, sino la vacunación.

Se debe garantizar un acceso justo y equitativo a las vacunas y que todos los países las reciban y puedan emplearlas para proteger a su población, empezando por los grupos más vulnerables. Las vacunas aprobadas, ya sea por la OMS o por una agencia regulatoria nacional estricta, son muy eficaces para prevenir la enfermedad grave y la hospitalización contra las variantes delta y ómicron, así como contra otras variantes que generan preocupación.

Se continúa recogiendo y analizando datos sobre las nuevas variantes del virus que causa la COVID-19. La OMS mantiene una comunicación estrecha con investigadores, funcionarios de salud y científicos, con el fin de conocer cómo estas variantes pueden afectar las propiedades del virus y el grado en que ello podría afectar la eficacia de las vacunas.

Bibliografía

Anderson, C. S., Huang, Y., Lindley, R. I., Chen, X., Li, Q., Billot, L., et al. (2019). Intensive blood pressurereduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet, 393(10174), 877-88. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/S0140- 6736(19)30038-8

Anderson, C. S., Robinson, T., Lindley, R. I., Arima, H., Lavados, P. M., Lee, T. H., et al. (2016). Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. N Engl J Med, 37(2), 2313-23. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515510.

Frontera, J. A., Lewin, J. J., Rabinstein, A. A., Aisiku, I., Alexandrov, A. W., Cook, A. M., et al. (2016). Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage. A statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and society of critical care medicine. Neurocrit Care, 24(1), 6-46. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s12028-015-0222-x

Goldman, L, Schafer, A. I. (2016). Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. 25th Ed. Elservier Saunders.

Hemphill, J. C., Greenberg, S. M., Anderson, C. S., Becker, K., Bendok, B. R., Cushman, M., et al. (2015). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 46(7), 2032–60. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069

Marcolini, E., Hine, J. (2019). Aproach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage. Western J Emerg Med, 20(2), 203-11. Recuperado de: doi: 10.5811/westjem.2019.1.37352

Marto, J. P., Kauppila, L. A., Jorge, C., Calado, S., Viana-Baptista, M., Pinho-E-Melo, T., et al. (2019). Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke after Recent Myocardial Infarction: Case Series and Systematic Review. Stroke, 50(10), 2813-18. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025630

Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., et al. (2019). Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke. A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 50(12), e344-e418. Recuperado de: https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211

Tintinalli, J. E., Ma, O. J., Yealy, D. M., Meckler, G. D., Stapczynski, S. J., Cline, D. M. (2020). Tintinalli's Emergency Medicine: A comprehensive study guide, 9. Ed. Mac Graw Hill. Recuperado de: https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2353

Volbers, B., Wiltauth, W., Karamatsu, J. B., Struffert T.,Dörfler, A.,Huttner, H. B., et al. (2016). Impact of perihemorrhagic edema on short-term autcome after intracerebral hemorrhage. Neurocritical care, 24(3), 404 – 12. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26381282/

Yaghi, S, Willey, J. Z, Cucchiara, B., Joshua, N., Goldstein,-Nicole R Gonzales,Pooja Khatri, et al. (2017) Treatment and outcome of emorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 48(12), e343-e361. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097489/

PARTE IX

Enfermedades del sistema nervioso

CONTENIDO

817 **Capítulo 86.** Enfermedad cerebrovascular

834 **Capítulo 87.** Enfermedad de Parkinson

843 **Capítulo 88.** Epilepsia

859 **Capítulo 89.** Estado de mal epiléptico

864 **Capítulo 90.** Polineuropatías

871 **Capítulo 91.** Miastenia grave

877 **Capítulo 92.** Síndrome de Guillain-Barré

882 **Capítulo 93.** Esclerosis múltiple

890 **Capítulo 94.** Síndrome confusional agudo

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 86

Enfermedad cerebrovascular

José Alberto García Hernández / Susana Celestrin Marcos

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es el resultado de la oclusión o ruptura de un vaso suplementario del encéfalo. Es el más común de los problemas importantes del sistema nervioso central de comienzo súbito.

La enfermedad cerebrovascular puede clasificarse en dos tipos principales:

- Isquemia cerebral debida a trombosis, embolismo o hipoperfusión sistémica.
- Hemorragia cerebral producida por una hemorragia intracerebral o a una hemorragia subaracnoidea.

Epidemiología

La frecuencia relativa de cada tipo de cerebrovascular, suprimiendo valores medios, corresponde a los infartos cerebrales con 80 % (20 % de origen embólico y 60 % aterotrombótico). Las hemorragias constituyen 20 % restante (aproximadamente de 12-15 % son hemorragias intraparenquimatosas y de 5-8 % hemorragias subaracnoideas). La prevalencia mundial se sitúa entre 500-700 casos por c/100 000 hab. La mortalidad oscila entre 35-200 casos por c/100 000 hab por año en los diversos países estudiados.

La mortalidad hospitalaria está alrededor de 15-20 % para las formas isquémicas y alrededor de 40 % en la forma hemorrágica. En Cuba es una de las patologías crónicas no trasmisibles más frecuentes y representa la tercera causa de muerte después de la enfermedad cardiovascular isquémica y las neoplasias.

La mayoría de las lesiones vasculares cerebrales son secundarias a la hipertensión y la arteriosclerosis.

Los principales tipos de enfermedad cerebrovascular son secundarios a la isquemia por infarto debido a trombosis o embolismo de arterias intracraneales o trastornos transitorios del flujo sanguíneo local o sistémico. Por otra parte, la hemorragia, incluyendo la hemorragia parenquimatosa hipertensiva y la hemorragia subaracnoidea, ocurre debido a rotura de aneurismas congénitos o adquiridos y a malformaciones arteriovenosas.

Sin duda la enfermedad cerebrovascular es una emergencia médica y como tal debe ser considerada, ya que solo el tratamiento médico quirúrgico oportuno puede minimizar las consecuencias, a veces catastróficas, de estos eventos.

Enfermedad cerebrovascular isquémica

La enfermedad cerebrovascular es la lesión neurológica aguda que ocurre como resultado de uno de los mecanismos anteriores. Aproximadamente el 80 % de las enfermedades cerebrovasculares se deben a infarto cerebral isquémico y el 20 % restante son resultado de una hemorragia cerebral.

Los factores de riesgo de isquemia cerebral pueden ser:

- Tratables y bien documentados:
  - Hipertensión arterial.
  - Enfermedad cardiaca.
  - Hematocrito aumentado.
  - Diabetes **mellitus**.
  - Enfermedad hematológica.

- Tratables (documentación incompleta):
  - Hiperlipoproteinemias.
  - Tabaquismo.
  - Alcoholismo.
  - Sedentarismo y obesidad.
  - Uso de anticonceptivos orales.
  - Estados de hiperfibrinogenemia.
- No tratables:
  - Edad, sexo y raza.
  - Factores genéticos.
  - Ictus previos.
  - Factores socioeconómicos.

Diagnóstico y cuadro clínico

El ataque transitorio de isquemia cerebral (ATI) es el episodio de disfunción focal del encéfalo secundaria a una oclusión arterial transitoria con recuperación completa antes de las 24 h del comienzo de los síntomas, aunque habitualmente estos duran pocos minutos. El 10 % de las enfermedades cerebrovasculares isquémicas tienen ataques transitorios de isquemia cerebral previos y aproximadamente 30 % de los pacientes con ataque transitorio de isquemia desarrollan un accidente cerebrovascular completo. La clave para el tratamiento del ataque transitorio de isquemia es su rápido reconocimiento. La pérdida transitoria de la conciencia, el síncope, las convulsiones, la confusión y, en menor grado, el colapso generalizado son frecuentemente confundidos con un ataque transitorio de isquemia.

Es de vital importancia determinar la distribución del área vascular afectada, ya que la endarterectomía carotidea es de elección para el paciente con obstrucción crítica de la carótida. Alrededor del 40-60 % de los pacientes con ataque transitorio de isquemia tienen obstrucción significativa de la carótida extracraneal. Los estudios multicéntricos aleatorizados indican que la endarterectomía disminuye el riesgo de un ataque transitorio de isquemia e ictus en pacientes asintomáticos con estenosis carotidea >60 %.

La escala de Rankin modificada es comúnmente utilizada para medir el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias de personas que han sufrido un ictus o accidente cerebrovascular (tabla 86.1).

Tabla 86.1. Escala de Rankin modificada

Escala	Estado	Descripción
0	Asintomático	-
1	Incapacidad no significativa	Pese a la existencia de síntomas, es capaz de realizar su trabajo y actividad habituales
2	Incapacidad ligera	Incapaz de realizar todas sus actividades previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda
3	Incapacidad moderada	Requiere alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda de otra persona
4	Incapacidad moderadamente grave	Incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades sin ayuda
5	Incapacidad grave	Limitado a cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermería y atención constante
6	Muerte	-

El algoritmo para el manejo inicial del ictus agudo permite un rápido proceso de identificación, notificación y traslado de los pacientes a los servicios de urgencias hospitalarios (fig. 86.1).

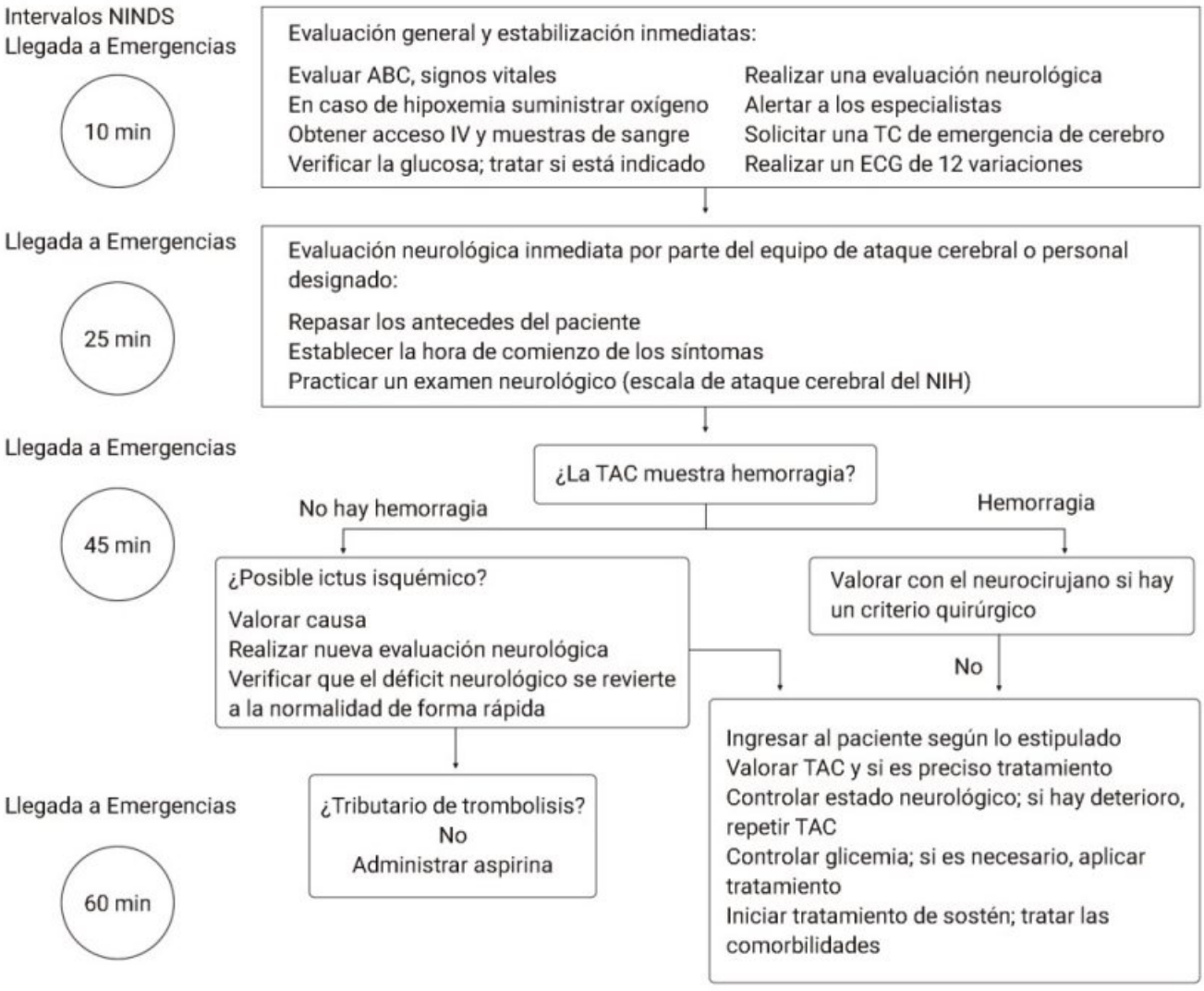

Fig. 86.1. Algoritmo para el manejo inicial del ictus agudo (modelo).

Leyenda: IV: intravenoso, TC: tomografía computarizada, ECG: electrocardiograma, NIH: Institutos Nacionales de la Salud (siglas en inglés), TAC: tomografía axial computarizada, NINDS: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (siglas en inglés).

Manifestaciones clínicas del ictus isquémico

Los síntomas fundamentales son:

- Circulación carotidea:
  - Ceguera monocular del mismo lado de la enfermedad arterial.
  - Alteraciones del campo visual del lado opuesto.
  - Parálisis del brazo, cara, lengua solos o en combinación del lado opuesto.
  - Alteraciones sensitivas, pérdida sensorial, calambres en igual área.
  - Alteraciones del lenguaje.
- Circulación vertebrobasilar:
  - Vértigo.
  - Alteraciones visuales unilateral o bilateral.
  - Diplopía.
  - Parálisis de un hemicuerpo, un miembro o los cuatro miembros.
  - Alteraciones sensitivas en igual distribución.
  - Disartria.
  - Ataxia.
  - Disfagia.

El infarto cerebral lacunar es una enfermedad cerebrovascular isquémica, que tras 24 h del comienzo de los síntomas persisten de forma aislada los síndromes siguientes:

- Defecto motor puro unilateral que afecta por lo menos dos de las áreas siguientes: cara, brazo o pierna.
- Defecto sensitivo puro unilateral que afecta al menos dos de las áreas anteriormente señaladas.
- Defecto sensitivo motor unilateral en igual área de distribución.
- Paresia crural y ataxia homolateral.
- Disartria y torpeza de la mano.

El infarto cerebral no lacunar es un diagnóstico por exclusión del anterior.

Los aspectos generales de la conducta diagnóstica son:

- Todo déficit neurológico de más de una hora de duración requiere de ingreso hospitalario, ya que con un 70 % de probabilidad estos pacientes se concluirán como un infarto cerebral.
- Todo ataque transitorio de isquemia cerebral que ocurre por primera vez requiere de ingreso hospitalario, con el objetivo de descartar otros diagnósticos diferenciales posibles.
- En todo paciente con síntomas y signos de una enfermedad cerebrovascular se debe chequear para descartar hipoglucemia. El uso empírico de dextrosa hipertónica es apropiado ante la sospecha de esta afección.
- Deberá examinarse en todos los pacientes la posibilidad de un trauma craneal-cervical, especialmente en pacientes inconscientes donde son signos importantes:
  - Hemotímpano.
  - Signo de Battle (equimosis sobre la mastoides).
  - Equimosis orbitaria (signo de mapache).
  - Fractura orbital.
  - Dolor espinal o espasmo muscular paracervical.
  - Examínese cuidadosamente el aparato cardiovascular para excluir: soplos, roces, disrritmias, clics, galope y signos de endocarditis infecciosa.
- Evaluación neurológica:
  - Evaluar nivel de conciencia.
  - Tamaño, igualdad y reactividad pupilar.
  - Reflejo corneal.
  - Posición de los ojos y reflejo oculocefálico (evítese si se sospecha lesión cervical). Una pupila dilatada y no reactiva en un paciente alerta hará pensar, sobre todo si hay cefalea, en la inminente rotura de un aneurisma, mientras que igual cuadro en un paciente en coma hará pensar en una posible herniación uncal.
  - Rigidez de nuca (no explorar si se sospecha trauma cervical).
  - Lenguaje.
  - Sensibilidad.
  - Motilidad.
  - Signo de Babinski.
- La isquemia puede ser consecuencia del uso de sustancias simpático-miméticas (por ejemplo, cocaína y anfetamina).

Recordar que los síntomas y signos en la enfermedad cerebrovascular reflejan el área cerebral dañada y no necesariamente la arteria afectada. Por ejemplo, la oclusión de la arteria cerebral media y de la carótida interna puede producir alteraciones neurológicas clínicamente similares. No obstante, las lesiones cerebrovasculares generalmente se ajustan a patrones de perfusión arterial bastante específicos; el conocimiento de estos patrones definidos permite diferenciar el ictus de otras lesiones cerebrales que producen síntomas agudos.

La arteria cerebral media da lugar a hemiplejía contralateral, hemianestesia y hemianopsia homónima. La afasia aparece cuando está afectado el hemisferio dominante; la apraxia o la negligencia sensitiva cuando está afectado el hemisferio no dominante.

La hemiplejía contralateral de la cara, el miembro superior y el miembro inferior, a veces con

hemianestesia, resulta de la oclusión de una de las ramas profundas que irrigan los ganglios basales, la cápsula interna y externa y el tálamo.

La oclusión de la arteria carótida interna origina un infarto de la zona central externa del hemisferio cerebral, con síntomas idénticos a los de la oclusión de la arteria cerebral media, excepto porque ocasionalmente da lugar a síntomas visuales ipsilaterales.

La oclusión de la arteria cerebral anterior es poco frecuente. Pueden aparecer hemiplejía contralateral (más del miembro inferior), reflejo de prensión (grasping) e incontinencia urinaria. La oclusión bilateral causa una paraparesia espástica, así como apatía, confusión y mutismo.

La oclusión de la arteria cerebral posterior se caracteriza por hemianopsia homónima contralateral, pérdida hemisensitiva, dolor talámico espontáneo y a veces hemibalismo. La oclusión de ramas del sistema vertebrobasilar da lugar a diferentes combinaciones de signos cerebelosos, corticoespinales, sensitivos y de pares craneales. La oclusión completa de la arteria basilar suele originar oftalmoplejía y alteraciones pupilares. Con frecuencia el ictus es mortal.

Se propone la utilización de la stroke scale de los Institutos Nacionales de la Salud (NIHSS) y la escala de coma de Glasgow para la evaluación clínica de los pacientes (tablas 86.2 y 86.3). La conducta a seguir ante la sospecha de una enfermedad cerebrovascular se muestra en la figura 86.2:

Tabla 86.2. Escala NIHSS de evaluación neurológica

Categoría	Definición	Institutos Nacionales de la Salud (NIH)	Puntos
Nivel de conciencia	- Alerta - Somnolencia - Estupor - Coma	0 1 2 3	-
Nivel de conciencia: - Preguntas de orientación: • Día de la semana • Dónde se encuentra	- Ambas respuestas correctas - Una respuesta correcta - Ambas incorrectas	0 1 2	-
Nivel de conciencia: - Órdenes: • Abra y cierre los ojos • Abra y cierre la mano sana	- Ambas respuestas correctas - Una respuesta correcta - Ambas incorrectas	0 1 2	-
Mirada	- Normal - Parálisis parcial de la mirada - Desviación forzada de la mirada	0 1 2	-
Campo visual	- Normal - Hemianopsia parcial - Hemianopsia completa - Hemianopsia bilateral	0 1 2 3	-
Movimiento facial	- Movilidad normal - Paresia facial menor - Paresia facial moderada - Parálisis facial completa de la hemicara	0 1 2 3	-

Tabla 86.2. (cont.)

Categoría	Definición	Institutos Nacionales de la Salud (NIH)	Puntos
Miembro superior izquierdo/ derecho	- No caída del miembro - Caída en menos de 10 s - Algún esfuerzo contra la gravedad - No esfuerzo contra la gravedad - No movimiento	0/0 1/1 2/2 3/3 4/4	- / -
Miembro inferior izquierdo/ derecho	- No caída del miembro - Caída en menos de 10 s - Algún esfuerzo contra la gravedad - No esfuerzo contra la gravedad - No movimiento	0/0 1/1 2/2 3/3 4/4	- / -
Ataxia de miembros	- Ausente - Presente en una extremidad - Presente en dos extremidades	0 1 2	-
Exploración sensitiva	- Normal - Pérdida entre ligera a moderada - Pérdida entre grave a total	0 1 2	-
Lenguaje	- Normal - Afasia ligera a moderada - Afasia grave - Afasia total	0 1 2 3	-
Disartria	- Articulación normal - Ligera a moderada - Grave	0 1 2	-
Extinción e inatención	- Normal - Parcial (pérdida de 1 modalidad) - Completa (pérdida de 2 modalidades)	0 1 2	-
Total			-

Tabla 86.3. Escala de coma de Glasgow*

Mejor respuesta ocular (A)		Mejor respuesta verbal (B)		Mejor respuesta motora (C)	
Apertura ocular espontánea	4	Orientada	5	Obedece órdenes	6
A estímulo auditivo	3	Confusa	4	Localiza dolor	5
A estímulo doloroso	2	Lenguaje inapropiado	3	Flexión normal	4
Sin respuesta	1	Lenguaje incomprensible	2	Flexión anormal	3
		Sin respuesta	1	Extensión anormal	2
				Sin respuesta	1

* Puntaje de escala de coma de Glasgow (A + B + C)

MEDIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

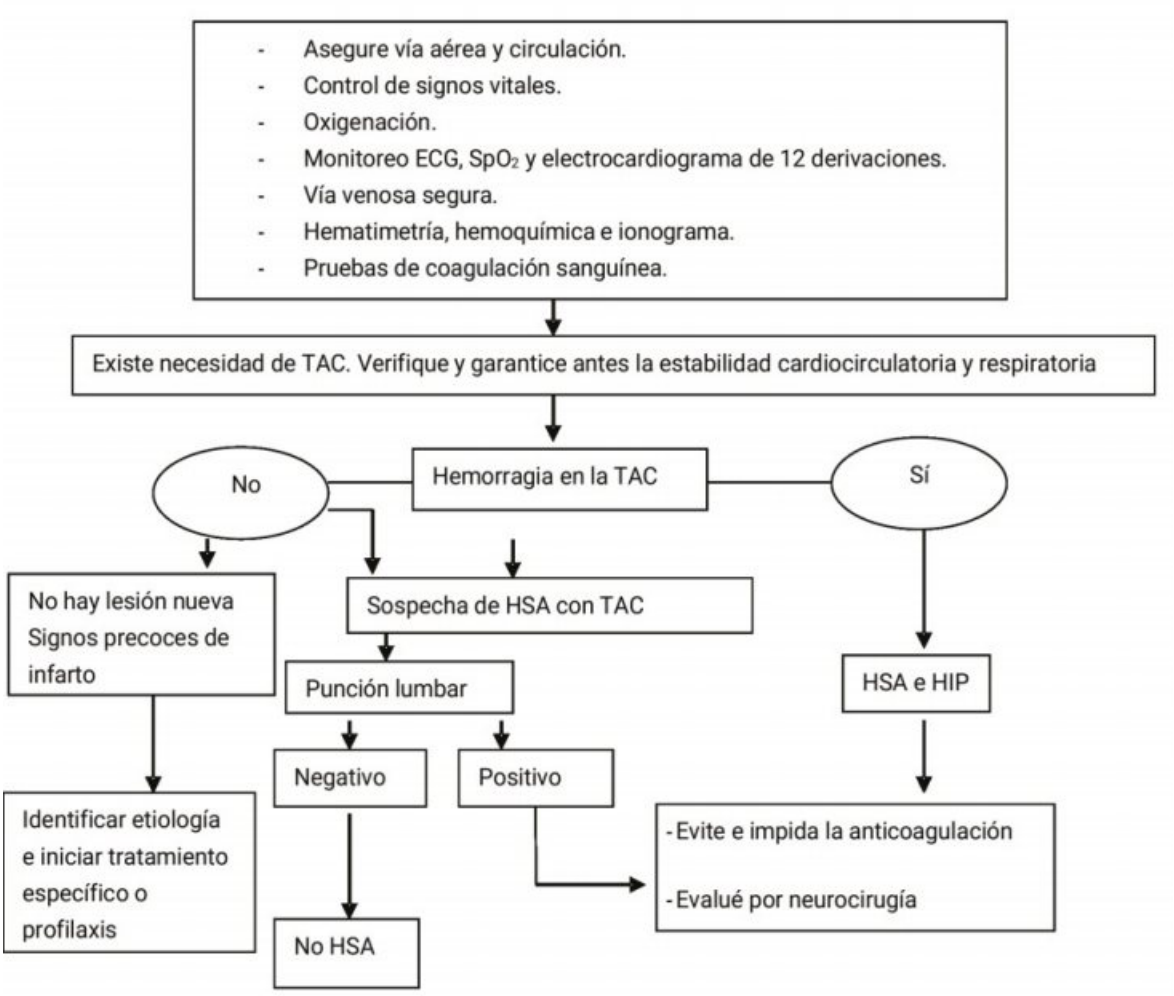

Fig. 86.2. Examen por TAC del ictus isquémico.

Leyenda: TAC: tomografía axial computarizada, HSA: hemorragia subaracnoidea, HIP: hemorragia intraparenciamatosa.

Exámenes complementarios

En la evaluación inicial se realizarán los exámenes complementarios siguientes:

- Hemograma con diferencial.
- Glicemia (especialmente si se sospecha hipoglucemia) y existen antecedentes de diabetes mellitus.
- Pruebas de coagulación sanguínea.
- Ionograma.
- Gasometría arterial (en pacientes comatosos).
- Electrocardiograma completo (12 derivaciones).
- Tomografía axial computarizada simple de cráneo.
- Radiografía de tórax (si se sospecha neoplasia o metástasis).

Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales, al evaluar una enfermedad cerebrovascular probable, son:

- Accidente vascular encefálico hemorrágico:
  - Hemorragia cerebral hipertensiva.
  - Hemorragia cerebral no hipertensiva.
  - Hemorragia subaracnoidea.
- Accidente vascular encefálico isquémico:
  - Ataque transitorio de isquemia.
  - Embolismo cerebral.
  - Trombosis cerebral.
- Traumatismos craneoencefálicos y cervicales.
- Sepsis del sistema nervioso central.
- Masas intracraneales:
  - Tumores cerebrales primarios.

  - Metástasis cerebrales.
  - Hematoma subdural.
  - Hematoma epidural.
- Convulsiones con síntomas neurológicos persistentes.
- Migraña con síntomas neurológicos persistentes.
- Metabólicos:
  - Coma hiperosmolar no cetósico.
  - Hipoglucemia y encefalopatía hipoglicemica residual.
  - Encefalopatía hipóxica residual posparo cardiaco.
  - Sobredosis de narcóticos y drogas.

La totalidad de los enfermos con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular deben ingresar en un servicio dedicado a la atención de estos pacientes, pues se ha demostrado que su atención en una unidad especializada por sí solo disminuye la mortalidad.

Comentario sobre la punción lumbar (PL)

La punción lumbar no es un medio diagnóstico de elección en la enfermedad cerebrovascular, toda vez que no es concluyente en los cuadros agudos, y no está exenta de riesgos en pacientes con elementos de probable hipertensión intracraneal. Por ello solo se justifica la punción lumbar en dos situaciones:

- Sospecha de sepsis del sistema nervioso central.
- Sospecha de hemorragia subaracnoidea con tomografía axial computarizada de cráneo negativo o cuando la tomografía axial computarizada no esté disponible.

Comentario sobre la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN)

Generalmente, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear permiten diferenciar el ictus isquémico de una hemorragia intracerebral, un hematoma o un tumor de rápido crecimiento o súbitamente sintomático.

El estudio de tomografía axial computarizada de cráneo constituye el elemento diagnóstico más importante para la evaluación y tratamiento de la enfermedad cerebrovascular, pues permite distinguir con gran especificidad entre lesiones hemorrágicas e isquémicas del sistema nervioso central que definen conductas terapéuticas de naturaleza antagónica. La presencia de hipodensidad o hidrocefalia en las primeras 48 h es un signo ominoso.

La resonancia magnética nuclear generalmente detecta áreas de infarto progresivo en las primeras horas, mientras que la tomografía axial computarizada a veces es negativa, incluso varios días después del infarto agudo pero la tomografía axial computarizada sigue siendo el patrón oro para diagnóstico de lesiones hemorrágicas y en la definición de tratamiento posterior incluido el tratamiento trombolítico.

Tratamiento del infarto cerebral isquémico

Las medidas iniciales incluyen:

- Evaluación y mantenimiento de una vía aérea permeable.
- Oxigenoterapia adecuada para garantizar una saturación de oxígeno en sangre entre 90-92 %.
- Mantener el adecuado aporte hídrico y nutricional. El soporte nutricional ha de fundamentarse en la nutrición enteral. Se debe considerar, cuando sea necesaria, la colocación de una sonda nasogástrica u orogástrica e iniciarse posterior a las primeras 24 h. Suspender la ingestión vía oral en las primeras 24 h aun para los líquidos de forma general es adecuado porque la afección bulbar puede provocar parálisis de los músculos inervados a este nivel, la disminución del nivel de conciencia y la presencia de vómitos pueden producir obstrucción de la vía aérea o broncoaspiración complicando el estado del paciente con una neumonía aspirativa.
- Control de la función vesical e intestinal. Evitar la cateterización vesical de rutina y en pacientes masculinos utilizar, preferiblemente, colectores fijados en el pene.
- Medidas de prevención de las úlceras de decúbito.

- Establecer línea intravenosa e infusión de solución salina 0,9 % o solución láctica de Ringer a razón de 30-50 mL/h. A menos que el paciente esté hipotenso no se administrará rápida infusión de fluidos por riesgo potencial de edema cerebral.
- Se proscribe el uso de dextrosa 5 % en agua ya que es una solución hiposmolar y puede agravar el edema cerebral.
- Corregir las alteraciones electrolíticas, en especial la hiponatremia e hipocalcemia.
- Administrar dextrosa 50 g más tiamina 50 mg por vía intravenosa si se sospecha hipoglucemia. Aumentar la dosis de tiamina a 100 mg si se trata de paciente caquéctico, mal nutrido o alcohólico con sospecha de enfermedad cerebrovascular.
- La hiperglicemia puede ser secundaria al estrés por enfermedad cerebrovascular y las elevaciones leves de las cifras de glicemia no requieren tratamiento. Deben tratarse las hiperglicemias severas evitando la hipoglucemia.
- Mantener vigilancia mediante electrocardiograma (hasta un 8 % pueden tener isquemia miocárdica aguda asociada). Los trastornos del ritmo y la prolongación del QT son frecuentes.
- Corregir la hipoxia y la hipercapnia mediante protección de la vía aérea y la administración de oxígeno suplementario o cuando sea necesario con el soporte de ventilación artificial mecánica.
- Control de la presión arterial: la mayoría de los pacientes tiene una elevación de sus cifras de tensión arterial después de una enfermedad cerebrovascular y el aumento moderado de estas no es una emergencia hipertensiva a menos que el paciente tenga isquemia miocárdica, disección aórtica o insuficiencia ventricular izquierda. En la mayoría de los casos este incremento de la presión arterial se resuelve aliviando el dolor, la agitación, los vómitos o el aumento de la presión intracraneal o la retención urinaria aguda.
- El tratamiento antihipertensivo vigoroso disminuye el flujo sanguíneo cerebral y empeora la enfermedad cerebrovascular. La respuesta de los pacientes con enfermedad cerebrovascular a la medicación antihipertensiva es exagerada. No hay evidencias de que presiones iniciales elevadas sean perjudiciales y los pacientes disminuyen su presión arterial sustancialmente después de las primeras 2 h del comienzo de los síntomas.

Se recomienda el tratamiento solo cuando la tensión arterial media (TAM) exceda los 130 mm Hg calculado:

$$TAM = TAS + (2\ TAD)/3$$

donde:
TAM: tensión arterial media.
TAS: tensión arterial sistólica.
TAD: tensión arterial diastólica.

Además, la reducción significativa de la tensión arterial media condiciona una reducción de la presión de perfusión cerebral (PPC), toda vez que:

$$PPC = TAM - PIC$$

donde:
PPC: presión de perfusión cerebral.
TAM: tensión arterial media.
PIC: presión intracraneal.

Lo cual, secundariamente, condiciona una reducción del flujo sanguíneo cerebral. Las drogas antihipertensivas que se van a utilizar deben cumplir los requisitos siguientes:

- No causar deterioro del nivel de vigilia.
- No tener efecto sobre los vasos sanguíneos cerebrales.

Por ello se recomiendan los fármacos hipotensores siguientes:

- Labetalol: 10 mg por vía intravenosa en 2 min y repetir la dosis o doblarla c/20 min hasta disminuir la tensión arterial al rango deseado o hasta alcanzar dosis acumulativa de 300 mg.
- Metoprolol: 5 mg por vía intravenosa en 1 min y repetir c/5 min hasta lograr efectos deseados o dosis acumulativa de 15 mg.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (captopril, enalapril, ramipril, etc.), en las dosis habituales recomendadas, pueden ser una alternativa.

La meta del tratamiento hipotensor no ha de ser la normalización de la tensión arterial, sino que se mantenga por debajo de 140 mm Hg de tensión arterial media.

Un comentario aparte requiere el manejo de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad cerebrovascular, candidatos a tratamiento trombolítico, donde está bien definido la necesidad de reducir la presión arterial en rango inferior a 185/110 TAM: 130 mm Hg. Se recomiendan los fármacos mencionados anteriormente y el uso alternativo de nicardipina, clevidipina, hidralazina o enalapril por vía intravenosa y se debe mantener una presión arterial inferior a 180/105, al menos las primeras 24 h tras el uso del trombolítico, con monitorización de la presión arterial c/15 min las primeras 2 h, c/30 min las próximas 6 h y c/1 h las primeras 24 h tras el uso del fármaco.

Tratamiento específico

Mientras el ácido acetilsalicílico o aspirina aspirina (ASA), ticlopidina, clopidogrel y anticoagulantes orales han demostrado su utilidad en la prevención secundaria, esto no se ha confirmado en la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda. No obstante, considerando su efecto protector sobre nuevos eventos isquémicos, recomendamos el uso de aspirina 3 mg/kg/día en el infarto cerebral aterotrombótico y, en caso de intolerancia, la ticlopidina en dosis de 250 mg 3 v/día o clopidogrel 75 mg/día.

El valor de la heparina en la enfermedad cerebrovascular isquémica aguda no está determinado y aunque puede ser útil para prevenir embolismos recurrentes o propagación del trombo su uso puede acompañarse de complicaciones graves, incluida la transformación hemorrágica. No debe ser utilizado si se sospecha endocarditis infecciosa ni se usarán hasta descartar mediante tomografía axial computarizada sangrado intracraneal. En caso de embolismo cerebral cardiogénico se recomienda heparinizar (después de cumplir lo anterior) a dosis plenas; dosis de carga inicial entre 5000-10 000 U vía endovenosa y mantener un ritmo de infusión de 15-18 U/kg/h para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPT-K) 15-20 s por arriba del control. Si la causa embolígena es la fibrilación auricular, se debe considerar cardioversión eléctrica o farmacológica según el caso. En cuanto a los anticoagulantes de bajo peso molecular (BPM), está definida su utilidad especialmente en la prevención del embolismo pulmonar. En la fibrilación auricular no valvular no existen dudas en su importancia en la prevención de las recurrencias de ictus en estos pacientes.

El uso de los anticálcicos en la protección cerebral sigue siendo controversial, según los estudios multicéntricos, y no existen elementos que justifique su utilización. No se ha demostrado utilidad con el uso de los monogangliósicos GM1.

El uso de los trombolíticos se preconiza para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular aterombótica, mediante la utilización del activador tisular del plasminógeno; en pacientes con tiempo de ventana terapéutica de menos de 4,5 h del inicio presenciado del ictus, la dosis recomendada es de 0,9 mg/kg hasta una dosis máxima de 90 mg, se administra el 10 % de la dosis calculada en un periodo de 1 min y el 90 % restante en 60 min. Los anticoagulantes y los antitrombóticos como heparina, warfarina y antiagregantes plaquetarios no deben ser administrados en las primeras 24 h. Igualmente se evitará la colocación de catéter intraarterial, vesical y nasogástrico.

Se requiere seguimiento por tomografía axial computarizada o imagen por resonancia magnética (RMI, siglas en inglés) a las 24 h del proceder.

La trombectomia mecánica es un proceder actualmente aceptado para pacientes con más de 6 h de inicio de los síntomas y en quienes no son tributarios de tratamiento trombolítico, requiriéndose de los elementos técnicos para su realización y cuidados posoperatorios.

No se ha demostrado utilidad en la enfermedad cerebrovascular isquémico con el uso de

anticálcicos, expansores de volumen, método de hipertensión-hemodilución-hipervolemia, dextranes, esteroides o barbitúricos como terapia citoprotectora, por lo que no se recomienda su uso.

Tratamiento de las complicaciones

Hipertensión endocraneana

Es una complicación importante de la enfermedad cerebrovascular que resulta del efecto de masas, hidrocefalia o edema cerebral. El aumento de la presión intracraneal (PIC) disminuye la perfusión cerebral y empeora la isquemia, además, posibilita la producción de herniaciones con compromiso cerebral y vital. Este aumento de la presión intracraneal es más frecuente en las enfermedades cerebrovasculares hemorrágicas; el nivel de vigilia es el mejor indicador clínico de la presión intracraneal. El estupor progresivo sugiere niveles críticos de la presión intracraneal.

Se recomienda proceder del siguiente modo:

- Mantener moderada restricción de fluidos y evitar el uso de soluciones hipotónicas.
- Elevar la cabecera de la cama a 30° sobre la horizontal, cabeza centrada.
- Eliminar la hipoventilación y la hipercapnia secundaria.
- Controlar la agitación y el dolor.
- Mantener hiperventilación controlada, medida temporal efectiva para disminuir la presión intracraneal en pacientes que desarrollan signos de herniación. El objetivo es lograr una presión parcial de dióxido de carbono entre 32-35 mm Hg, el cual actúa por disminución del volumen intravascular intracraneal secundario a vasoconstricción.
- Administrar manitol 20 % en dosis inicial de 1 g/kg en 20 min; las dosis siguientes, entre 0,25-0,5 g/kg c/4-6 h o cuando sea necesario ante picos de aumento de la presión intracraneal, debe vigilarse con su uso el balance de fluidos y el nivel de la osmolaridad sérica que no deberá exceder los 310 mmol/L.
- Los diuréticos de aspirina son solo medidas complementarias.

Disrritmia cerebral

Es una complicación potencial de la enfermedad cerebrovascular. La convulsión empeora al paciente con una enfermedad cerebrovascular y debe controlarse. Se presenta entre 4-14 % de los casos. No se recomienda el tratamiento profiláctico.

Se recomienda proceder del siguiente modo:

- Protección de la vía aérea.
- Protección y restricción al lecho.
- Oxigenación suplementaria.
- Mantener la normotermia.
- Administrar:
  - Diazepam: 10 mg por vía intravenosa en 2 min o lorazepam 1-4 mg entre 2-10 min (vigilar ventilación).
  - Fenitoina: 16-18 mg/kg dosis máxima de ataque seguido de 125 mg por vía intravenosa c/6-8 h a velocidad no mayor de 50 mg/min dado su efecto cardiodepresor.
  - Fenobarbital: 20 mg/kg y dosis de 30-60 mg c/6-8 h (vigilar ventilación).
  - Tiopental sódico (si persisten convulsiones): Administrar, previa intubación y ventilación mecánica, bolo de 3-5 mg/kg por vía intravenosa e infusión continua de 20-30 mg/kg/min.

Tromboembolismo pulmonar

Es causa directa de muerte en 10 % de la enfermedad cerebrovascular isquémica, por lo que se recomienda el uso de dosis baja de heparina sódica vía subcutánea. Se recomienda dosis 5000 U c/12 h a todos los pacientes como medida preventiva. Se prefiere la utilización de heparinas de bajo peso molecular o heparinas fraccionadas con dosis diarias entre 2500-5000 unidades de antifactor X activado por vía subcutánea.

Urosepsis

El 15 % de los pacientes con sonda vesical desarrollan sepsis generalizada por lo que se indica, en primer lugar, evitar el cateterismo vesical y cuando este sea imprescindible debe realizarse siempre con las adecuadas medidas de asepsia y antisepsia, aconsejándose el uso de antisépticos urinarios:

- Ciprofloxacino: 500 mg c/12 h por 7 días.
- Sulfaprim: 960 mg c/12 h por 7 días.

Si se mantiene por alguna razón con sonda vesical permanente, se recomienda el uso de:
- Nitrofurantoina: 1 tab/día/noche.
- Sulfaprim: 480 mg/día/noche.

Y el cambio completo del sistema c/10 días.

Tratamiento del ataque transitorio de isquemia

El tratamiento médico consiste en:
- Control de los factores de riesgo:
  - Control de la presión arterial.
  - Suspender el hábito de fumar.
  - Tratamiento adecuado de las enfermedades cardiacas (insuficiencia cardiaca, arritmias y valvulopatías).
  - Eliminar el uso excesivo de alcohol.
  - Descontinuar el uso de anticonceptivos orales.
  - Realizar ejercicios físicos sistemáticamente.
  - Tratamiento de las hiperlipidemias.
  - Control adecuado de las enfermedades metabólicas (diabetes **mellitus**).
- Indicar agente antiagregante plaquetario:
  - Aspirina: 3 mg/kg/día.
  - Dipiridamol: Puede beneficiar a pacientes de riesgo elevado con isquemia cerebral previa pero no se recomienda de forma habitual.
  - Ticlopidina: Antiagregante plaquetario de acción comprobada, dado su costo y efectos colaterales lo colocan como droga de segunda línea (250 mg c/12 h).
  - Copidogrel: Inhibidor de la glicoproteína de adherencia IIIa-IIb que ha demostrado su utilidad a dosis de 75 mg/día. Su elevado costo es su inconveniente más fuerte e igualmente su asociación a aspirina; a dosis de 3 mg/kg/día tiene efecto sinérgico, aun cuando no ha demostrado esta asociación ser superior al uso de aspirina sola.
- Anticoagulantes: Se recomienda en los pacientes con ataque transitorio de isquemia y fuente embolígena cardiaca, excepto en pacientes afectos de endocarditis infecciosa. Dosis de heparina 1100 U/h en infusión continua y después de 48 h reducir dosis para mantener la duplicación del tiempo parcial de tromboplastina (TPT). No se recomienda anticoagulación rutinaria en el ataque transitorio de isquemia, aunque puede ser una opción en pacientes que se mantienen sintomáticos a pesar del tratamiento antiagregante.

El tratamiento quirúrgico consiste en la endarterectomía carotidea, sus indicaciones son:
- Pacientes con ataques transitorios de isquemias simples o múltiples que no responden al tratamiento antiagregante, en presencia de una estenosis carotidea de 70 % o más ipsolateral, comprobada por angiografía.
- Se recomienda también en pacientes con ataques transitorios de isquemias repetitivos y sin mejoría tras tratamiento antiagregante y con obstrucción carotidea entre 30-69 %.
- Enfermedad vertebrobasilar intracraneal.
- Se recomienda bypass intra y extracraneal en pacientes sintomáticos después de tratamiento máximo.
- La realización de procederes endovasculares incluido la colocación de stent en una opción terapéutica realizada, modernamente, en centros especializados con experiencia en este proceder.

Enfermedad cerebrovascular hemorrágica

La hemorragia intracerebral suele ser consecuencia de la rotura de un vaso arteriosclerótico que ha estado expuesto largo tiempo a la hipertensión arterial o que ha presentado trombosis local e isquemia secundaria. Menos frecuentemente, la causa es un aneurisma u otra malformación vascular congénita. La angiopatía amiloide produce hemorragias polares más frecuentes en ancianos. Otras causas como aneurismas micóticos, el infarto cerebral, las discrasias sanguíneas, las enfermedades

del colágeno y el abuso de cocaína u otras drogas ilegales son menos frecuentes en nuestro medio. La hemorragia intracerebral hipertensiva suele ser extensa, única y generalmente letal.

La hemorragia intracerebral puede aparecer en cualquier localización. Las más graves se localizan a nivel de los ganglios basales, la cápsula interna y el tálamo o en el cerebelo y el tallo encefálico.

Un hematoma disecciona, comprime y desplaza el tejido cerebral aumentando la presión intracraneal. La presión ejercida por los hematomas supratentoriales y el edema acompañante puede causar una herniación transtentorial. Si la hemorragia se abre al sistema ventricular, la sangre puede alcanzar el espacio subaracnoideo. Los hematomas de fosa posterior pueden expandirse y bloquear el sistema ventricular, produciendo una hidrocefalia aguda. En cualquiera de estos casos, aparece estupor o coma.

Hemorragia subaracnoidea (HSA)

Se define como la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo, consecuencia de la ruptura de vasos en la superficie del encéfalo o de la médula espinal. Es más frecuentemente producido por aneurismas o malformaciones arteriovenosas. Las condiciones clínicas del enfermo dependerán del lugar y la cuantía del sangrado.

Epidemiología

La rotura aneurismática tiene una prevalencia en la población entre 0,5-1 % y tiene una incidencia entre un 6-16 %. Los aneurismas de menos de 3 mm rara vez sangran y los mayores de 10 mm tienen enormes posibilidades de hacerlo, el tamaño promedio es entre 5-7 mm. La mortalidad es de alrededor de 25 %.

Otras causas menos frecuentes se incluyen las vasculitis, neoplasias del sistema nervioso central y trastornos hematológicos como la hemofilia, coagulopatía intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica.

El riesgo de resangrado en hemorragia subaracnoidea es de 4 % en las primeras 24 h y 1 % por día durante el primer mes. El vasoespasmo asintomático se presenta entre 20-30 % de los pacientes. La hidrocefalia se presenta en un 20 % de los casos en cualquier momento de su evolución. El síndrome hipernatremia-hipovolemia se presenta entre el 10-30 % de los casos.

Diagnóstico y cuadro clínico

Es típico el inicio brusco de cefalea intensa definida como el peor de su vida que puede acompañarse de una pérdida transitoria de conciencia con recuperación posterior o no, habitualmente asociado a un esfuerzo físico acompañado de signos de irritación meníngea (rigidez nucal, signo de Kerning, signo de Brudzinski, fotofobia).

Las condiciones clínicas del enfermo dependen del lugar y la cuantía del sangrado. Para la clasificación del cuadro clínico al ingreso se han descrito la escala de Hunt y Hess (tabla 86.4) y la escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos (tabla 86.5).

Tabla 86.4. Escala de Hunt y Hess (pacientes con hemorragia subaracnoidea)

Grado	Descripción clínica	Sobrevida (%)
I	Asintomático o cefalea leve	70
II	Cefalea moderada o intensa, rigidez nucal, no déficit neurológico focal o toma de pares craneales	60
III	Confusión, somnolencia y déficit focal leve	50
IV	Estupor, hemiparesia alteraciones vegetativas	20
V	Coma profundo, aspecto moribundo	10

Tabla 86.5. Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos

Grado	Escala de coma de Glasgow	Estado clínico
1	15	No hay síntoma neurológico
2	13-14	Cefalea o rigidez nucal
3	13-14	Con/sin defecto motor
4	8-12	Con/sin defecto motor
5	3-7	Con/sin defecto motor

La escala de Fisher asigna un valor de I a IV de acuerdo al patrón de sangrado, observado en una tomografía computarizada cerebral (tabla 86.6).

Tabla 86.6. Escala de Fisher TAC 1990

Grado	Descripción
I	No hay HSA
II	HSA en capa difusa
II	HSA con coágulos menos 1 mm
IV	HIP o HIV

Leyenda: TAC: tomografía axial computarizada, HSA: hemorragia subaracnoidea, HIP: hemorragia intraparenquimatosa, HIV: hemorragia intraventricular.

Los hallazgos de hemorragia en una o más cisternas o fisuras incluyen:
- Fisura interhemoisférica frontal.
- Cisterna cuadrigeminal.
- Cisterna supracelar.
- Cisterna ambiental.
- Valle Silviano (fisuras basales y laterales).

Exámenes complementarios

En la evaluación inicial se realizarán los exámenes complementarios siguientes:
- Hemograma con diferencial.
- Glicemia.
- Pruebas de coagulación sanguínea.
- Ionograma.
- Gasometría arterial (en pacientes comatosos).
- Electrocardiograma completo (12 derivaciones)

Para el diagnóstico por imagen se deben realizar los exámenes siguientes:
- Tomografía axial computarizada simple de cráneo: Corrobora el diagnóstico entre 80-90 % de los casos en las primeras 24 h, disminuye su sensibilidad en el decurso de los días.
- Punción lumbar: Se recomienda solo si hay sospecha de hemorragia subaracnoidea con tomografía axial computarizada de cráneo negativa o cuando esta no esté disponible.
- Angiografia por resonancia magnética.
- Arteriografía cerebral: Positiva entre 70-80 % de los casos, en los que fue negativa la repetición del estudio solo incrementa el diagnóstico en un 1-2 %.

Las complicaciones pueden ser:
- Resangrado: Típicamente una nueva cefalea o el empeoramiento neurológico lo sugieren debiéndose comprobar con una nueva tomografía axial computarizada. El 30 % de los pacientes resangran en los primeros 30 días y la incidencia máxima es alrededor de la segunda semana. Posteriormente el riesgo para aneurismas no reparados es entre 2-3 % anual.
- Vasoespasmo: Causa frecuente de muerte y discapacidad pudiendo presentarse hasta el 75 % de los pacientes pero con manifestación clínica en el 30 % de los mismos. Es más frecuente entre 3-14 días de la evolución. La angiografía es el método diagnóstico de elección pero la sonografía doppler transcraneal (TCD) por ser no invasiva y de fácil realización, así como su elevada especificidad se ha impuesto en el diagnóstico de esta complicación.
- Hidrocefalia: Se presenta hasta en el 60 % de los pacientes a veces asintomático.
- Convulsiones: Pueden presentarse entre el 15-75 % de los pacientes, tal vez por la irritación cortical del sangrado o por los efectos isquémicos relacionados con el vasoespasmo.

La medicación anticomicial preventiva no ha demostrado utilidad.

- Otras complicaciones no neurológicas: Alteraciones electrocardiográficas frecuentes que remedan un evento isquémico agudo. La hiponatremia es otra complicación frecuente aparentemente secundaria a la natruresis por niveles inadecuados de hormona antidiurética lo que puede provocar disminución del nivel de conciencia y convulsiones.

Tratamiento

Se debe indicar:

- Reposo según el caso y la enfermedad asociada.
- Tiempo operatorio y arteriográfico, se recomienda precoz con el objetivo de disminuir el resangrado; aunque se señala que tiende a aumentar el vasoespasmo, por ello solo se aconseja en los pacientes con Hunt-Hess I-II.
- No se recomienda usar antifibrinolíticos como ácido épsilon aminocaproico (EACA) o ácido tramexámico, por las complicaciones asociadas a su uso, aun cuando puede disminuir el riesgo de sangrado.
- Se recomienda, para el tratamiento preventivo del vasoespasmo, la nimodipina (30 mg) por vía oral 60 mg c/4 h o por vía intravenosa en dosis de 50 mg c/4 h.
- Los autores de este capítulo no indican la técnica de hemodilución-hipervolemia-hipertensión como manejo habitual, dado su eficacia no comprobada, lo complejo de su tratamiento y las complicaciones asociadas.
- La cefalea como signo del aumento de la presión intracraneal se sobrevalora cuando fundamentalmente depende de procesos inflamatorios y se debe controlar con analgésicos y no con tratamiento depletante, pocas veces justificado.

Hemorragia intracraneal no traumática

La hemorragia intracraneal ocurre cuando de forma espontánea y súbita hay ruptura de un vaso sanguíneo dentro del cerebro. Ello resulta en sangrado que se acumula en el parénquima cerebral, causando una repentina hipertensión intracraneal y un probable accidente cerebrovascular hemorrágico.

Diagnóstico

Se realiza teniendo en cuenta el cuadro clínico y el resultado de los exámenes complementarios, en este caso imaginológicos.

Cuadro clínico

Es característico que los síntomas comiencen de forma brusca con cefalea y déficit neurológicos progresivos. Los hematomas extensos localizados en los hemisferios producen hemiparesia; cuando se localizan en la fosa posterior producen síntomas de disfunción cerebelosa o del tallo encefálico (desviación conjugada de la mirada u oftalmoplejía, respiración estertorosa, pupilas puntiformes y coma). El coma es frecuente, apareciendo en minutos o desarrollándose gradualmente. Son frecuentes las náuseas, vómitos, delirio y convulsiones focales o generalizadas.

Las hemorragias extensas son fatales en >50 % de los pacientes. En los que sobreviven, se restaura el nivel de vigilia y el déficit neurológico mejora gradualmente. Persisten algunas afectaciones, incluyendo disfasia en las hemorragias con afectación del hemisferio dominante. Los hematomas pequeños pueden producir déficit focal similar a los de los ictus isquémicos.

Exámenes complementarios

Como se comentó anteriormente, la tomografía axial computarizada es el procedimiento diagnóstico de elección, ya que la hemorragia se observa fácilmente como una zona hiperdensa.

La resonancia magnética nuclear (RMN) también permite distinguir una hemorragia de un infarto isquémico, pero es menos práctica por sus necesidades logísticas y de personal especializado en la interpretación de las imágenes.

Tratamiento

El tratamiento es similar al del ictus isquémico, excepto porque los trombolíticos, antiagregantes

y anticoagulantes están contraindicados, de ahí la importancia de la realización precoz de la tomografía axial computarizada. Para el tratamiento médico se sugieren las mismas medidas generales e igual atención a las complicaciones que en los casos de infarto cerebral. Puede ser necesario administrar un analgésico opiáceo para aliviar la cefalea, así como benzodiacepinas para disminuir la ansiedad. Las náuseas y vómitos requieren el aporte de fluidos intravenosos.

En el tratamiento de la hipertensión arterial en la enfermedad cerebrovascular hemorrágica se recomienda la conducta siguiente:

- Presión arterial sistólica mayor o igual a 185 mm Hg, presión arterial diastólica mayor o igual a 110 mm Hg, presión arterial media mayor o igual a 135 mm Hg en dos tomas con 5 min de diferencia, administrar:
  - Labetalol: 10 mg por vía intravenosa en 2 min, repetir o doblar dosis hasta disminuir la tensión arterial o hasta alcanzar dosis acumulativa de 300 mg.
  - Metoprolol: 5 mg por vía intravenosa en 1 min y repetir c/5 min hasta lograr efectos deseados o dosis acumulativa de 15 mg.
  - Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (captopril, enalapril, ramipril, etc.), en las dosis habituales recomendadas, pueden ser una alternativa.
  - De ser requerido puede utilizarse el nitroprusiato de sodio por vía intravenosa, a dosis de 0,05-2,0 mcg/kg/min en infusión continua, prestando especial atención a la reducción de las cifras de tensión arterial media (TAM) para evitar disminuciones significativas que afecten la perfusión cerebral.
- La utilización de concentrado de factor VIIa recombinante, administrado antes de las 4 h de inicio de los síntomas, señalándose reducción del volumen del hematoma pendiente de estudios y confirmación, pero no se acompaña de mejora del pronóstico.

Tratamiento quirúrgico

La evacuación quirúrgica de las hemorragias que causan desplazamiento cerebral puede salvar la vida del paciente. La evacuación precoz de los hematomas cerebrales y cerebelosos puede salvar al enfermo, aunque en pacientes ancianos con angiopatía amiloide es frecuente un nuevo sangrado, con lo que el déficit neurológico suele ser mayor. La evacuación de los hematomas cerebrales profundos raramente está justificada, porque la mortalidad quirúrgica es elevada y suele existir una afectación neurológica grave, así como complicaciones posoperatorias que condicionan una elevada mortalidad.

El tratamiento endovascular, en especial para la hemorragia aneurismática, mediante la realización de una arteriografía percutánea con el uso de procedimientos endovasculares ha cobrado espacio como forma de acción de la radiología intervencionista en el manejo de estos pacientes. Lo anterior ha tenido mejores resultados que los obtenidos por medio de la cirugía convencional, cuando tras su estudio se considera la factibilidad de esta técnica.

Bibliografía

Del Toro Hung, C. (2020). Medicamentos con alternativa terapéuticas y opciones de la Medicina Natural y Tradicional. La Habana: Ministerio de Salud Pública.

Del Toro Hung, C. (2020). Remplazo de medicamentos genéricos que son consumidos por el segundo nivel de atención por modalidades terapéuticas de la Medicina Natural y Tradicional. La Habana: Ministerio de Salud Pública.

Gonzalez-Usigli, H. A. (2020). Enfermedad de Parkinson. Centro Médico Nacional de Occidente. Merck Sharp & Dohme Corp., Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, 1-11. Recuperado de: https://www.msdmanuals.com/es/hogar/enfermedades-cerebrales,-medulares-y-nerviosas/trastornos-del-movimiento/mioclon%C3%ADa

Kulisevsky Bojarski, J. (2019). Enfermedad de Parkinson. Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Fundación de la Sociedad Catalana de

Neurología. pp. 1-38. Recuperado de: https://sid-inico.usal.es/documentacion/enfermedad-de-parkinson-guia-terapeutica-de-la-sociedad-catalana-de-neurologia/

Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, A. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. Rev. Med. Clin. Condes. 27(3) 363-379. Recuperado de: https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0716864016300372&r=202

Ministerio de Salud (2010). Guía Clínica. Enfermedad de Parkinson. Ministerio De Salud. Santiago: Minsal. Recuperado de: https://www.minsal.cl/portal/url/item/955578f79a0cef2ae04001011f01678a.pdf

Sosa Sánchez, T. M. (2019). Protocolos de actuación de la enfermedad de Parkinson. Servicio de Neurología y Neurofisiología. Hospital Universitario "General Calixto García".

Sosa Sánchez, T. M. (2016). Enfermedad de Parkinson. En: Medicina Interna. Diagnóstico y Tratamiento. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Cap. 83, pp. 564-568. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_83.pdf

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 87

Enfermedad de Parkinson

Teresa de las Mercedes Sosa Sánchez

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso degenerativo de presentación generalmente esporádica. Fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817. La causa es desconocida, aunque probablemente multifactorial, siendo los principales factores etiológicos de naturaleza genética y ambiental. Se han hecho importantes avances en los posibles mecanismos de degeneración neuronal. Este extraordinario progreso se debe a los nuevos descubrimientos sobre la anatomía y función de los ganglios basales y por estudios de parkinsonismo en modelos experimentales.

Etiología y fisiopatología

El parkinsonismo secundario es causado por la pérdida de la dopamina o de la interferencia sufrida por su acción en los núcleos basales, debida a otros trastornos degenerativos, diversos fármacos o toxinas exógenas como los antipsicóticos, fenotiacinas, butiferonas u otros que bloquean los receptores de dopamina. También ocurre por la intoxicación de monóxido de carbono o manganeso, la hidrocefalia, los tumores, la enfermedad cerebrovascular y otros.

La enfermedad de Parkinson se inicia generalmente en las personas entre los 50-60 años, aunque se puede presentar en personas de menor edad; es crónica y progresiva, causando una pérdida paulatina de la capacidad física y mental, hasta llegar a la discapacidad total.

Su base anatomopatológica se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra en su parte compacta, del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína α-sinucleina anormalmente plegada.

La mayoría de los pacientes de Parkinson se encuentran en situación de doble vulnerabilidad: vejez y discapacidad.

Aunque de forma general se desconoce el origen de la enfermedad, algunos casos son producidos por la exposición a traumatismos, drogas o medicamentos y existen formas hereditarias de la enfermedad. Numerosas teorías intentan explicar el deterioro neurológico que produce esta patología.

Se cree que algunos pesticidas y toxinas, junto a cierta predisposición genética, podrían ser los desencadenantes de la enfermedad; otras teorías avalan la posibilidad de que los radicales libres dañen los tejidos y las neuronas. El factor genético justificaría determinadas formas hereditarias de Parkinson en algunos grupos de familias.

Por otra parte, durante el proceso de envejecimiento se reduce la concentración de dopamina en estructuras transportadoras, que llevan el neurotransmisor de unas neuronas a otras. Algunos estudios indican que las personas de edad muy avanzada no son susceptibles al desarrollo de la enfermedad, indicando que el proceso de envejecimiento en sí mismo no es el principal factor de la enfermedad.

La enfermedad de Parkinson se suele denominar idiopática, lo cual significa que se desconoce su causa primaria, para distinguirla del llamado parkinsonismo, que tiene lugar por una causa conocida. Aunque el déficit de dopamina es el defecto primario de la enfermedad de Parkinson, aún queda por descubrir cómo se pierde esta dopamina.

Los estudios indican que la causa es una combinación de susceptibilidad genética y factores ambientales.

Diagnóstico y cuadro clínico

Al inicio suele ser difícil de apreciar los primeros síntomas y, con frecuencia, los enfermos y sus familiares los pasan por alto, ya que evolucionan con lentitud y tienden a atribuirse a las alteraciones naturales del envejecimiento. El dolor del cuello, hombros, caderas, espalda o de las extremidades es un síntoma inicial muy frecuente y puede preceder a los trastornos de la motilidad durante meses. Otros pacientes refieren al principio fatigabilidad excesiva, temblor en una mano, caídas inexplicables o pérdida de la destreza manual.

La voz se torna suave y monótona, la rigidez es ligera y comienza la lentitud de los movimientos o la disminución del balanceo natural de un brazo al caminar, comienza una disminución del parpadeo de 12-20 parpadeos/min, se reduce a 5-10 parpadeos/min en este tipo de enfermos; aparece ensanchamiento palpebrales, que da la impresión de mirada fija (signo de Stellwag).

La disminución de la movilidad de los músculos faciales imparte la apariencia inexpresiva característica de estas personas (hipomimia).

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la lenta aparición de modo asimétrico de cuatro elementos principales, como son temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y alteración de los reflejos posturales. Además, hay numerosas manifestaciones tanto motoras como cognitivas, autonómicas y sensoriales.

El temblor está presente a menudo en estadios precoces de la enfermedad, es un temblor de reposo asimétrico de las manos, grosero (4-6 Hz/s). El temblor, sin embargo, disminuye al mantener una postura. Afecta principalmente a manos y pies, aunque también afecta con frecuencia a la cara, labios, mandíbula y músculos de la lengua. El temblor de las manos produce la característica de "cuenta de monedas" que se produce por la postura de la mano, con la muñeca flexionada, dedos extendidos y pulgares aducidos. Suele comenzar por un brazo y posteriormente afectar al brazo contralateral o a la pierna.

La reducción o enlentecimiento (acinesia o bradicinesia) de los actos motores automáticos y voluntarios es el componente más incapacitante de la enfermedad, afectando principalmente a la cara y los músculos axiales; la cual, en combinación con el temblor y la rigidez, hace que tareas simples como escribir, vestirse o abrocharse botones se conviertan en imposibles. Se produce un enlentecimiento progresivo de los movimientos voluntarios, particularmente en la iniciación de determinados movimientos como pasear, girarse en la cama y de la destreza manual, que conduce a la micrografía. Típicamente la marcha es "a pequeños pasos". La última expresión de la bradicinesia es el llamado "bloqueo o congelación", donde el paciente repentinamente se queda enganchado en el sitio, incapaz de dar un paso adelante, como si los pies estuvieran pegados al suelo. Este hecho típicamente ocurre cuando el paciente se levanta de una silla, intenta cambiar de dirección mientras camina o cambia de una superficie a otra (atravesar puertas). La rigidez y la hipertonía tienden aparecer en etapas más avanzadas de la enfermedad. En la enfermedad de Parkinson están rígidos todos los músculos de las extremidades afectadas, produciendo aumento del tono a lo largo de todo el movimiento pasivo de la extremidad, por lo que se ha comparado con la sensación que se tiene al doblar una barra de plomo (rigidez plástica). En la mayoría de pacientes hay una disminución fásica del tono, produciendo una rigidez en rueda dentada, que se nota mejor cuando se flexiona y extiende pasivamente o supinando y pronando la muñeca del paciente.

Como los reflejos de enderezamiento están afectados, el paciente tiene dificultad para corregir las anomalías posturales. Con la progresión de la enfermedad los pacientes se sienten inestables y se dan cuenta de los constantes ajustes posturales imperceptibles que normalmente ocurren. Tienen dificultad para mantenerse de pie en posición recta

y cuando intentan caminar hacia delante la cabeza y el tronco se mueven desacompasados con los pies, que son incapaces de seguirlos para evitar la caída, que puede ser grave al caer los pacientes al suelo.

Los pacientes no se atreven a cambiar de dirección sin pararse y recuperar su postura inicial y volver a repetir el proceso completo. Las tareas sencillas como volverse en el aseo para alcanzar la toalla acaban en caídas. Cualquier maniobra en espacios reducidos puede terminar en problemas. Entrar y salir de la bañera, a menos que haya algo en lo que apoyarse, puede ser completamente imposible.

Otros síntomas de la enfermedad de Parkinson son:

- Existe una disminución del olfato en el 70 % de los pacientes. La visión también se afecta, incluyendo la percepción de los colores. El paciente puede experimentar cambios en las sensaciones térmicas, llamaradas de calor, sudoración excesiva, calambres y sensaciones urentes en las piernas.
- Trastornos del habla: La disartria del paciente parkinsoniano es hipocinética y se combina con una hipofonía.
- Autonómicas: La hipotensión ortostática, impotencia, estreñimiento, seborrea y alteraciones de la regulación térmica son también datos tardíos de esta enfermedad.
- Trastornos del sueño: Muy frecuentes en la enfermedad de Parkinson. Consisten inicialmente en una alteración del ritmo, pero posteriormente es un insomnio que se debe a diferentes causas como falta de movilidad, depresión, acatisia, mioclonus nocturno o síndrome de las piernas inquietas. Otros problemas son sueños vívidos, vocalizaciones nocturnas, excesiva somnolencia diurna. A veces estos problemas se relacionan con la medicación, sobre todo los sueños vívidos y pesadillas.
- Depresión: Aproximadamente un 40 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson sufren depresión, inherente a la enfermedad, o reactiva. Desde los primeros momentos puede existir una depresión, a veces ansiedad y ocasionalmente una sensación de intranquilidad interior, junto con deseo de moverse sin poder estar quieto; es decir, una acatisia.
- Demencia: Se produce en un 15-25 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson y aunque es clínicamente distinguible de la enfermedad de Alzheimer (EA), en ocasiones la diferenciación no es fácil. A veces pueden coexistir las dos enfermedades, pues ambas son relativamente frecuentes en los ancianos. La demencia de la enfermedad de Alzheimer es cortical y se caracteriza por pérdida de memoria, afasia, apraxia y agnosia. El deterioro cognitivo de la enfermedad de Parkinson es subcortical y se caracteriza por una bradifrenia o enlentecimiento de los procesos del pensamiento, síndrome disejecutivo, dificultad para cambiar la atención mental, falta de iniciativa, apatía, depresión y, menos frecuente, un síndrome afaso-apracto-agnósico como en la enfermedad de Alzheimer.

Estadios de la enfermedad de Parkinson

Habitualmente se utiliza la clasificación en estadios de Hoehn y Yahr; se trata de una escala ordinal que indica la situación evolutiva de la enfermedad. De modo más simple, se describen a continuación las principales características clínicas de la enfermedad de Parkinson en grado leve, moderado y avanzado:

- Enfermedad leve: En este estadio la exploración solo muestra una ligera disminución del braceo en el lado afecto, ligera rigidez y leve temblor. La incapacidad es nula o mínima. El paciente realiza, sin ayuda, todas las actividades de la vida diaria y le cuesta un poco de trabajo abotonarse el primer botón de la camisa, levantarse de un sillón muy bajo, girar con rapidez en la cama. Sigue llevando a cabo sus obligaciones laborales y sociales.
- Enfermedad moderada o fase de estado: La progresión de la enfermedad de Parkinson comienza a impedir que el enfermo lleve a cabo su actividad sociolaboral y familiar. Al paciente

puede costarle mucho trabajo realizar ciertas habilidades, para las que ya precisa ocasionalmente ayuda como abotonarse, introducir el brazo en la manga en la chaqueta, entrar y salir de la bañera, afeitarse, cortar la carne, levantarse de la cama y de un sillón bajo. En la exploración se observa que la rigidez y bradicinesia son marcadas, el temblor puede ser manifiesto, el paciente camina arrastrando la pierna, no bracea, el codo se coloca en flexión y la mano comienza a adoptar una postura en tienda de campaña. El síndrome se ha hecho bilateral, aunque es asimétrico y hay rigidez axial. Los reflejos posturales están todavía conservados y no hay episodios de congelación de la marcha.

- Enfermedad avanzada: Después de varios años (entre 5-10) de una gran eficacia del tratamiento con levodopa, la mayoría de pacientes vuelven a empeorar. Entran en una nueva fase de la enfermedad, en la que aparecen una serie de cambios que obligan a hacer importantes modificaciones en el tratamiento. Las complicaciones más importantes de la enfermedad de Parkinson a largo plazo son las alteraciones motoras (fluctuaciones y discinesias) y las alteraciones del comportamiento. El enfermo, que hasta ahora había obtenido una mejoría notable, y sobre todo estable, percibe que por momentos se agudizan los síntomas de la enfermedad. A estos periodos con empeoramiento de los síntomas parkinsonianos se les llama "periodos off". No obstante, durante una gran parte del día el enfermo se encuentra bien. A estos periodos sin síntomas parkinsonianos se les denomina "periodos on". Los periodos off alternan con los on y entonces se dice que el paciente presenta fluctuaciones. Además de estas oscilaciones de la clínica parkinsoniana, durante los periodos on aparecen movimientos involuntarios anormales, llamados discinesias.

Exámenes diagnósticos y complementarios

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es esencialmente clínico y los estudios paraclínicos, como la analítica y la neuroimagen, solo sirven para descartar los parkinsonismos secundarios:

- Farmacológicas: La estimulación dopaminérgica con levodopa es un factor diagnóstico terapéutico de inestimable valor. El paciente afecto de enfermedad de Parkinson presenta una respuesta muy favorable al tratamiento; mientras que en otras condiciones la respuesta suele ser variable e incluso nula. Las medicaciones pueden aumentar la especificidad del diagnóstico: si hay respuesta a las sustancias dopaminérgicas, indica que el parkinsonismo es de origen presináptico. Lo más sencillo es ver la respuesta con levodopa, que se considera negativa solo si dosis elevadas, de al menos 1000 mg/día, son inefectivas. Un test más rápido es la respuesta a la apomorfina subcutánea.
- Pruebas de olfacción: Existe un déficit no relacionado con la edad. Los exámenes de laboratorio son normales.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR): En este se puede cuantificar el ácido homovanílico, un metabolito de la dopamina que, en los casos de esta afección, se encuentra bajo; este hallazgo no es específico ni constante en esta enfermedad.
- Electroencefalograma (EEG): Carece de especificidad.
- Tomografía axial computarizada (TAC): Muestra dilatación ventricular y atrofia cortical en algunos pacientes, propia de la edad en grados variables.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo: Puede demostrar hipointensidad putaminal.
- Tomografía computarizada de emisión de fontón único (SPECT): Para explorar el estado de la función simpática posganglionar, puede existir una disminución en la captación posganglionar.

Diagnóstico diferencial

El reto fundamental en el diagnóstico es diferenciar la enfermedad de Parkinson típica de los múltiples síndromes parkinsonianos causados por otras enfermedades degenerativas, por medicamentos o toxinas, como resultado de procesos vasculares, traumas craneoencefálicos, tumores,

causas tóxicomedicamentosas o procesos infecciosos e inflamatorios. En Cuba, las causas más frecuentes son el uso prolongado de psicofármacos, mayormente fenotiacinas, y la enfermedad cerebrovascular en forma de infartos múltiples.

Primeramente se debe realizar el diagnóstico diferencial con los parkinsonismos secundarios y los síndromes parkinsonianos plus.

En enfermedad de Parkinson plus, la clínica extrapiramidal va acompañada de otras manifestaciones (demencia, ataxia, discinesias, amioatrofias o piramidalismo).La parálisis supranuclear progresiva (PSP) se distingue por las alteraciones de la mirada conjugada, con imposibilidad para la mirada vertical, pero los síntomas parkinsonianos obligan al diagnóstico diferencial.

La demencia o los cuadros clínicos de depresión en los ancianos son también un diagnóstico diferencial a tener en cuenta.

La parálisis seudobulbar, causada por infartos lacunares, puede producir un cuadro clínico que simula ciertos aspectos de la enfermedad de Parkinson y la hidrocefalia normotensa.

Pronóstico

En la práctica se observan diferentes grados de afectación en el tiempo, algunos pacientes requieren ayuda para las actividades diarias antes de los 10 años de evolución y otros mantienen signos muy ligeros e independencia luego de 15 años o más después del diagnóstico.

Los que se asocian a mejor pronóstico fueron el temblor como forma de presentación y edades de inicio tempranas. Además, presentan una evolución tórpida los pacientes con inicio de la enfermedad en edades avanzadas y una forma rígida hipocinética de presentación.

En los pacientes con enfermedad de Parkinson de nuevo diagnóstico se debe considerar como predictores de un deterioro motor y cognitivo rápido, con invalidez y aumento en la mortalidad, los factores siguientes:

- Paciente anciano mayor de 70 años.
- Pérdida temprana (menos de 5 años) de respuesta a la levodopa.
- Forma rígida e hipocinética.
- Inestabilidad y trastornos posturales.
- Comorbilidades asociadas como enfermedad cerebrovascular, déficit auditivo o visual.
- Niveles bajos de ácido homovanílico en plasma y en líquido cefalorraquídeo.
- Niveles bajos de β-amiloide en el líquido cefalorraquídeo.
- Portadores del alelo ApoE-ε2.

Tratamiento

Se recomiendan las siguientes sugerencias a tener en cuenta para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson:

- El tratamiento debe ser eficaz y continuarse durante el resto de la vida del paciente.
- El grado de mejoría alcanzado por cada fármaco empleado es variable en cada paciente.
- Debe ser individualizado, sujeto a valoraciones periódicas y a un seguimiento adecuado.
- Se debe tener en cuenta el estadio de la afección, los síntomas predominantes, el grado de invalidez, la relación costo-riesgo-beneficio de cada medida terapéutica.
- El objetivo del tratamiento es devolver la capacidad funcional al enfermo.
- Se debe utilizar la dosis más baja posible que compense al paciente.
- El tratamiento debe ser multidisciplinario con la participación de psicólogos, fisiatras, internistas y neurólogos.

Tratamiento farmacológico

La levodopa se mantiene como la base del tratamiento farmacológico. Además, existen tres grandes grupos para el tratamiento sintomático:

- Precursores de la dopamina: Levodopa en diferentes formulaciones con distintos inhibidores de la dopa-descarboxilasa para aumentar su biodisponibilidad.
- Agonistas del receptor dopaminérgico: Hay diferentes disponibles por vía oral o transdérmica.

- Inhibidores enzimáticos de la degradación de la levodopa.
- Estreñimiento: Para prevenir o aliviar el estreñimiento (que puede ser el resultado de la enfermedad, los agentes antiparkinsonianos y la inactividad), los pacientes deben consumir una dieta rica en fibras, realizar ejercicios siempre que sea posible y beber cantidades suficientes de líquidos. Los suplementos en la dieta (por ejemplo, psilio) y los laxantes estimulantes (por ejemplo, 10-20 mg de bisacodilo vía oral 1 v/día) pueden ser de ayuda.
- Problemas urinarios: Nicturia o incontinencia urinaria. Disminuir la ingesta de líquidos en las horas de la noche, se puede utilizar oxibutinina de 5-10 mg al acostarse. Siempre se debe contar con una evaluación por el especialista de urología.
- Problemas sexuales: Requiere de una correcta evaluación de los tratamientos que está recibiendo y remitirlo a consulta especializada.
- Hipotensión ortostática: Eliminar en lo posible los fármacos que pueden empeorar la enfermedad; aumentar la ingesta de sodio, líquidos, elevar la cabecera de la cama unos 15 cm; no levantarse bruscamente desde un aposición de decúbito, primero ladearse e irse incorporando de manera paulatina de la cama, desde la posición de sentado para evitar las caídas.
- Dolor: Normalmente su presencia está relacionada con periodos off o infradosificación de la terapia dopaminérgica y responde casi siempre al ajuste de estos fármacos.
- Alteración del habla: Valorar al paciente con un logopeda; en pacientes con trastornos de la deglución (disfagia) se recomienda los espesantes, también ayudan en el manejo de la disfagia, que en casos graves se puede precisar de gastrostomía o yeyunostomía (tabla 87.1).

Tabla 87.1. Fármacos comúnmente empleados en el manejo de la enfermedad de Parkinson

Indicación	Dosis inicial (mg)	Posología habitual	Dosis de mantenimiento (mg/día)	Efectos adversos más relevantes
Manifestaciones motoras				
Rasagilina	1	24 h	1	Cefaleas, náuseas, pesadillas, TCI
Levodopa/ carbidopa o benzeracida	50/12,5	c/8 h, c/4 h, c/3 h de acuerdo a la necesidad del paciente	300/75-1000/100 de acuerdo a la necesidad del paciente	Náuseas, hipotensión, fluctuaciones motoras (discinesias)
Rotigotina	2	c/24 h	6-8	Náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI, rash
Ropinirol	0,25 SR | 2,0 ER	c/8 h SR | c/24 h ER	1,5-3 | 8-24	Náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI
Pramipexol	0,088 SR | 0,26 ER	c/8 h SR | c/24 h ER	1,1-3,3 | 1,05-3,15	Náuseas, edema EE.II, somnolencia, TCI
Apomorfina subcutánea	1-10	Según prescripción	3-30	Náuseas, hipotensión, TCI, nódulos
Entacapona	200	c/8 h	600-2000	Gastrointestinal, orina rojiza
Tolcapona	1	c/8 h	300-600	Hepatotoxicidad (vigilar), gastrointestinal

Tabla 87.1. (cont.)

Indicación	Dosis inicial (mg)	Posología habitual	Dosis de mantenimiento (mg/día)	Efectos adversos más relevantes
Trihexifenidilo	1	c/8 h	5-15	Deterioro cognitivo, gastrointestinal
Disquinesias/fluctuaciones				
Amantadina	100	c/24 h	200 (2 tomas)	Edema, lívedo reticularis, insomnio, TCI
Safinamida	50	c/24 h	50-100	Náusea, mareo, fatiga, cefalea
Depresión/ansiedad				
Nortriptilina	20-40	c/8 h	30-150	Sequedad de boca, estreñimiento, hipotensión
Venlafaxina	75	c/12 h	150-375	Astenia, gastrointestinal, disfunción sexual
Paroxetina	20	c/24 h	60	Hipotensión, disfunción sexual, gastrointestinal
Psicosis/trastorno de control de impulsos				
Clozapina	12,5	c/12 h	200-300	Agranulocitosis (vigilar), somnolencia
Quetiapina	25	c/12/24 h	150	Somnolencia, hipotensión, gastrointestinal
Trastorno de conducta de sueño en la fase REM				
Clonazepam	0,25-0,5	Por la noche	0,5-4	Somnolencia, fatiga, mareo
Melatonina	3	Por la noche	3-12	Somnolencia, fatiga, mareo
Hipotensión ortostática				
Fludrocortisona	0,1	c/24 h	0,1-0,2	Hipokalemia, edema, insuficiencia cardiaca, hipertensión supina
Piridogstismina	30	c/8 h	90-180	Dolor abdominal, náuseas, sialorrea
Deterioro cognitivo				
Rivastigmina	1,5 (oral)/ 4,6 (parche)	c/12/24 h	3-12/4,6-13,3	Náuseas, vómitos, bradicardia, cefalea

Leyenda: TCI: trastornos de control de impulsos, REM: movimiento ocular rápido, SR: slow release, ER: extended release, EE.II: en extremidades inferiores.

Tratamiento quirúrgico

Si los fármacos son ineficaces o tienen efectos adversos intolerables, puede considerarse la cirugía, que incluye la estimulación cerebral profunda y la cirugía lesional.

A menudo se recomienda la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o del globo pálido interno para pacientes con discinesias inducidas por levodopa o fluctuaciones motoras significativas; este procedimiento puede modular la hiperactividad en los ganglios basales y así disminuir los síntomas parkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Para los pacientes que solo presentan temblor, a veces se recomienda la estimulación del núcleo ventral intermedio del tálamo; sin embargo, como la mayoría de los pacientes tienen también otros síntomas, suele preferirse la estimulación del núcleo subtalámico, que alivia el temblor y también otros síntomas. Cuando el principal problema es el control inadecuado de las discinesias o cuando los pacientes tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo, el globo pálido interno es un buen blanco.

La cirugía lesional tiene como objetivo detener la hiperactividad dirigida al tálamo desde el globo pálido interno; a veces se lleva a cabo talamotomía para controlar el temblor en pacientes con enfermedad de Parkinson con predominio de temblor. Sin embargo, la cirugía lesional no es reversible y no puede ser modulada en el tiempo; no se recomienda la cirugía lesional bilateral, ya que puede tener efectos adversos graves como disfagia y disartria. La cirugía lesional que comprende el núcleo subtalámico está contraindicada porque causa un balismo grave.

La selección del paciente es el factor más importante para la cirugía funcional exitosa en la enfermedad de Parkinson. La cirugía suele considerarse cuando el tratamiento farmacológico de las discinesias discapacitantes y las fluctuaciones motoras es ineficaz o está muy limitado. El tratamiento farmacológico puede ser inadecuado porque el fármaco tiene efectos adversos que impiden mayores aumentos en la dosis de levodopa, lo que podría disminuir los síntomas.

Otros criterios de selección incluyen:

- Enfermedad de Parkinson presente durante 5-15 años.
- Edad del paciente <70 años.
- Sin deterioro cognitivo significativo, sin trastorno afectivo y, dependiendo de la expectativa de vida, sin enfermedad terminal (por ejemplo, cáncer, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, cardiopatía significativa, diabetes **mellitus** no controlada o hipertensión).

Los pacientes con deterioro cognitivo, demencia o un trastorno psiquiátrico no son candidatos adecuados para la cirugía, porque puede agravar el deterioro cognitivo y los trastornos psiquiátricos, así como el riesgo de deterioro mental adicional es mayor que los beneficios de cualquier mejora en la función motora.

Tratamiento de medicina natural y tradicional

Esta es muy efectiva para mantener la actividad física, la sedación y el apoyo para un sueño de calidad.

También se recomiendan los ejercicios terapéuticos tradicionales y la ozonoterapia.

Se recomienda la fitoterapia. De los fitofármacos, los más indicados son el tilo en infusión (que, además, tiene una acción de antiagregante plaquetaria), la manzanilla en infusión, pasiflora en infusión o melito, la valeriana en infusión y la moringa en infusión o tabletas. Para el estreñimiento se recomienda la cañandonga en jarabe y el polen en melito o tabletas. También se puede usar la terapia con flores de Bach que se encuadra como una variante de terapia médica alternativa.

Actividad y medidas físicas

Uno de los objetivos es que los pacientes deben aumentar sus actividades diarias en el máximo

grado posible. Si no pueden hacerlas, la fisioterapia o la terapia ocupacional, que puede involucrar un programa de ejercicios, pueden ayudar a condicionarlos físicamente. Los terapeutas pueden enseñar a los pacientes estrategias de adaptación y ayudarlos a realizar sus propias adaptaciones en el hogar (por ejemplo, instalar un pasamanos para reducir el riesgo de caídas).

Cuidador y cuestiones del final de la vida

Debido a que la enfermedad de Parkinson es progresiva, los pacientes finalmente necesitan ayuda con sus actividades diarias normales. Los cuidadores deben ser guiados hacia recursos que pueden ayudarlos a aprender acerca de los efectos físicos y psicológicos de la enfermedad de Parkinson y las formas de ayudar al paciente a funcionar lo mejor posible. Puesto que este cuidado es cansador y estresante, se debe estimular a los cuidadores a contactar grupos de apoyo con el objetivo de obtener soporte social y psicológico.

Con el tiempo, la mayoría de los pacientes adquieren una discapacidad grave y quedan paralizados; pueden ser incapaces de comer, incluso con asistencia. Debido a que la deglución se vuelve cada vez más difícil, aumenta el riesgo de muerte secundaria a neumonía aspirativa. Para algunos pacientes que no cuentan con un apoyo familiar adecuado, un hogar de ancianos puede ser el mejor lugar para su cuidado.

Bibliografía

Chile. Ministerio de Salud. (2010). Guía clínica de enfermedad de Parkinson. Ministerio de Salud. Santiago de Chile: Minsal, 2010. Recuperado de: https://www.minsal.cl/portal/url/item/955578f79a0cef2ae04001011f01678a.pdf

Gonzalez-Usigli, H. A. (2020). Enfermedad de Parkinson. Centro Médico Nacional de Occidente. Kenilworth, NJ. Merck Sharp. 1-11.

Kulisevsky Bojarski, J. Enfermedad de Parkinson. (2019). Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creui Sant Pau. Fundación de la Sociedad Catalana de Neurología.1-38.

Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, A. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. Rev. Med. Clin. Condes, 27(3) 363-379]. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300372

Sosa Sánchez, T. M. (2019). Protocolos de actuación de la enfermedad de Parkinson. Servicio de Neurología y Neurofisiología. Hospital Universitario "General Calixto García".

Sosa Sánchez, T. M. (2014). Actualización de diagnóstico y tratamiento en Medicina Interna. [CD- ROM]. La Habana.Editorial de Ciencias Médicas.

Toro Hung, C., del (2020). Medicamentos con alternativa terapéuticas y opciones de la Medicina Natural y Tradicional. Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba.

Toro Hung, C., del (2020). Remplazo de medicamentos genéricos que son consumidos por el segundo nivel de atención por modalidades terapéuticas de la Medicina Natural y Tradicional. Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba.

Capítulo 88

Epilepsia

Teresa de las Mercedes Sosa Sánchez

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica, no transmisible que afecta a unos 50 millones de personas en todo el mundo, tiene una distribución bimodal, siendo mayor en las dos primeras décadas de la vida y luego a partir de la sexta década. Esta enfermedad tiene implicaciones intelectuales, psicosociales y económicas, por lo que su diagnóstico, tratamiento precoz y correcto, impacta en los indicadores de salud como los años de vida saludables.

El término epilepsia viene de la palabra griega epilambaneim, la cual significa "sorpresa, ataque, apoderarse de o caerse sobre sí mismo". Se denomina crisis epiléptica a la aparición transitoria de signos y síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro.

La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. La definición de epilepsia requiere la presencia de al menos una crisis.

La definición clínica operativa (práctica) de la epilepsia es:

- Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación.
- Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similares al riesgo.
- Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes, similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
- Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Se considera que la epilepsia está resuelta en los sujetos con un síndrome epiléptico dependiente de la edad, que han superado la edad correspondiente o en aquellos pacientes que se han mantenido sin crisis durante los 10 últimos años y que no han tomado medicación antiepiléptica durante al menos en los últimos 5 años.

Epidemiología

Según estimaciones, se diagnostican anualmente unos 5 millones de casos de epilepsia en todo el mundo. En los países de altos ingresos, se estima que 49 de c/100 000 personas son diagnosticadas de epilepsia cada año. En los países de ingresos bajos y medianos, esa cifra puede ser de hasta 139 de c/100 000 personas. Cerca del 80 % de los pacientes con epilepsia viven en países de ingresos bajos y medianos. En Cuba tiene una prevalencia estimada de 2-6 %. Se reporta una proporción estimada de epilepsia activa (continúan con crisis o necesitan tratamiento) de 4-10 por 1000.

Las clasificaciones sirven para varios fines, entre ellos proporciona un marco para entender el tipo de crisis que tiene el paciente; los otros tipos de crisis que son más probables que tengan lugar en esa persona, los potenciales desencadenantes de sus crisis y, a menudo, sus pronósticos. También informa sobre los riesgos de las comorbilidades, entre ellas, las dificultades de aprendizaje, el deterioro intelectual, rasgos psiquiátricos como el trastorno del espectro autista y el riesgo de mortalidad; por ejemplo, la muerte súbita e inesperada en las epilepsias y orientar la elección de los tratamientos antiepilépticos.

Clasificación de las crisis epilépticas

La clasificación de las crisis es el primer nivel del diagnóstico de las epilepsias. Para las crisis focales, especificar el nivel de alteración de conciencia es opcional. Conservar el nivel de conciencia quiere decir que la persona tiene conciencia de sí misma y de su entorno durante la crisis. Una crisis focal sin alteración del nivel de conciencia corresponde al término previo de crisis parcial simple. Una crisis focal con alteración del nivel de conciencia corresponde al término previo de crisis parcial compleja y se refiere a la alteración del nivel de conciencia durante cualquier parte de la crisis. Las crisis focales sin y con alteración del nivel de conciencia, opcionalmente, pueden caracterizarse por uno de los síntomas de inicio motor o no motor, reflejando el primer signo o síntoma prominente en la crisis.

Las crisis deben ser clasificadas por la manifestación más temprana y prominente, excepto cuando la crisis sea por detención del comportamiento, en la cual el cese de actividad es la manifestación dominante durante la crisis. Denominar una crisis focal puede omitir mencionar la alteración del nivel de conciencia cuando este aspecto no es aplicable o no conocido y, en ese caso, se clasificaría la crisis directamente como de inicio motor o no motor. Las crisis atónicas y los espasmos epilépticos usualmente no tienen un nivel de conciencia especificado.

Las crisis cognitivas implican alteración del lenguaje y otras funciones cognitivas, manifestaciones positivas como el déjà vu, alucinaciones, ilusiones o con distorsiones de la percepción. Las crisis emocionales involucran ansiedad miedo, alegría y otras emociones o apariencia de afecto sin emociones, subjetivas.

Una ausencia es atípica porque el inicio y culminación son lentos o hay cambios significativos en el tono, lo cual es respaldado por el registro de la descarga atípica punta-onda lenta en el electroencefalograma (EEG).

Una crisis puede estar en la categoría de no clasificada debido a inadecuada información o imposibilidad de ubicarla en las otras categorías de tipos de crisis (fig 88.1).

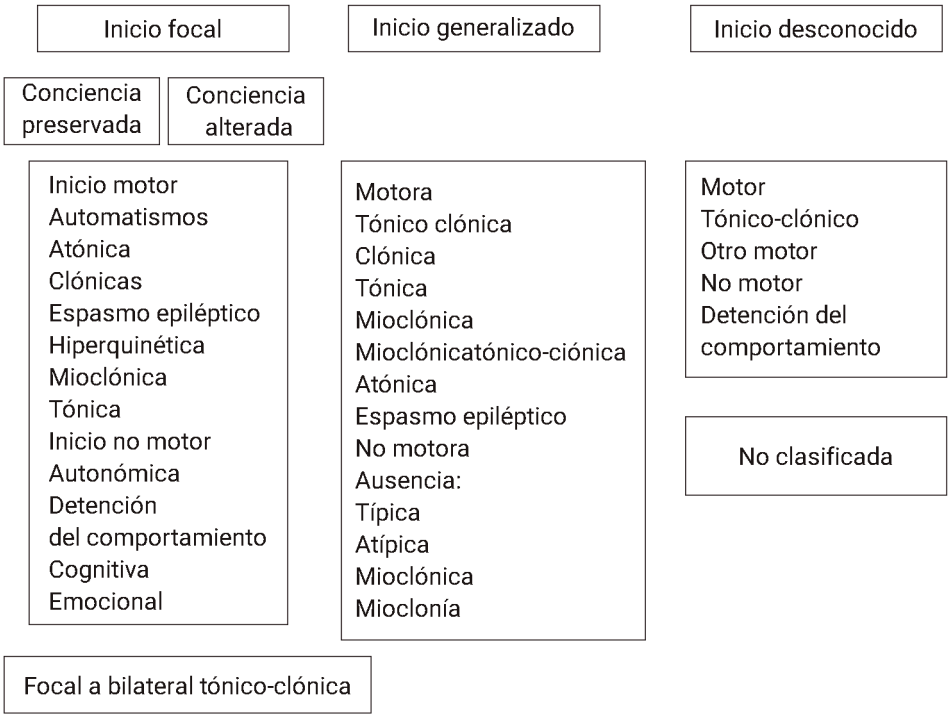

Fig. 88.1 Clasificación operacional de los tipos de crisis. Fuente: Versión extendida de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE en sus siglas en inglés), 2017

La clasificación de acuerdo al inicio de la crisis tiene una base anatómica, mientras que la clasificación de acuerdo al nivel de conciencia tiene una base comportamental, justificada a través de la importancia práctica de la alteración del nivel de conciencia. Ambos métodos de clasificación están disponibles y pueden ser usados en conjunto.

Los médicos han sido conscientes, desde hace tiempo, que las llamadas crisis generalizadas (por ejemplo, una crisis de ausencia con actividad punta-onda generalizada en la electroencefalografía) no se manifiesta por igual en todas las partes del cerebro.

El concepto de bilaterales es más significativo en lugar de generalizada, involucrando algunas crisis, ya que estas pueden ser bilaterales sin comprometer todas las redes cerebrales. Las manifestaciones bilaterales no necesariamente son simétricas. El término "focal a bilateral tónica-clónica" sustituyó a "secundariamente generalizada". El término "generalizado" se mantuvo para las crisis generalizadas desde el inicio.

Clasificación según tipo de epilepsia

El tipo de epilepsia constituye el segundo nivel del diagnóstico, se asume que el paciente tiene un diagnóstico de epilepsia basado en la definición de 2014.

El nivel del tipo de epilepsia incluye una nueva categoría de epilepsia combinada generalizada y focal, además de las epilepsias generalizadas y focales ya establecidas. También incluye la categoría desconocida. Muchas epilepsias incluyen múltiples tipos de crisis.

En un diagnóstico de epilepsia generalizada, el paciente típicamente presenta actividad de punta-onda generalizada en la electroencefalografía (EEG). Las personas con epilepsias generalizadas pueden presentar diversos tipos de crisis; entre ellas, crisis de ausencia, mioclónicas, atónicas, tónicas y tónico-clónicas.

El diagnóstico de la epilepsia generalizada se establece clínicamente, respaldado por la presencia de descargas intercríticas típicas registradas en una electroencefalografía.

Se deben tomar precauciones con pacientes que presentan crisis tónico-clónicas generalizadas y electroencefalograma normal. En este caso, debe haber evidencia respaldatoria para establecer un diagnóstico de epilepsia generalizada, como espasmos mioclónicos o antecedentes familiares relacionados.

Las epilepsias focales incluyen trastornos unifocales y multifocales, así como crisis que afectan un solo hemisferio. Se pueden observar diversos tipos de crisis; entre ellas, crisis focales con pérdida de la conciencia, crisis focales con afectación de la conciencia, crisis focales motoras, crisis focales no motoras y crisis bilaterales tónico-clónicas. La electroencefalografía intercrítica suele mostrar descargas focales epileptiformes, pero el diagnóstico se establece clínicamente y se confirma con los resultados de este examen.

Para las epilepsias combinadas generalizadas y focales (ya que algunos pacientes tienen crisis tanto generalizadas como focales), el diagnóstico se establece clínicamente y se confirma con los resultados de la electroencefalografía.

Las grabaciones de crisis epilépticas son útiles, pero no fundamentales. La electroencefalografía intercrítica puede mostrar tanto descargas generalizadas de punta-onda como descargas focales epileptiformes, pero no se requiere actividad epileptiforme para el diagnóstico. Algunos ejemplos frecuentes en los que tienen lugar ambos tipos de crisis son el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut.

El tipo de epilepsia también puede ser el nivel final de diagnóstico alcanzable, cuando el médico es incapaz de establecer un diagnóstico del síndrome de epilepsia. Algunos ejemplos son la situación común de un niño o adulto con epilepsia del lóbulo temporal sin lesión, que tiene epilepsia focal de etiología desconocida; un niño de 5 años de edad que presenta crisis generalizadas tónico-clónicas y actividad generalizada de punta-onda en la electroencefalografía, que no puede clasificarse como

un síndrome de epilepsia conocida pero tiene un diagnóstico claro de epilepsia generalizada; o la situación menos común de una mujer de 20 años de edad que cursa crisis focales con afectación de la conciencia y crisis de ausencia con descargas focales y descargas de punta-onda generalizada en las grabaciones de la electroencefalografía y resonancia magnética (RM) normal, que por lo tanto tendrían un diagnóstico de epilepsia combinada generalizada y focal.

El término "desconocida" se utiliza para indicar que se entiende que el paciente tiene epilepsia, pero el médico no puede determinar si el tipo de epilepsia es focal o generalizada porque no se dispone de suficiente información. Esto puede deberse a varias razones; es posible que no haya acceso al electroencefalograma o que los estudios de este hayan arrojado poca información (por ejemplo, si los resultados fueron normales).

Si se desconocen los tipos de crisis es posible que se desconozca el tipo de epilepsia por motivos similares, aunque pueden no ser siempre coincidentes. Por ejemplo, el paciente puede haber tenido varias crisis tónico-clónicas simétricas sin rasgos focales y registros normales en el electroencefalograma, por lo tanto, se desconoce el inicio de las crisis y la persona tiene un tipo de epilepsia desconocida (fig. 88.2).

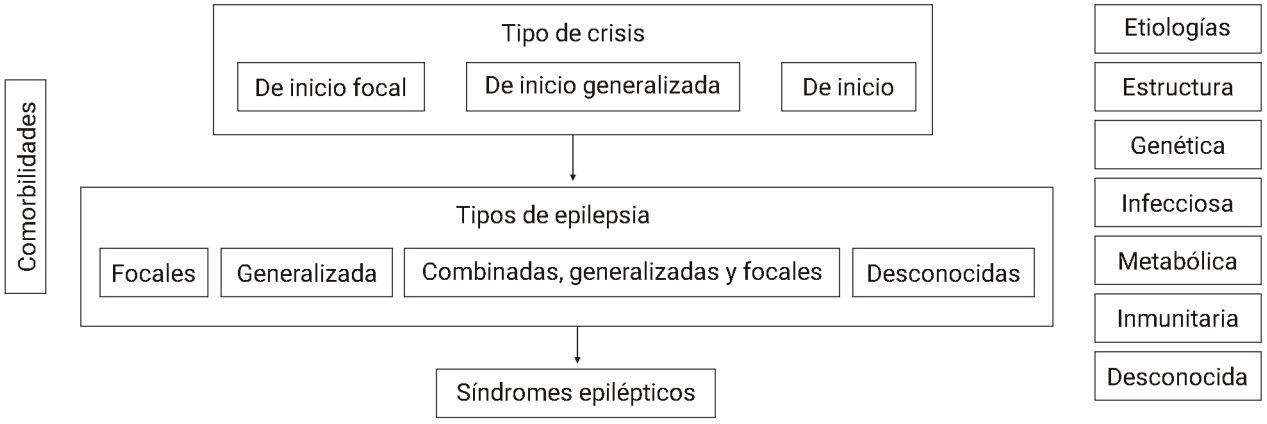

Fig. 88.2. Marco para la clasificación de las epilepsias.

Clasificación según síndrome de epilepsia

El tercer nivel es un diagnóstico del síndrome de epilepsia y hace referencia a un conjunto de síntomas y signos que incorporan tipos de crisis, electroencefalogramas y características de diagnóstico por imágenes que suelen presentarse juntas. A menudo presenta características que dependen de la edad, al inicio y al momento de la remisión (según corresponda), los desencadenantes de las crisis, la variación diurna y, a veces, el pronóstico.

El síndrome epiléptico también puede presentar comorbilidades distintivas, como disfunción intelectual y psiquiátrica, junto con resultados específicos en el electroencefalograma y en estudios de diagnóstico por imágenes. Puede tener implicaciones asociadas, etiológicas, pronósticas que son importantes para el tratamiento.

Existen muchos síndromes bien reconocidos como la epilepsia de ausencia infantil, el síndrome de West y el síndrome de Dravet, aunque cabe señalar que la International League Against Epilepsy (ILAE) nunca ha establecido una clasificación formal de los síndromes.

Comorbilidades

Cada vez se reconoce más que muchas de las epilepsias se asocian con comorbilidades tales como problemas de aprendizaje, psicológicos y de comportamiento. Estos varían en tipo y gravedad y van desde dificultades de aprendizaje sutiles a

deterioro intelectual, rasgos psiquiátricos como trastornos del espectro autista y depresión, hasta problemas psicosociales.

En las epilepsias más graves se puede observar una compleja gama de comorbilidades, incluyendo déficits motores como parálisis cerebral o deterioro en la marcha, trastornos del movimiento, escoliosis, trastornos del sueño y trastornos gastrointestinales. Al igual que la etiología es importante que se considere la presencia de comorbilidades para cada paciente con epilepsia en cada etapa de la clasificación, lo que permite la identificación temprana, el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

Encefalopatías evolutivas y epilépticas

El concepto de la encefalopatía epiléptica puede ser aplicable a las epilepsias en todas las edades y debe utilizarse más ampliamente solo para las epilepsias severas con inicio en la lactancia y la niñez.

Muchos síndromes de epilepsia asociados con la encefalopatía tienen una etiología genética, como el síndrome de West, en el que existe una marcada heterogeneidad genética y la encefalopatía epiléptica con ondas y puntas continuas durante el sueño, en la que han comenzado a identificar los primeros genes.

Estos síndromes pueden tener una causa adquirida como encefalopatía hipoxicoisquémica, accidentes cerebrovasculares o pueden estar asociados con una malformación del desarrollo cortical que también puede tener una etiología genética o adquirida.

El término "autolimitada" refiere a la probable resolución espontánea de un síndrome, mientras que "fármacosensible" significa que es probable que el síndrome de epilepsia se controle con la terapia antiepiléptica adecuada.

La zona epileptógena (ZE) es la región cortical que ocasiona las crisis epilépticas, cuya remoción quirúrgica torna al paciente libre de crisis. Está compuesta de cinco zonas, las cuales son la zona irritativa, que corresponde a las descargas paroxísticas intericticales; la zona de inicio ictal, que es el área de la corteza donde se inician las crisis epilépticas; la zona sintomatogénica, la que es expresada por los síntomas y signos que se pueden observar en los primeros 10 s de iniciada la crisis; la zona lesional, que corresponde a las lesiones estructurales; y la zona de déficit funcional, que corresponde a los déficits neurológicos determinados por la zona epileptógena.

Diagnóstico y cuadro clínico

El diagnóstico de las epilepsias es fundamentalmente mediamente el método clínico. Para corroborar las hipótesis diagnósticas, el médico puede indicar:

- Análisis de sangre: Toma de una muestra de sangre para determinar la presencia de signos de infecciones, enfermedades genéticas, de canalopatías u otros trastornos que puedan estar asociados con las convulsiones.
- Dosificación de antiepiléptico en sangre: Permite evaluar el nivel del fármaco antiepiléptico en sangre.
- Electroencefalograma: Estudio donde se mide la diferencia de voltaje que se registra en un conjunto de electrodos ubicados sobre el cuero cabelludo, procedente de la sumación espacial y temporal de la actividad eléctrica de grandes masas neuronales, mediante el sistema internacional 10/20. La actividad epileptiforme interictal constituye un buen marcador de epileptogenicidad y de la extensión de la zona epileptógena. El área de corteza capaz de generar las puntas intericticales en el electroencefalograma se conoce como "zona irritativa".
- Monitorización de video del electroencefalograma: Técnica que permite valorar, simultáneamente, el comportamiento clínico del paciente (mediante el registro de video) y la actividad cerebral (mediante la electroencefalografía) durante periodos de tiempo prolongados desde horas hasta varios días.

Exámenes complementarios

La Academia Americana de Neurología, en sus documentos sobre indicación de diferentes

estudios, clasifica la utilidad de los estudios de registro de video del electroencefalograma en tres puntos:

- Diagnóstico diferencial de episodios paroxísticos o lo que es lo mismo diagnóstico de crisis epilépticas versus episodios no epilépticos, como por ejemplo las crisis psicógenas.
- Clasificación y caracterización del tipo de crisis, que incluye la clasificación clínica, existencia de precipitantes, caracterización de consecuencias en la conducta de las descargas epileptiformes, distribución, lateralización y localización para el tratamiento quirúrgico.
- Cuantificación de crisis y descargas epileptiformes.

La disminución y retirada de la medicación antiepiléptica en las unidades de monitoreo de epilepsia se utiliza con el objetivo de disminuir el tiempo y el costo del monitoreo prolongado con el video del electroencefalograma. Sin embargo, no existe consenso en el esquema óptimo para lograr dicho objetivo. Se ha demostrado que la retirada aguda de medicación antiepiléptica aumenta la incidencia de todos los tipos de crisis. Marks y cols. (1998) reportaron que el incremento de la frecuencia de las crisis no ocurre en el periodo de decremento rápido de los niveles séricos de medicación antiepiléptica, sino en la fase de estabilización del nivel subterapéutico.

El estudio del video del electroencefalograma se dará por finalizado, cuando el problema que llevó al médico a solicitar el estudio ha sido debidamente esclarecido.

Otros estudios indicados son:

- Exploración por tomografía computarizada (TC): La tomografía computarizada utiliza rayos X para obtener imágenes axiales del cerebro y puede revelar la presencia de anomalías que podrían causar convulsiones como tumores, enfermedades cerebrovasculares, trauma de cráneo leve, moderado o severo, etc.
- Imágenes por resonancia magnética (RM): La resonancia magnética usa poderosas ondas radioeléctricas e imanes para crear una vista detallada del cerebro. Es posible que el médico pueda detectar lesiones o anomalías en este que podrían causar convulsiones, que no se pueden apreciar en la tomografía.
- Resonancia magnética funcional (RMf): La resonancia magnética funcional mide los cambios en el flujo sanguíneo que ocurren cuando determinadas partes del cerebro están en actividad. Los médicos pueden usar este tipo de resonancia antes de la cirugía para identificar las ubicaciones exactas de funciones críticas, como el habla y el movimiento, de modo que los cirujanos puedan evitar causar lesiones en esas áreas durante la operación.
- Tomografía por emisión de positrones (TEP): La exploración por este estudio utiliza una pequeña cantidad de material radioactivo en dosis baja que se inyecta en una vena para ayudar a visualizar áreas activas del cerebro y detectar anomalías.
- Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT): Este tipo de estudio se usa principalmente si ya se han realizado una resonancia magnética y un electroencefalograma, que no detectaron la ubicación en el cerebro donde se originan las convulsiones. Esta prueba utiliza una pequeña cantidad de material radioactivo en dosis baja que se inyecta en una vena para crear un mapa tridimensional detallado de la actividad del flujo sanguíneo en el cerebro durante las convulsiones. Se puede realizar una forma de prueba SPECT llamada prueba de sustracción ictal SPECT, corregistrada a la resonancia magnética (SISCOM), que puede proporcionar resultados aún más detallados.
- Mapeo paramétrico estadístico (SPM): Un método para comparar las áreas del cerebro que tienen un aumento del metabolismo durante las convulsiones en los cerebros normales, lo que puede dar al especialista una idea de dónde comienzan las convulsiones.
- Análisis de Curry: Una técnica que toma datos del electroencefalograma y los proyecta en una resonancia magnética del cerebro para

mostrarles a los médicos dónde se producen las convulsiones.
- Magnetoencefalografía (MEG): Esta prueba mide los campos magnéticos producidos por la actividad cerebral para identificar áreas potenciales de inicio de convulsiones.
- Pruebas neuropsicológicas: En estas se pueden evaluar las habilidades superiores por medio de un personal entrenado (especialista en neuropsicología); quien evaluará el pensamiento, la memoria, el habla y las funciones ejecutivas. Los resultados de estas pruebas ayudan a los médicos a determinar qué áreas del cerebro están afectadas.

Tratamiento

Con un tratamiento anticonvulsivante adecuado, hasta un 70 % de las personas con epilepsia podrían vivir sin convulsiones. Para que el médico pueda lograr una adecuada medicación antiepiléptica (MAE), tiene que tener en cuenta lo siguiente:
- En los países de ingresos bajos y medianos, aproximadamente las tres cuartas partes de las personas con epilepsia podrían no recibir el tratamiento necesario. Esto se denomina "brecha terapéutica".
- La baja disponibilidad de medicamentos antiepilépticos es otro aspecto a evaluar, la disponibilidad media de medicamentos antiepilépticos genéricos en el sector público de los países de ingresos bajos y medianos es inferior al 50 %.
- Es posible diagnosticar y tratar a la mayoría de las personas con epilepsia al nivel de atención primaria de salud sin el uso de medios sofisticados.
- Los proyectos piloto de la Organización Mundial de la Salud indican que capacitar a los proveedores de atención primaria para diagnosticar y tratar la epilepsia puede reducir de manera efectiva la brecha del tratamiento de la epilepsia.
- La cirugía puede ser conveniente en casos en los que los pacientes no respondan bien a los tratamientos farmacológicos.

Pilares de tratamiento de las epilepsias

El enfoque integral en el tratamiento del paciente epiléptico es el siguiente:
- Prevención.
- Repercusiones sociales y económicas.
- Respeto a los derechos humanos en los pacientes epilépticos.
- Tratamiento psicológico y social.
- Tratamiento educativo.
- Tratamiento medicamentoso.
- Dietas cetogénicas.
- Recomendaciones alimentarias generales para los pacientes epilépticos.
- Estimulación del nervio vago.
- Tratamiento quirúrgico.
- Tratamiento de medicina natural y tradicional.

Prevención

Se estima que el 25 % de los casos de epilepsia son prevenibles. Este tratamiento está dado por:
- La adecuada atención a las embarazadas, el cuidado durante el parto y la atención esmerada al recién nacido son factores de importancia que ayudan a disminuir las causales de las epilepsias.
- La atención perinatal adecuada puede reducir los nuevos casos de epilepsias causados por lesiones durante el parto.
- Identificar de forma temprana los errores congénitos del metabolismo.
- Diagnosticar de modo precoz y tratar adecuadamente las infecciones del sistema nervioso central.
- La prevención de los traumatismos craneales es la forma más eficaz de evitar la epilepsia postraumática.
- El uso de medicamentos y otros métodos para bajar la temperatura corporal de los niños con fiebre puede reducir las probabilidades de convulsiones febriles.
- La prevención de la epilepsia asociada a los accidentes cerebrovasculares se centra en la reducción de los factores de riesgo vasculares; por ejemplo, a través de medidas de prevención

o control de la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad, la prevención del tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, drogas ilegales, las dislipidemias, entre otros factores de riesgos vascular.
- Las infecciones del sistema nervioso central son causas frecuentes de epilepsia en las zonas tropicales. La eliminación de los parásitos y la educación sobre cómo evitar las infecciones pueden ser eficaces para reducir las epilepsias en estos entornos.

Repercusiones sociales y económicas

La epilepsia representa un 0,6 % de la carga mundial de morbilidad, una medida basada en el tiempo que combina los años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura con el tiempo vivido en situaciones en las que la salud no es plena. La epilepsia tiene importantes repercusiones económicas por la atención sanitaria que requiere, las muertes prematuras y la pérdida de productividad laboral que ocasiona.

Las repercusiones económicas de la epilepsia son muy variables, dependiendo de su duración y gravedad, de la respuesta al tratamiento y del entorno sanitario. Los costos directos y las pérdidas de productividad suponen una carga considerable para las familias.

La discriminación y la estigmatización social que rodean a la epilepsia en algunos lugares son a menudo más difíciles de vencer que las propias convulsiones. Las personas con epilepsia pueden ser objeto de prejuicios, la estigmatización de la enfermedad puede hacer que los afectados no busquen tratamiento para evitar que se los identifique con la enfermedad.

Respeto a los derechos humanos en los pacientes epilépticos

Las personas con epilepsia pueden ver reducido su acceso a oportunidades educativas o a los seguros de vida y de enfermedad, tienen dificultades para obtener el permiso de conducir u ocupar determinados puestos de trabajo. En muchos países la legislación refleja siglos de desconocimiento sobre la epilepsia.

La legislación, basada en normas internacionalmente aceptadas de derechos humanos, puede evitar la discriminación y la violación de los derechos, mejorar el acceso a los servicios de salud y aumentar la calidad de vida de las personas con epilepsia.

Tratamiento psicológico y social

En las epilepsias, una de las características es la imprevisibilidad de las crisis. Estas pueden aparecer en cualquier momento y en cualquier lugar; por tanto, el paciente puede sentir que no tiene control sobre su propia vida, por lo cual fácilmente tiende a desarrollar una creencia en un control externo, sobre el que él no puede actuar. A esta característica de la enfermedad se añade la sobreprotección de la familia y la responsabilidad con la enfermedad por parte del paciente, los centros laborales y la comunidad.

Por lo que se debe orientar lo siguiente:
- Tratar la ansiedad y la depresión que están presente con mucha frecuencia en estos enfermos.
- Disminuir o atenuar el temor a las crisis.
- Evitar la sobreprotección familiar.
- Favorecer la adaptación al sistema de vida de la persona epiléptica.
- Lograr una inserción social y laboral adecuada a las condiciones del epiléptico.
- Contribuir a la educación sanitaria de los epilépticos, sus familiares y la comunidad donde transcurren sus vidas.
- El trabajo, además de ser un sustento económico, brinda independencia y mejora la autoestima; la persona epiléptica debe mantener vínculo activo con su empleo, que no represente riesgo para su salud.

Tratamiento educativo

Al paciente epiléptico se le debe educar para que mantenga un estilo de vida saludable, además se le informa:
- Tener un sueño estable, dormir entre 6-8 h/día.

- No ingerir alcohol u otras drogas.
- No abandonar bruscamente el tratamiento.
- Consultar a su médico antes de ingerir fármacos para otras afecciones.
- No practicar el alpinismo ni la inmersión.
- No estar solo en alturas no protegidas y en el mar.
- No manejar instrumentos peligrosos, que en caso de crisis pueda dañar al enfermo o a otra persona.
- Cualquier cambio en el tratamiento debe ser orientado por el médico.

En el caso de crisis convulsivas, se les debe orientar a la persona epiléptica y a sus familiares lo siguiente:

- Recomendar a los familiares mantener la calma.
- Retirar cualquier objeto punzante o sólido con el que la persona pueda golpearse.
- Solo mover a la persona si se encuentra en un sitio de peligro.
- Proteger la cabeza y ladearla, así como el cuerpo.
- Anotar la duración de la crisis epiléptica y los síntomas.
- Permanecer junto al paciente y permitirle descansar después de la crisis epiléptica.
- Anotar la hora de inicio de los síntomas y la finalización de los mismos.
- Si es posible poder filmar las crisis con un dispositivo móvil.

Tratamiento medicamentoso

Los principios generales son:

- Asegurarse que el paciente tenga una crisis de naturaleza epiléptica y no otra condición que pueda confundirse.
- Una vez que se complete el diagnóstico, debe de comenzar el tratamiento lo antes posible y debe de ser individualizado.
- Seleccionar el medicamento adecuado y que este sea el de menor toxicidad.
- Iniciar el tratamiento, si es posible, con un solo medicamento con el mínimo de dosis e ir aumentando regularmente de acuerdo con el control de la crisis.
- Para los pacientes que no se les controlan las crisis con monoterapia o presentan varios tipos de crisis, está indicado emplear más de un antiepiléptico.
- Es importante conocer las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos antiepilépticos.
- El riesgo de recurrencia es mayor en los pacientes que se le ha discontinuado el tratamiento, presentando electroencefalograma anormal en el momento de la suspensión.
- La supresión del tratamiento debe de ser de forma gradual e individualizada.

Los medicamentos de primera generación son los siguientes:

- Fenobarbital: el primer medicamento con una verdadera acción anticonvulsivante, su comercialización comenzó en 1912.
  - Indicaciones: en crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis focales.
  - Dosis habitual: 50-200 mg/día en adultos en 1-2 subdosis; mayores dosis se asocian con frecuencia a efectos indeseables y en niños de 3-5 mg/kg/día.
  - Vida media: en los adultos varía entre 80-100 h.
- Primidona:
  - Indicaciones: en crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis focales.
  - Dosis habitual: 750-1500 mg/día en 2-3 subdosis. Dosis de 2000 mg o más al día se asocian con una mayor frecuencia de efectos indeseables.
- Fenitoína: introducida en la práctica clínica en 1938.
  - Indicaciones: en crisis generalizadas y focales.
  - Dosis habitual: por vía oral de 200-300 mg/día en 1-2 subdosis y de 5-7 mg/kg/día en niños vía intravenosa. Es seguro usar fenitoína en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % en una dilución de 5-20 mg/mL. Se

puede administrar fenitoína 20 mg/kg en bolo y si es necesario, de 10 mg/kg adicionales. La velocidad de la infusión debe ser respetada, no sobrepasando 50 mg/min o 1 mL/min.
  - Vida media: 22 h.
  - Medición de niveles séricos: 10-20 µg/mL.
- Etosuximida:
  - Indicaciones: en epilepsias de la infancia y juvenil, síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias mioclónicas. En combinación con el ácido valproico puede ser efectiva en las ausencias mioclónicas.
  - Dosis inicial: 500 mg/día en 1-2 subdosis, se incrementa c/semana a 250 mg hasta que se controlen las crisis o aparezcan efectos tóxicos. Las dosis por encima de 1500 mg/día requieren de mayores precauciones.

Los medicamentos de segunda generación son los siguientes:

- Carbamazepina: sintetizada en conexión con el antidepresivo imipramina, siendo los estudios clínicos iniciales como fármaco antiepiléptico (FAE) al final de la década de 1950. Se considera para fines prácticos.
  - Indicaciones: crisis focales y tónico-clónicas generalizadas, epilepsia benigna con punta centrotemporal.
  - Dosis habitual: 400-1800 mg/día por vía oral, dividida en 3 subdosis o más. Dosis máxima de 2400 mg/día.
  - Medición de niveles séricos: la concentración terapéutica se sitúa entre 4-12 mg/L (µg/mL).
  - Vida media: 11-14 h.
- Ácido valproico: fármaco antiepiléptico de amplio espectro, fue sintetizado por Burton en 1882.
  - Indicaciones: en crisis focales y crisis tónico-clónicas generalizadas, epilepsia benigna con punta centro temporales.
  - Dosis inicial: por vía oral, recomendada para adultos 200 mg por la noche con incrementos de 200 o 500 mg c/2 semanas hasta llegar a la dosis habitual entre 600-1500 mg. Dosis diaria máxima de hasta 3000 mg.
  - Uso rectal o por vía oral: el jarabe de ácido valproico (250 mg/5 mL) diluido en agua, administrado como enema en dosis de 10-20 mg/kg, seguido de una dosis de mantención de 10-15 mg/kg c/8 h, fue reportado como exitoso en el status epilepticus en la infancia.
  - Por vía intravenosa: se presenta en solución de 500 mg en 5 mL (100 mg/mL), la preparación de ácido valproico de sodio para el uso intravenoso es físicamente compatible y químicamente estable durante al menos 24 h, en solución de glucosa al 5 %, solución fisiológica y láctica de Ringer. Las dosis de ácido valproico vía intravenosa es hasta 15 mg/kg, administradas en 5-10 min a una velocidad de hasta 3 mg/kg/min. Son seguras en adultos.
  - Medición de niveles séricos: 50-100 µg/mL.
- Benzodiazepinas: desarrolladas en 1933 y no fueron utilizadas clínicamente hasta la década del 60.
- Diazepam: introducido en 1961.
  - Indicaciones: la principal es el estado del mal epiléptico por vía intravenosa; si no se puede acceder a esa vía, se puede administrar por vía rectal.
  - Por vía intravenosa: 10 mg hasta 50 mg.
  - Por vía oral: 0,2-0,8 mg/kg.
  - Uso rectal: 10-30 mg.
- Nitrazepam: introducido en 1963.
  - Indicaciones: síndrome Lennox-Gastaut, crisis atónicas, epilepsias mioclónicas.
  - Dosis: por vía oral 0,5-1 mg/kg.
- Clonazepam:
  - Indicaciones: síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsias con ausencia de la infancia y en la juvenil, crisis atónicas, crisis focales y generalizadas.
  - Dosis habitual: 1,5-8 mg/día, máxima de 20 mg/día en 1-3 subdosis.

- Clobazam: se utiliza como coadyuvante en las epilepsias no controladas con otros fármacos.
  - Dosis: 10-40 mg/día, se comienza por 5 mg/día y se incrementa gradualmente por semanas. Dosis habitual de 5-15 mg/día.
- Lorazepam: se utiliza en el estado de mal epiléptico por vía intravenosa y rectal.
- Midazolam: se utiliza en el estado de mal epiléptico por vía intravenosa e intramuscular.
  - Dosis: bolo de carga de 5-15 mg más menos a 4 mg/min.
  - Por infusión: 0,05-0,4 mg/kg/h.
  - Por vía intranasal: 0,1 mg/kg en cada narina.

Los medicamentos de tercera generación son los siguientes:

- Lamotrigina:
  - Adultos: sin ácido valproico (VPA), dosis inicial de 25 mg/día. Dosis de mantención de 200-400 mg/día. Con ácido valproico, dosis inicial de 25 mg en días alternados. Dosis de mantención de 100-200 mg/día.
  - Niños: sin ácido valproico, dosis inicial de 2 mg/kg/día. Dosis de mantención de 5 mg/kg/día. Dosis máxima de 15 mg/kg/día. Con ácido valproico, dosis inicial de 0,5 mg/kg/día. Dosis de mantención de 1 mg/kg/día. Dosis máxima de 5 mg/kg/día.
- Topiramato:
  - Dosis recomendada: 25 mg/día como inicial, con aumentos c/2 semanas hasta una dosis de 200 mg/día (100 mg 2 v/día). Después de alcanzar 200 mg/día, aumentos semanales de 50 mg/día hasta que se alcance eficacia clínica o la dosis máxima tolerada.
- Vigabatrina:
  - Dosis en adultos por vía oral que varían de 2-6 g/día. En niños, las dosis oscilan entre 40-100 mg/kg/día.
- Gabapentina: disponible en cápsulas de 100, 300 y 400 mg; tabletas de 600 y 800 mg y solución oral (50 mg/mL).
  - Dosis: iniciar con 300 mg/día y aumentar 300 mg c/día hasta llegar a 900 mg/día. Considerando la tolerancia del paciente y de esta forma minimizar los efectos adversos, iniciar con 300 mg/día y aumentar la dosis c/4-7 días hasta llegar a 900 mg/día.
  - Dosis en niños: de 3-12 años de edad, la dosis de inicio es de 10-15 mg/kg por día dividido en 3 dosis, hasta llegar a 25-35 mg/kg por día. Mayores de 5 años, dosis de 40 mg/kg por día. De 3-4 años, dosis hasta 50 mg/kg por día han sido bien toleradas.
- Piracetam: medicamento bien tolerado, los efectos adversos son poco frecuentes y, en la mayoría de los casos, leves y transitorios. El uso de piracetam puede mejorar las mioclonías corticales de cualquier etiología, como terapia adyuvante a los fármacos antiepilépticos (FAEs) existentes o en monoterapia, mejorando la discapacidad y la calidad de vida. Se debe considerar seriamente en el tratamiento de pacientes con mioclonías corticales de difícil control.
  - Dosis: 200 mg a 2400 mg/día.
- Pregabalina: aminoácido relacionado con el ácido gamma amino butírico (GABA), cuya estructura molecular similar a la gabapentina (GBP).
  - Dosis: iniciar con 150 mg/día, dividido en 2 o 3 tomas diarias e incrementar a 300 mg/día luego de 3-7 días en función de la respuesta y tolerabilidad. Proseguir de igual forma hasta una dosis máxima de 600 mg/día. No está recomendada en niños menores de 12 años ni en adolescentes de 12-17 años, debido a la escasa data de seguridad y eficacia.
- Oxcarbazepina:
  - Dosis: tabletas de 300 mg y 600 mg para administración oral, también se encuentra en suspensión oral de 300 mg/5 mL (60 mg/mL). La dosis recomendada en monoterapia es de 600-1200 mg/día, dividida en 2 tomas. La dosis de oxcarbazepina varía de 600-3000 mg/día.
- Levetiracepam: fármaco antiepiléptico (FAE) con licencia para su uso clínico desde el año 2000. El levetiracepam (Keppra) cuenta con

presentaciones vía oral, en tabletas de 500 y 1000 mg, jarabe de 100 mg/mL y dosis endovenosa de 500 mg/5 mL.
  - Dosis en adultos: de inicio 500 mg 2 v/día e incremento de 500 mg/semanas. Dosis máxima de mantención 3000 mg, aunque 1000 mg puede ser dosis suficiente para control de crisis.
  - Dosis en niños: menores de 12 años inicio de 5-10 mg/kg/ 2 v/día. Dosis máxima de mantención de 40-60 mg/kg/día, máximo 3000 mg. En mayores de 12 años, inicio de 250 mg 2 v/día, incremento 500 mg c/2 semanas y dosis máxima de mantención 1500-3000 mg, máximo de 60 mg/kg.
- Lacosamida: cuenta con presentaciones en tabletas de 50, 100, 150 y 200 mg; en jarabe 10 mg/mL y en ampollas de 200 mg.
  - Dosis: recomendada en adultos es de 200-400 mg/día, dividida en 2 tomas. Dosis de 600 mg no muestran mayor efectividad pero sí más efectos secundarios. Se recomienda iniciar el tratamiento con 50 mg c/12 h durante 7 días y luego continuar con 100 mg c/12 h. En caso de requerirse dosis mayores, se hacen incrementos de 100 mg c/2 semanas.

Otros medicamentos usados en las epilepsias de tercera generación son:
- Felbamato: 7,5-45 mg/día.
- Zonisamida: 300-500 mg/día.
- Tiagabina: 30-55 mg/día.
- Ganaxolone: acetato de eslicarbazepine.
- Brivaracetam: rufinamide.
- Seletracetam: safinamide.
- Fluorofelbamate: losigamone.
- Estiripentol.
- Parampanel.
- Eslicarbazepina.

También se recomiendan tratamientos medicamentosos con el uso de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), inmunoglobulinas, piridoxina (vitamina B_6) y acetazolamida.

Tratamiento con la hormona adrenocorticotrópica

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se usa, fundamentalmente, para el tratamiento de los espasmos infantiles, síndrome de West. Se utiliza también en otras encefalopatías epilépticas, como el síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica-astática, síndrome de Ohtahara, encefalitis de Rasmussen y síndrome de Dravet.

La dosis inicial frecuentemente recomendada es de 150 UI/m^2 de superficie corporal/día, dividida en dos dosis, variando de 85 y 250 UI/m^2/día. Esa dosis es mantenida por unas dos semanas y luego reducida gradualmente, con un tiempo total de tratamiento de 4-6 semanas.

Inmunoglobulinas

Los individuos con epilepsia pueden presentar varios tipos de anormalidades inmunológicas, como bajo nivel de inmunoglobulina A sérica, ausencia de subclases de inmunoglobulina G e identificación de anticuerpos que son patogénicos o secundarios a enfermedades primarias (canales de potasio y calcio voltaje dependientes, descarboxilasa del ácido glutámico 25 y del receptor N-metil-D-aspartato).

Los efectos terapéuticos de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) también pueden tener un impacto sobre las vías del sistema inmune, incluyendo la modulación de los niveles plasmásticos de interferón, interleukina-6 (IL-6) e IL-8.

Algunos síndromes epilépticos, como la encefalitis de Rasmussen, entre otros, pueden tener origen inmunológico y responder a la inmunoterapia como la inmunoglobulina intravenosa y los corticosteroides. Se han reportado evidencias de beneficio en estudios observacionales (síndrome de Landau-Kleffner y estado de mal epiléptico eléctrico durante el sueño).

Se recomiendan dosis de 200-400 mg/kg/día, utilizada en pulsos durante varios meses seguidos.

Piridoxina (vitamina B_6)

En la práctica clínica, la piridoxina y el piridoxal fosfato fueron utilizados como en el tratamiento

en pacientes con espasmos infantiles y epilepsia generalizada y focal en la infancia.

Se recomiendan dosis de 100 mg vía intravenosa o piridoxal fosfato (la forma activa de la piridoxina) de 10 mg/kg vía intravenosa; deben ser administrados a recién nacidos con crisis que no responden a los fármacos antiepilépticos convencionales. Si no hay respuesta a la piridoxina, se puede administrar ácido folínico (leucovorina 2,5 mg vía intravenosa) por la posibilidad de convulsiones sensibles a ácido folínico.

La piridoxina en dosis de 100 mg/día por vía oral generalmente controla la actividad convulsiva con 1-2 dosis. La dosis de mantenimiento es de 50-100 mg/día vía oral, se recomienda dosis de 30 mg/kg/día.

Acetazolamida

La acetazolamida es un medicamento relativamente seguro, potente inhibidor de la anhidrasa carbónica, fue inicialmente utilizada en el tratamiento de la epilepsia por Bergstrom y colaboradores en 1952.

Es efectiva en el tratamiento de diferentes tipos de crisis, siendo descrito su uso en monoterapia en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, en el tratamiento de las crisis mioclónicas y aquinéticas y como terapia adjunta en la epilepsia focal, siendo su uso limitado por el desarrollo de tolerancia.

Las dosis en adultos y niños mayores de 12 años son de 250-1000 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 250 mg/día, 1 o 2 v/día y realizar ajustes de 250 mg/día en intervalos de 3-7 días, si es necesario y tolerado. Las dosis en niños menores de 12 años es de 10-20 mg/kg/día. Dosis de 20-30 mg/kg/día pueden ser necesarias, si es bien tolerada. Se debe iniciar con 3-6 mg/kg/día, 1 o 2 v/día y realizar ajustes de 3-6 mg/kg/día en intervalos de 3-7 días, si es necesario y tolerado. Muchos pacientes presentan respuesta satisfactoria con dosis relativamente bajas de acetazolamida, aproximadamente 500 mg/día para los adultos y 10 mg/kg/día para los niños; esta dosis debe ser revaluada, evitando aumentos innecesarios.

Dietas cetogénicas

La dieta cetogénica (DC) fue desarrollada en 1921, rica en grasas y escasa en carbohidratos y en proteínas. Es un tratamiento no farmacológico, bien establecido y efectivo para niños y adultos con epilepsia de difícil control.

Antes de iniciar la dieta cetogénica es necesario evaluar al paciente para identificar el tipo de crisis epiléptica que padece, descartar enfermedades metabólicas que contraindiquen esta dieta y posibles factores de complicación; tales como cálculos renales, dislipidemia, enfermedad hepática, desnutrición, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, baja aceptación a la alimentación, cardiomiopatía y acidosis metabólica crónica.

Es muy importante hablar con los padres, familiares y cuidadores para comprender la importancia de involucrarse en la administración de la dieta cetogénica y adherencia al tratamiento, la necesidad de evitar los carbohidratos, los suplementos de vitaminas y minerales, el reconocimiento de los efectos adversos y cómo lidiar con ellos.

La dieta cetogénica clásica es calculada a partir de la relación entre los gramos de grasa por gramos de carbohidratos y proteínas. La relación más frecuente es de 4 g de grasa por 1 g de proteínas y carbohidratos, conocida como dieta 4:1. Esto significa que el 90 % de la energía se obtiene de las grasas y el 10 %, de la asociación de proteínas y carbohidratos.

La dieta cetogénica debe indicarse después de una discusión de casos en conjunto con los especialistas en nutrición.

Recomendaciones alimentarias generales para los pacientes epilépticos

Se recomienda llevar una dieta sana, donde las frutas y las verduras estén siempre presentes. Además:

- Evitar los hábitos tóxicos como el alcohol, el tabaco y otras drogas.

- Equilibrar la dieta donde no falten antioxidantes, en especial la vitaminas del complejo B, A, C, E y el selenio.
- Evitar el exceso de azúcar.
- Los hidratos de carbonos que se obtienen de los cereales como el arroz, la avena, las pastas integrales y las legumbres como los frijoles y los chícharos, ofrecen calorías de fácil asimilación, vitaminas y minerales necesarios para la salud del cerebro.
- Tomar todos los días abundante agua, aproximadamente el 80 % de nuestro cerebro está compuesto por agua y necesita mantenerse bien hidratado.
- Controlar los factores de riesgos vasculares, como el exceso de grasas saturadas, las que se deben sustituir por aceites vegetales; controlar el peso y, sobre todo, la tensión arterial.
- Es necesario el consumo de pescado o soya, frutos secos como el maní y el ajonjolí, en tres comidas a la semana con la finalidad de aportar al cuerpo ácidos grasos omega, importantes para mejorar la neurotransmisión cerebral.
- La falta de B_{12}, ácido fólico e hierro dañan las funciones neurológicas.
- Las algas marinas ayudan a evitar el hipotiroidismo y la acumulación de metales pesados, responsables de daños cerebrales.
- Evitar la combinación y el abuso de productos como la leche y las carnes rojas, que sobrecargan el organismo haciendo más lenta la digestión y un mayor secuestro sanguíneo; además, las carnes rojas en grandes proporciones destruyen la mielina.
- Las frutas deben ser una comida aparte, como el desayuno y las meriendas.
- El jengibre fluidifica la sangre, previene la formación de trombos y disminuye la presión sanguínea cerebral.
- Utilizar en las comidas ajo y cebollas en cantidades suficientes para que ejerzan una acción vasodilatadora periférica y para mejorar la circulación del cerebro.
- La forma de ingerir los jugos de frutas es poco a poco, trago a trago, buscando el deleite de retenerlos en la boca y mezclarlos con las enzimas de las glándulas salivales para iniciar su digestión. La forma más adecuada de tomarlos es 1 h antes del desayuno o de 2-3 h después de las comidas.

Estimulación del nervio vago

La estimulación del nervio vago es una técnica alternativa que consiste en la estimulación eléctrica del nervio vago izquierdo, mediante un dispositivo implantado debajo de la piel en el cuello, que puede ser graduado externamente tanto en frecuencia como en intensidad.

Tratamiento quirúrgico

La epilepsia farmacorresistente es la que se presenta con ausencia de control satisfactorio de las crisis epilépticas, a pesar del tratamiento médico adecuado con las dosis máximas tolerables. La dosis máxima tolerada individualizada es igual a la dosis más alta que puede tomar un paciente, sin experimentar efectos adversos indeseables recurrentes, y no necesariamente relacionado con la concentración plasmática de la droga.

Para los pacientes con epilepsia focal farmacorresistente a medicamentos, el tratamiento quirúrgico resulta una alternativa terapéutica eficaz y bien tolerada en la epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis mesial temporal. También es utilizada en los tumores, las lesiones vasculares, las zonas de encefalomalacia, la encefalitis focal de Rasmussen, las displasias corticales, lesiones vasculares, anomalías del desarrollo cortical, el síndrome de Sturge-Weber y el síndrome Lennox-Gastaut.

Las modalidades del tratamiento quirúrgico en las epilepsias consisten en:

- Cirugías receptivas: resección focal no lesional, corticotomías, lobectomía frontal, lobectomía occipital, resección temporal en sus modalidades de resección como selectiva (amigdalohipocampectomía en sus dos variantes) y no selectiva.

- Resección focal lesional: lesionectomía con o sin corticotomía.
- Resección multilobar: hemiferectomía y sus variantes (hemisferectomía funcional, hemidecorticación, hemisferotomía perinsular y otras).
- Cirugía de desconexión: callosotomía y transección subpial múltiple.
- Modulación: estimulación cerebral profunda.
- Radiocirugía: estereotáctica.

Tratamiento de medicina natural y tradicional

De los principales métodos de la medicina natural y tradicional en las epilepsias se utilizan, con más frecuencia, los siguientes:

- Apiterapia: Para reforzar el sistema nervioso es muy adecuado el consumo de jalea real. Es un factor acelerador del crecimiento, aumentando el consumo de oxígeno en los tejidos, la capacidad intelectual y la memoria. Se recomienda utilizar una dosis de 100 mg durante un periodo de 2 meses con un descanso de 2-3 meses y volver a realizar otro ciclo de tratamiento.
- Frutoterapia: Consumir naranjas, limón, ciruelas y plátanos.
- Fitoterapia: Preparar y tomar en infusión romero, hierba de San Juan, valeriana, violeta, belladona, muérdago y sábila. No es adecuado tomar romero en el embarazo, ya que puede resultar abortivo.
- Acupuntura y acupresión: Hay que tener presente que en las crisis epilépticas, donde predominen los síntomas y signos del tipo Yang, agudos y calientes, se debe dispersar y donde predominan los síntomas y signos de tipo Yin se debe tonificar. Hay situaciones en las crisis epilépticas donde se combinan signos y síntomas de uno y otro tipo, lo que conlleva la utilización de tonificación en algunos puntos, de dispersión en otros. Los puntos más utilizados son IG4-Hegu, VC24-Chegjiang, VG20-Baihui, C7-Shenmen, H3-Taichong, VB20-Fengchi, V15-Xinshu, VC6-Qibai, Extra-1Yintang, Extra-30Shixuan, PC6, TF5, E36, C7, R7, PC6VC17, VC12 y BV34. Durante las crisis los puntos más usados son VG 26, R 1, IG4, H 3, ID 3 y V 62. La estimulación de los puntos de acupuntura, a nivel del cerebro, tiene los efectos siguientes:
  - Proceso de activación o inhibición de las neuronas.
  - Neurocrinina (secreción hormonal que sucede en el sistema nervioso) o neurotransmisión (secreción hormonal que sucede de neurona a neurona).
  - Formación de endorfinas.
- Homeopatía: Hypercum, igncia (en depresiones agudas), natriun mur (depresión crónica).
- Terapia floral: Se puede usar la terapia con flores de Bach que se encuadra como una variante de terapia médica alternativa.
- Aromaterapia, para prevenir y tratar las crisis epilépticas:
  - Masajes: Aplicar 10 gotas en 60 mL de aceite mineral o de almendras; se puede aprovechar los puntos de acupresión.
  - Aplicación al pañuelo: Aplicar 2 gotas de aceite esencial es útil, cuando se está mucho tiempo fuera de la casa.
  - Perfumes: Aplicar 2 atomizaciones en la ropa que se va a usar, de un perfume elaborado con aceites esenciales que se luego se van a enumerar.
  - Emplastes: Actualmente se utilizan, colocando sobre la piel, la pomada, linimento o tintura obtenidos, se tapa con un plástico y se cierra con esparadrapos, de tal modo que quede sin aire; el propio calor corporal ayuda que la penetración por la piel sea efectiva.

La palabra "aceite" puede traer confusión, ya que la mayor parte de su composición no es grasa. Se trata de sustancias muy volátiles que, gracias a estas características, son captadas rápido por el olfato. Las más usadas en las epilepsias son:

- Aceite esencial de manzanilla: se debe tener precaución en la mujer embarazada; se reporta por algunos estudios que el uso continuado de la manzanilla suele provocar estimulación

del útero, aumentando el riesgo de abortos espontáneos.

- Aceite esencial de lavanda.
- Aceite esencial de ylang-ylang o flor de cananga.

Bibliografía

Davenport, M. C., García Pitaro, L., Piemonte S, B. A., Meregalli, C. (2019). Convulsiones y estado epiléptico. Pediatr Práct, 10(1). Recuperado de: https://apelizalde.org/revistas/2019-ARTICULOS/RE_2019_PP_1.pdf

Huertas González, N, Barros González, A., Hernando Requejo, V., Díaz Díaz, J. (2019). Estatus epiléptico focal: revisión del tratamiento farmacológico. Neurología, Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.02.003

Morales Chacón, L. M. (2017). Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, La Habana. Recuperado de: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/2423/

Solari, F. (2013). Estado epiléptico, consideraciones sobre manejo y tratamiento. Rev Med Clin Condes, 24(6), 938-45. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-estado-epileptico-consideraciones-sobre-manejo-S0716864013702475

Sosa Sánchez, T. M, Pineda Fernández, A., Carrillo Fuenes, I. (2019). Procederes técnicos y tecnológicos en la monitorización continúa del electroencefalograma. Convención Calixto. Hospital Universitario "General Calixto García", La Habana, Cuba.

Sosa Sánchez, T. M. (2019). Protocolos de actuación de la epilepsia. Servicio de Neurología y Neurofisiología. Hospital Universitario "General Calixto García", La Habana, Cuba.

Sosa Sánchez, T. M. (2020). Protocolos de actuación de la monitorización continua del electroencefalograma y el Video –EEG. Servicio de Neurología y Neurofisiología. Hospital Universitario "General Calixto García", La Habana, Cuba.

Sosa Sánchez, T. M., Marrero Lemus, A. (2019). Procederes de enfermería en la monitorización continúa del Video- EEG. Convención Calixto. La Habana, Cuba.

Targas Yacubian, E. M., Contreras-Caicedo, G., Ríos-Pohl, L. (Eds.) (2014). Tratamiento farmacológico de las epilepsias. Rio de Janeiro: Alade Recuperado de: https://www.ilae.org/files/dmfile/TratamientoFarmacologico- ALADE.pdf

Capítulo 89

Estado de mal epiléptico

Teresa de las Mercedes Sosa Sánchez

El estado de mal epiléptico (EE) o status epilepticus es una emergencia médica que pone en riesgo la vida de la persona, requiriendo un reconocimiento y tratamiento rápido y enérgico. Es una complicación de la epilepsia no controlada o también puede ser una manifestación inicial de una lesión, pudiendo llevar al daño cerebral irreversible y la muerte.

La Liga Internacional contra la Epilepsia define el estado de mal epiléptico como un estado que se caracteriza por una crisis de duración prolongada o crisis epilépticas que se repiten, las cuales persisten al menos 30 min o que se repiten frecuentemente sin que ocurra recuperación entre los ataques. Con otras palabras, es una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes mayores de 30 min o series de crisis, en la que la conciencia no se recupera entre las crisis en un periodo mayor de 30 min.

El estado epiléptico no convulsivo (EENC) es un término que engloba a una serie de condiciones, en las cuales hay actividad eléctrica ictal prolongada, acompañada de síntomas no convulsivos, que por lo menos debe cumplir con tres criterios mínimos:

- Disminución del nivel de conciencia u otro déficit neurológico.
- Electroencefalograma con crisis eléctricas típicas o descargas continúas.
- Respuesta clínica y eléctrica a anticonvulsivantes (punto controversial, especialmente después de un largo periodo).

El estado epiléptico refractario (EER) es cuando la crisis sobrepasa los 60 min, pero al igual que la definición anterior, no está limitada solo a una definición de tiempo porque podrían ser considerados refractarios también cuando no responden a dos o tres antiepilépticos.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos prospectivos clásicos, que incluye adultos y niños, describen una incidencia de 40-80/100 000 hab, con una tasa de mortalidad de un 22 % para el estado epiléptico convulsivo generalizado.

El estado epiléptico no convulsivo constituye aproximadamente un 20-25 % de los casos de estado epiléptico, ocurriendo en un 8 % de todos los pacientes comatosos sin signos clínicos de actividad ictal clínica y la persistencia en un 14 % de los pacientes luego de haber controlado un episodio de estado epiléptico generalizado.

La incidencia de estado de mal epiléptico en niños es menor que en adulto, pero igual de significativa si consideramos la alta comorbilidad asociada y riesgo de mortalidad. Esta es de 10-58/100 000 hab al año entre 1-18 años de edad (promedio de 38,8 y mediana de 43,8/100 000 hab al año) (1, 5-7). Dos estudios han reportado alta incidencia en niños menores de un año (135,2 y 156/100 000 habitantes al año).

Clasificación

La clasificación actual no representa un cambio fundamental, pero permite una mayor flexibilidad y transparencia al nombrar los tipos de crisis (tabla 89.1).

Tabla 89.1. Tipos de estados epilépticos

De comienzo focal		De comienzo generalizado	De comienzo desconocido	
Motor: - Tónica - Atónica - Mioclónica - Clónica - Espasmos epilépticos - Hiperquinética		Motor: - Tónico-clónica - Tónica - Atónica - Mioclónica - Mioclónica-atónica - Mioclónica-tónica-clónica - Espasmos epilépticos	Motor: - Tónico-clónica - Tónica - Atónica - Espasmos epilépticos	
No motor: - Sensitiva - Cognitiva - Emocional - Autonómica		No motor: - Típicas - Atípicas - Mioclónicas - Mioclónicas parpebrales	No motor:	
Conciencia preservada	Conciencia alterada		Conciencia preservada	Conciencia alterada
Focal a bilateral			No clasificada	

Diagnóstico

El diagnóstico y cuadro clínico están en dependencia del tipo de estado de mal epiléptico.

Anamnesis

Se recomienda interrogar a los familiares acerca de la duración del episodio, movimientos, hallazgos oculares, cianosis, pérdida de la conciencia, inicio de las crisis epilépticas, incontinencia, duración del periodo postictal y alteraciones neurológicas focales posconvulsión. Debe recabarse información sobre factores precipitantes como trauma, tóxicos, inmunizaciones recientes, fiebre, medicaciones en el hogar y otros signos de enfermedad sistémica.

Si el paciente tiene antecedentes de convulsiones previas, se debe interrogar si el episodio actual fue diferente a los anteriores; la frecuencia habitual de los episodios, el tratamiento que recibe y si se ha hecho un cambio reciente de medicación. Incluir en el interrogatorio los antecedentes de enfermedades previas, historia de viajes recientes e historia familiar de convulsiones.

Examen físico

El médico especialista debe realizar un examen físico completo, con especial atención en el examen neurológico puntaje de Glasgow y comprobar los signos meníngeos. Para terminar se debe tomar tensión arterial.

Exámenes complementarios

Los exámenes complementarios serán guiados por el interrogatorio y el examen físico. En el laboratorio se solicitará hemograma, glucemia, urea, creatinina, estado ácido-base con ionograma, calcio, fósforo, magnesio, ácido láctico y amonio; además de tóxicos en orina, niveles plasmáticos de anticonvulsivantes en pacientes que reciben tratamiento.

Ante la sospecha de enfermedad metabólica se deberá tomar muestra de suero, orina y líquido cefalorraquídeo y conservar en freezer para estudio posterior. La punción lumbar de rutina no está indicada, deberá realizarse en pacientes con alteración de la conciencia, signos de irritación meníngea y periodo

postictal prolongado. Si se sospecha aumento de la presión intracraneal, debe estar precedida por una neuroimagen.

La neuroimagen debe ser siempre considerada en el estudio del paciente con convulsiones. Se solicitará de urgencia en el paciente con convulsión focal o actividad convulsiva persistente, déficit neurológico focal, signos de hipertensión endocraneana, historia de trauma, en pacientes que presentan enfermedades inmunosupresoras como oncohematológicas y VIH, enfermedades de hipercoagulabilidad (anemia drepanocítica) o enfermedades hemorrágicas.

La resonancia magnética nuclear es más sensible que la tomografía en el estudio de lesiones estructurales de la epilepsia, en la detección de ciertos tumores y malformaciones vasculares; aunque se prefiere la tomografía computarizada para descartar sangrado cerebral, tratándose de un recurso más disponible en la urgencia.

La electroencefalografía no es necesaria en la urgencia, excepto en pacientes con convulsiones refractarias o en aquellos que se sospeche estado epiléptico no convulsivo.

Tratamiento

Una vez que se instale el estado de mal epiléptico se deben crear las condiciones para el traslado a una unidad de cuidados intensivos, si existe; pero, sobre todo, garantizar la ventilación mecánica. Por lo que se hace necesario lo siguiente:

- Mantener las funciones vitales.
- Identificar y tratar los factores precipitantes.
- Prevenir y tratar las complicaciones médicas.
- Administrar los medicamentos antiepilépticos en dosis suficiente para controlar el estado de mal epiléptico y prevenir su recurrencia.

Tratamiento según lugar y tiempo

Si el enfermo se encuentra fuera de una institución de salud, como por ejemplo el hogar, centro de estudio o laboral, se debe indicar:

- Observación y anotar la hora de comienzo de la crisis.
- Aplicar diazepam 10-20 mg sublingual o rectal.
- Evitar traumatismos, colocar a la persona en decúbito lateral para evitar una broncoaspiración.
- Examen rápido de la persona con estado de mal epiléptico.
- Si la crisis persiste entre 2-10 min después de aplicado el diazepam, proceder al traslado al hospital.

Si el enfermo se encuentra en el servicio de urgencia, en este caso se debe realizar lo siguiente:

- Medias básicas de soporte (de 0-5 min):
  - Control de las funciones cardiorrespiratorias.
  - Colocar la cabeza ladeada.
  - Aspirar las secreciones.
  - Oxígeno 7 L/min por catéter nasal o máscara.
  - Si es necesario, realizar intubación orotraqueal. Se puede utilizar succinilcolina a 1 mg/kg para facilitar el proceder.
  - Canalizar dos venas y mantener la hidratación con solución salina.
  - Monitorear la tensión arterial, las frecuencias cardiaca y respiratoria.
  - Extraer muestra de sangre para: hemograma, glucemia, gasometría, electrolitos, creatinina, dosificación de drogas y antiepilépticos.
- Aplicar agentes anestésicos:
  - Tiopental: dosis de carga 3 mg/kg por vía intravenosa en 10 min, luego 1-6 mg/kg. Rápidamente entrar al sistema nervioso central y cortar vía eliminación, pero se debe depositar en lípidos. La respuesta es de un 74-100 %, pero el problema posterior es la continuidad farmacológica. Siempre debiera ser usado bajo monitoreo de electroencefalografía. El paciente va a requerir apoyo ventilatorio y de inotrópicos por tendencia a la hipotensión. Tendencia a efecto inmunosupresor (glóbulos blancos periféricos). Baja tasa de recurrencia en comparación con midazolam y propofol.
  - Propofol: ámpulas de 20 mL, c/mL contiene 10 mg del fármaco al 1 %. La dosis de carga debe ser en forma de bolo de 1-2 mg/kg en 5 min. Perfusión continúa de 2-10 mg/kg/h (tabla 89.2).

Tabla 89.2. Dosis de benzodiazepinas de primera línea

Droga	Dosis	Velocidad de administración y dosis alternativas recomendadas	Efectos adversos
Diazepam	Bolo de carga de 10-20 mg	De 2-5 mg/min, infusión de SF/SG a 5 %, 50 mg en 500 cc	Hipotensión, depresión respiratoria
Lorazepam	Bolo de carga 0,07 mg/kg	0,1 mg/kg IV hasta 4 mg por dosis, se puede repetir en 5-10 min	Hipotensión, depresión respiratoria
Midazolam	Bolo de carga 5-15 mg	Infusión de SF/SG a 5 %, 0,2-0,4 mg/kg/h, administrada a una tasa de infusión de 2 mg/min e infusión continua a 0,05-2 mg/kg/h	Hipotensión, depresión respiratoria
		Fármacos de segunda línea	
Fenobarbital	Dosis 20 mg/kg IV	Puede ser dado un adicional de 5-10 mg/kg	Hipotensión
Fenitoína	20 mg/kg en bolo	Solución de cloruro de sodio al 0,9 % en una dilución de 5-20 mg/min. La velocidad de la infusión debe ser respetada, no sobrepasando 50 mg/min o 1 mL/min	Arritmias cardiacas
Ácido valproico	Dosis 20-40 mg/kg IV	Puede ser dado un adicional de 20 mg/kg	Hepatotoxicidad, trombocitopenia e hiperamonemia
Levetiracetam	Bolo de 1 0-30 mg/kg	Continuando con una dosis de mantención de hasta 50 mg/kg/día, fraccionado c/12 h	Factores de riesgo para desarrollar trastornos conductuales: psiquiátricos, retardo mental

Leyenda: IV: vía intravenosa, SF: solución fisiológica, SG: solución glucosada.

Bibliografía

Flores Cuevas, Ij., Cuevas Nuñez, Za., López Ascencio, R., Vásquez, C. (2018). Detección de neuropatía diabética periférica en adultos mayores de 60 años en el Centro de Salud "México BID" de Colima, México. Med Pub J, 14(4:1), 1-6. Recuperado de: https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/deteccioacuten-de-neuropatiacutea-diabeacutetica-perifeacuterica-en-adultos-mayores-de-60-antildeos-en-el-centro-de-salud-meacutex.pdf

Gómez, A., Carrillo, S. (2019). Indicaciones, protocolos básicos mínimos y requerimientos técnicos: neurografía y electromiografía. En: Guía de Neurológica, 7.Cap.3. Recuperado de: http://www.acnweb.org/guia/g7cap3.pdf

Grillo Pizarro, A., Achú Peralta, E., Muñoz-Quezada, M. T., Lucero Mondaca, B. (2018). Exposición a plaguicidas organofosforados y polineuropatía periférica en trabajadores de la región del Maule, Chile. Rev Esp Salud Pública, 92, Recuperado de: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272018000100203

Kimura, J (2001) Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice. 3ra. ed. Oxford: Oxford University Press. Recuperado de: DOI:10.1093/med/9780199738687.001.0001

Pardal Fernández, M., Abizanda-Soler, P. (2008). Polineuropatías en la población anciana. Clasificación y revisión temática. Rev Esp Geriat Gerontol, 43(6),

370-78. Recuperado de: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2775371

Pardo, J. (2018). Algoritmo diagnóstico de las neuropatías adquiridas. Servicio de Neurología. Santiago de Compostela. España. Recuperado de: https://neuromuscularsantpau.files.wordpress.com/2012/06/algoritmo- diagnc3b3stico-neuropatias-julio-pardo.pdf

Recio del Pino, E., Arias Serrano, M., Rodríguez del Río, M., Garrido, M. A. (1999).Aspectos de la ozonoterapia en pacientes con neuropatía periférica epidémica. Rev Cubana Enferm, 15(2), 114-18. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864- 03191999000200010&lng=es&tlng=es

Sandra M., Barrera-Castro., Ortiz-Corredor F. (2019). Valores de referencia de los estudios de neuroconducción de miembros inferiores en adultos jóvenes. Rev. Salud Pública, 16(3):443-452. Recuperado de: https://doi.org/10.15446/rsap.v16n3.35592.

Sosa Sánchez, T., M. (2019). Protocolos de actuación del servicio de neurología y neurofisiología. La Electroneuromiografía. Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana.

Sosa Sánchez, T., M. (2019). Protocolos de actuación del servicio de neurología y neurofisiología. Las Polineuropatías. Hospital Universitario "General Calixto García". La Habana.

Sosa Sánchez, T., M., De Araujo Soares, E., A. (2020) Correlacion cliníca y neurofisiológica de las polineuropatías secundarias estudiadas en el hospital universitario "General Calixto García" 2018-2020. [Tesis en opción al títlo de especialista en Neurología]. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

Sosa Sánchez, T. M. (2016). Polineuropatías. En: Vicente Peña, E. Medicina Interna Diagnóstico y tratamiento. La Habana, Editorial de Ciencias Médicas. Recuperado de: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/medicinainter_diag_ttmo_segundaedicion_nuevo/cap_85.pdf

Toro Hung, C., del (2020). Medicamentos con alternativa terapéuticas y opciones de la MNT. MINSAP, La Habana. Cuba.

Toro Hung, C., del (2020). Remplazo de medicamentos genéricos que son consumidos por el segundo nivel de atención por modalidades terapéuticas de la Medicina Natural y Tradicional. MINSAP, La Habana. Cuba.

Enciclopedia médica. (2018). En: Polineuropatía sensitivomotora: medlineplus. Recuperado de: https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000750.htm

Capítulo 90

Polineuropatías

Teresa de las Mercedes Sosa Sánchez

Las polineuropatías (PNP) son un grupo de enfermedades del sistema nervioso periférico (SNP), ocasionadas por una afección difusa de los nervios periféricos. Se agrupan en síndromes basados en sus aspectos temporales y topográficos, donde la sintomatología sensitiva, motora, autonómica, refleja y vasomotora, aislada o en combinaciones diversas, obedecen a variadas causas y son las principales características de la enfermedad.

Las neuropatías periféricas pueden afectar a un solo nervio (mononeuropatía), a dos o más nervios en zonas separadas (mononeuropatía múltiple) o a muchos nervios simultáneamente (polineuropatía).

La prevalencia mundial de las polineuropatías es cercana de 2400/100 000 (2,4 %) hab, aumentando con la edad a 8000/100 000 (8 %). En Latinoamérica los estudios epidemiológicos de campo han establecido una prevalencia hasta de 1960/100 000 (1,96 %) hab.

Clasificación

Se pueden clasificar de acuerdo a:

- Tiempo de evolución:
  - Aguda.
  - Subaguda.
  - Crónica.
- Desde el punto de vista clínico:
  - Sensitivas.
  - Motoras.
  - Autonómicas.
- Mixtas:
  - Predominantemente sensitivo.
  - Predominantemente motora.
- Las causas que las originan:
  - Primarias o idiopáticas.
  - Secundarias.
- Desde el punto de vista anatomopatológico:
  - Afectación del axón.
  - Afectación de la mielina y células de Schwann.
  - Afectación de los ganglios y de las raíces.

Causas de los principales síndromes neuropáticos

Los principales síndromes son:

a. Síndrome de parálisis motora aguda, con trastornos variable de la función sensitiva y vegetativa:
   - Síndrome de Guillain-Barré.
   - Forma axónica aguda del síndrome Guillain-Barré.
   - Síndrome de neuropatía sensitiva aguda.
   - Polineuropatías: diftérica y porfírica.
   - Ciertas polineuropatías tóxicas: talio y triortocresilfosfato.
   - Síndrome paraneoplásico: poco frecuente.
   - Neuropatía pandisautónoma aguda.
   - Parálisis por mordedura de garrapatas.
   - Polineuropatías de las enfermedades graves.

b. Síndrome de parálisis sensitivomotora subaguda:
   - Polineuropatías simétricas:
     - Estado deficitarios alcoholismo, beriberi, pelagra, deficiencia de vitamina B_{12}, enfermedad digestiva crónica, mal nutrición.
     - Envenenamiento con metales pesados y solventes: arsénico, mercurio, talio, plomo, entre otros.
     - Toxicidad por fármacos.

- Polineuropatía urémica.
- Polineuropatía inflamatoria subaguda.
- Virus infecciosos: los más frecuentes son el del dengue y el del zika.

- Neuropatías asimétricas:
  - Diabetes.
  - Poliarteritis nodosa y otras neuropatías angiopáticas inflamatorias.
  - Síndrome crioglobulinemia mixta.
  - Síndrome de Sjögren.
  - Sarcoidosis.
  - Neuropatía isquémica con enfermedad vascular periférica.
  - Enfermedad de Lyme.
- Neuropatías sensitivas pocos frecuentes:
  - Neuropatía sensitiva migratoria de Wartenberg.
  - Perineuritis sensitiva.
- Enfermedad meníngea basada en la raíz nerviosa (polirradiculoneuropatía):
  - Inflamación neoplásica.
  - Infiltración de granulomatosas e infecciosa.
  - Enfermedades espinales: espondilitis osteoartríticas.
  - Polirradiculoneuropatía idiopática.

c. Síndrome de polineuroptía sensitivomotora crónica son:
- Formas adquiridas menos crónicas:
  - Paraneoplásicas: linfomas, mielomas y otras lesiones malignas.
  - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
  - Paraproteinemias.
  - Uremias.
  - Beriberi.
  - Amiloidosis.
  - Lepra.
  - Hipotiroidismo.
  - Forma sensitiva benigna de los ancianos.
- Síndromes polineuropáticos crónicos: polineuropatías hereditarias de predominio sensitivo:
  - Neuropatía sensitiva mutilante del adulto.
  - Neuropatía sensitiva mutilante recesiva de la infancia.
  - Insensibilidad congénita al dolor.
  - Otras neuropatías sensitivas hereditarias: síndrome de Riley-Day y síndromes de anestesia universal.
- Polineuropatías hereditarias del tipo sensitivomotor (mixto): grupo idiopático:
  - Atrofia muscular peronea de Charcot-Marie-Tooth (CMT) tipos 1 (desmielinizantes) y 2 (axónica).
  - Polineuropatía de Roussy-Lévy (CMT 3).
  - Polineuropatía hipertrófica de Dejerine-Sottas, formas del adulto y la infancia.
  - Polineuropatía con atrofia óptica, paraplejía espástica, degeneración espinocerebelosa, retraso mental y demencia.
- Polineuropatías hereditarias del tipo sensitivomotor (mixto): polineuropatías hereditarias con un trastorno metabólico reconocido:
  - Enfermedad de Refsum.
  - Leucodistrofia metacromática.
  - Leucodistrofia de cuerpos globoides (enfermedad de Krabbe).
  - Adrenoleucodistrofia.
  - Polineuropatía amiloide.
  - Polineuropatía porfírica.
  - Enfermedad de Anderson-Fabry.
  - Abetalipoproteinemia y enfermedad de Tangier.

d. Neuropatía relacionada con las enfermedades mitocondriales.

e. Síndrome de polineuropatía recurrente o recidivante son:
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Porfiria.
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- Ciertas formas de mononeuritis múltiples.
- Beriberi o intoxicaciones.
- Enfermedad de Refsum.
- Enfermedad de Tangier.

- Síndrome de mononeuropatía o plexopatía son:
  - Neuropatía del plexo braquial.
  - Mononeuropatías braquiales.
  - Causalgia.
  - Plexopatías lumbosacras.
  - Mononeuropatías crurales.
  - Neuropatía sensitiva migratoria.
  - Neruopatía por atrapamiento.

Tóxicos más frecuentes que ocasionan polineuropatías

Dentro de los agentes tóxicos que suelen causar polineuropatías y, en ocasiones, también mononeuropatías se pueden encontrar con más frecuencia los siguientes:

- Emetina.
- Hexobarbital.
- Fenobarbital.
- Clorobutanol.
- Sulfamidas.
- Difenilhidantoína.
- Nitrofurantoína.
- Alcaloides de la vinca.
- Metales pesados.
- Monóxido de carbono.
- Triortocresilfosfato.
- Ortodinitrofenol.
- Solventes y otros venenos industriales.
- Ciertos fármacos antirretrovirales.

Las polineuropatías también se pueden clasificar por:

- Tipo de fibra afectada:
  - Fibra gruesa (propiocepción/vibración).
  - Fibra pequeña (dolor/temperatura).
- Mecanismo fisiopatológico:
  - Axonal
  - Desmielinizante.

Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de un paciente con polineuropatía debe intentar cumplir los pasos que seguimos habitualmente en el método clíniconeurológico y es de establecer los diagnósticos sindrómico (síndrome polineuropático), el topográfico (tipificación de la neuropatía dentro del sistema nervioso periférico) y el etiológico, con el fin de aplicar el tratamiento más adecuado.

Mientras el diagnóstico sindrómico de polineuropatía no plantea ninguna dificultad, el diagnóstico etiológico a menudo es difícil por la extensa lista de enfermedades causantes de polineuropatía.

Se calcula que el diagnóstico etiológico solo se obtiene en un 50 % de los casos si no se realiza un abordaje sistemático basado en la historia clínica, exploración física y estudio electromiográfico (diagnósticos sindrómico y topográfico). Es muy importante proceder de forma metódica y estrechar el abanico de posibilidades etiológicas siempre en función del patrón clínico y fisiopatológico (axonal o desmielinizante) de las neuropatías en estudio.

Estas afecciones generalmente se caracterizan por dolor, parestesias, debilidad motora, disminución o abolición de los reflejos profundos, hipostesia o anestesia superficial o profunda, incluso ambas, que siguen la distribución de los nervios correspondientes. También se observan las diferentes variaciones de la sintomatología, que se deben a las características de las clasificaciones antes expuestas.

Con frecuencia se inician los síntomas y signos con alteraciones sensitivas en las extremidades inferiores, que suelen ser más intensas distalmente que proximal. De forma general predominan las disestesias, entumecimiento, dolor urente o déficit de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria. El dolor suele empeorar por la noche y se puede agravar con el tacto o los cambios de temperatura en la zona afectada. Pueden existir signos objetivos de pérdida sensitiva, típicamente con una distribución "en guante y en calcetín". Los reflejos tendinosos profundos están disminuidos o ausentes. Cuando la alteración sensitiva es grave, pueden aparecer úlceras indoloras en los dedos o articulaciones de Charcot. El déficit sensitivo y propioceptivo puede provocar alteraciones de la marcha y la afectación motora da lugar a debilidad y atrofia muscular distal.

El sistema nervioso autónomo puede estar afectado adicional o selectivamente, ocasionando diarrea nocturna, incontinencia fecal o urinaria, impotencia o hipotensión postural; los síntomas vasomotores son variables. La piel está pálida y seca, a veces con una coloración oscura y puede presentar una sudación excesiva. Los cambios tróficos (piel fina y brillante, uñas excavadas, con surcos y osteoporosis) son frecuentes en los casos severos de larga evolución. El dolor y la sensación de calambre, frialdad, quemazón o entumecimiento en las pantorrillas y los pies pueden empeorar con el tacto. Con menor frecuencia puede existir una polineuropatía exclusivamente sensitiva que comienza con dolor y parestesias periféricas y progresa de forma proximal hacia la pérdida de todas las modalidades sensitivas.

En el caso de una lesión localizada a un solo nervio, por traumatismo ocasionado por una actividad muscular violenta o la hiperextensión forzada de una articulación, puede originar una neuropatía focal al igual que los microtraumatismos repetidos (por ejemplo, manejo de pequeños instrumentos que se deben sujetar con fuerza, martillos neumáticos por la vibración excesiva). La parálisis por presión o atrapamiento generalmente afecta a los nervios superficiales (cubital, radial y peroneo) en las prominencias óseas (por ejemplo, en el sueño profundo o en la anestesia en sujetos delgados o caquécticos y a menudo en alcohólicos) o en canales anatómicos estrechos (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano). La parálisis por compresión también puede ser secundaria a tumores, hiperostosis, yesos, muletas o posturas forzadas prolongadas (por ejemplo, en jardineros). La hemorragia en un nervio y la exposición al frío o la radiación también pueden provocar una neuropatía, igual puede ser consecuencia de invasión tumoral directa.

Se propone el siguiente abordaje, siguiendo los criterios clínicos mencionados anteriormente:

- Con los resultados de la anamnesis y exploración física se deberán obtener las siguientes informaciones:
  - Tipo de fibras que están afectadas: motoras, sensitivas, autonómicas o combinaciones de las mismas.
  - Patrón de distribución de la debilidad: simétrica o asimétrica, afectación proximal o distal.
  - Patrón de afectación sensitiva: presencia de dolor neuropático (afectación de fibras finas) o ausencia de dolor (afectación de fibras gruesas, con ataxia, afectación de sensibilidad vibratoria y artrocinética).
  - Curso temporal: agudo (menos de 4 semanas), subagudo (4-8 semanas), crónico (más de 8 semanas).
  - Otros síntomas/signos relevantes.
- Realización del estudio electrodiagnóstico. La información más importante del mismo es tipificar si la polineuropatía es axonal o desmielinizante. Además, nos dará información sobre el tipo de fibras afectas (sensitivas, motoras) y el patrón de distribución (simétrico, asimétrico, proximal o distal).
- Con los resultados del estudio clínico-electromiográfico se estará en condiciones de establecer diferentes patrones de afectación clínica:
  - Polineuropatía sensitivomotora simétrica y distal.
  - Polineuropatía sensitivomotora simétrica, proximal y distal.
  - Polineuropatía sensitivomotora asimétrica y distal.
  - Polineuropatía sensitivomotora asimétrica, proximal y distal.
  - Polineuropatía motora asimétrica y distal.
  - Polineuropatía sensitiva simétrica y distal.
  - Polineuropatía sensitiva asimétrica.
  - Polineuropatía autonómica.
- Una vez establecido el patrón de afectación, cada uno de ellos permitirá orientar hacia una determinada etiología y condicionará las pruebas complementarias a solicitar:
  - Polineuropatía sensitivomotora simétrica y distal: grupo más frecuente, donde se encuentran las neuropatías tóxicas,

metabólicas y por fármacos. La afectación suele ser axonal.

- Polineuropatía sensitivomotora simétrica, proximal y distal: patrón sugestivo del síndrome de Guillain-Barré (curso agudo) o polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (curso crónico).
- Polineuropatía sensitivomotora asimétrica y distal: patrón de mononeuropatía múltiple. Es importante distinguir entre formas axonales (vasculitis, diabetes, sarcoidosis, hepatitis C) y desmielinizantes (síndrome de Lewis-Sumner, neuropatía tomacular, neuropatía motora multifocal).
- Polineuropatía sensitivomotora asimétrica, proximal y distal: sugiere polirradiculoneuropatía o plexopatía.
- Polineuropatía motora asimétrica y distal: se debe sospechar de neurona motora o neuropatía motora multifocal.
- Polineuropatía sensitiva simétrica y distal: las posibles etiologías incluyen diabetes, intolerancia a los hidratos de carbono, déficit de vitamina B_{12}, neuropatía asociada a gammapatías monoclonales de significado incierto (MGUS), insuficiencia renal, alcohol, hipotiroidismo, déficit vitamina B_1. Si existen signos de afectación de neurona motora superior, se debe sospechar déficit de vitamina B_{12} o déficit de cobre.
- Polineuropatía sensitiva asimétrica: este es el patrón que siguen las ganglionopatías, caracterizadas por la afectación predominante de fibras gruesas. Pueden ser paraneoplásicas, o debidas al síndrome de Sjögren, toxicidad por vitamina B_6, quimioterapia o idiopáticas.
- Polineuropatía autonómica: las posibles etiologías incluyen diabetes, amiloidosis, síndrome de Guillain-Barré, porfiria, VIH, toxicidad por vincristina y pandisautonomía idiopática.

Exámenes complementarios

Los exámenes están en función del grupo en el que se haya encuadrado al paciente. En general, estos incluyen análisis de sangre u orina, punción lumbar y biopsia de nervio periférico. Los estudios más rentables en la evaluación de una polineuropatía sensitivomotora simétrica y distal son los siguientes:

- Análisis de sangre: deben realizarse de forma sistemática en todos los pacientes. Las determinaciones con mayor rendimiento diagnóstico son la glucemia, vitamina B_{12} y sus metabolitos (ácido metilmalónico y homocisteína) y la electroforesis sérica con inmunofijación. Si el paciente presenta niveles normales de glucemia, también será de utilidad la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa.
- Análisis de líquido cefalorraquídeo: ha demostrado su utilidad en el estudio de las polineuropatías desmielinizantes (aumento de proteinorraquia).
- Estudios genéticos: en la actualidad no hay indicios suficientes para realizar recomendaciones sobre la realización de estudios genéticos en pacientes con una polineuropatía simétrica distal criptogénica, aparentemente esporádica.
- Test de evaluación del sistema nervioso autónomo: se debe considerar en pacientes con una polineuropatía simétrica distal con el fin de documentar la afectación del sistema nervioso autónomo. También debe ser valorado en el estudio de pacientes con sospecha de neuropatías vegetativas (nivel de evidencia B) y puede ser considerado en la valoración de pacientes con una polineuropatía distal de fibras finas (nivel de evidencia). Los test que se pueden utilizar incluyen reflejo axónico sudomotor, medición de tensión arterial en decúbito/ortostatismo, respuesta de la frecuencia cardiaca en la tabla basculante, respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda y maniobra de Valsalva, etc.
- Biopsia de nervio periférico: su utilidad está demostrada en casos de sospecha de vasculitis,

sarcoidosis, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con características atípicas: lepra, infiltración tumoral o amiloidosis.
- Biopsia cutánea: permite identificar y cuantificar las fibras nerviosas intraepidérmicas mediante la tinción inmunohistoquímica con producto del gen de la proteína (PGP) 9,5. Permite distinguir entre pacientes con polineuropatía (incluidas las neuropatías de fibra fina) de los controles normales.
- Electroneuromiografía: en especial la neuroconducción y la velocidad de conducción (VC). En los estudios de neuroconducción las latencias absolutas prolongadas y la velocidad de conducción motora máxima retardada son indicadores de desmielinización segmentaria; las amplitudes disminuidas indican una reducción del número de axones funcionalmente activos, la duración aumentada de los potenciales sensitivomotores y traducen un fenómeno de dispersión temporal, observado en lesiones desmielinizantes. La lesión de la mielina se traducirá por un enlentecimiento de la velocidad de conducción con alargamiento de las latencias y tiempos de conducción. La implicación de una alteración más proximal del nervio periférico se comportará con un alargamiento de las ondas F. La alteración mielínica primaria podrá condicionar a degeneración axonal secundaria y signos de denervación. Los nervios, comúnmente estudiados, son para los miembros superiores (nervio radial, nervio cubital y nervio mediano) y para los miembros inferiores (nervio peroneo, nervio tibial y nervio sural).

Diagnóstico diferencial

Lo primero es identificar el tipo de polineuropatía, según el tiempo de evolución y las posibles causas, lo que constituye el primer ejercicio en el juicio clínico. Esto se debe realizar en las personas que presentan síntomas y signos que sugieran una polineuropatía.

Otras afecciones con las que se debe ejercer el diagnóstico diferencial son:

- Trastorno de la unión neuromuscular.
- Enfermedad de la motoneurona.
- Distrofias musculares.
- Miopatías.
- Esclerosis múltiple.
- Siringomielia.
- Alteraciones de la unión craneoespinal.
- Fibromialgia, entre otras causas.

Tratamiento

Se debe contemplar simultáneamente el tratamiento del problema de fondo, el tratamiento del dolor y las medidas de sostén para proteger y rehabilitar el tejido dañado. Los ejemplos de tratamientos dirigidos contra las causas de la polineuropatía comprenden la regulación de la glucemia en la neuropatía diabética, la reposición de vitamina B_{12}, la inmunosupresión para vasculitis, la cirugía en la neuropatía por atrapamiento, la reposición enzimática en la enfermedad de Fabry, el trasplante hepático o de médula ósea para la neuropatía amiloidea y el tratamiento para las variedades mediadas por mecanismos inmunitarios entre las múltiples causas; es decir, que el tratamiento causal es imprescindible.

Los pilares del tratamiento en las polineuropatías son:
- Reposo.
- Tratamiento del dolor:
  - Analgésicos de primera línea (amitriptilina, carbamazapenia, oxcarbamazepina, gabapentina, lamotrigina, topiramato y pregabalina), ácido valproico, imipramina y desimipramina.
  - Analgésico de segunda línea: opiáceos (oxicodona, morfina, tramadol y fentanilo), antiarrítmicos (mexiletina), tópicos (lidocaína) y otros como clonidina, memantina, dextrometorfano y levodopa.
- Alimentación: dieta abundante en vitaminas, baja en carbohidratos y grasas.
- Plasmaféresis: se recomienda el recambio de 3-4 L en hombres y de 2,5-3 L en mujeres durante 3-5 días. Los principales efectos secundarios

son hipotensión, alteraciones hidroelectrolíticas, reacciones alérgicas, sangramiento, infección, sepsis y fenómenos tromboembólicos.

- Medicación, dirigido al tratamiento de la afección:
  - Administración de inmunoglobulina intravenosa: 2 g/kg en 2-5 días (400 mg/kg/día), con dosis de mantenimiento 0,5 g/kg c/15 días. Los principales efectos secundarios son cefalea, erupción en la piel, meningitis aséptica, tromboembolismo, insuficiencia renal aguda, infarto cerebral o cardiaco.
  - Corticoesteroides: por vía oral, dosis de prednisona 100 mg/día o en esquema de días alternos. El inicio de la mejoría clínica oscila desde unos pocos días hasta 2 meses. Por vía parenteral, dosis inyectable de metilprednisolona 1 g/día, durante 3-5 días; luego 1 vez por mes. Los efectos adversos son hiperglucemia, hipertensión arterial, osteoporosis, cataratas, glaucoma, sepsis, obesidad, sangramientos digestivos, etc.
  - Vitaminoterapia del complejo B: por vía intravenosa, intramuscular u oral, según las características clínicas de la persona y la gravedad de la enfermedad.
  - Otros medicamentos que han sido utilizados en pacientes refractarios que no respondieron al tratamiento inicial. Estos pueden ser utilizados además de, o en lugar de, la terapéutica habitual: azatioprina, ciclofosfamida, etanercept, interferón α-2a, micofenolato mofetil, metotrexato y tacrolimo.

Tratamiento de medicina natural y tradicional

La ozonoterapia se realiza por vía rectal, intravenosa o intramuscular. Este tratamiento es individualizado y se debe aplicar por el personal especializado, en forma de ciclos c/3 meses aproximadamente. Los ciclos por lo general se planifican de 15-21 dosis diarias, con descanso los sábados y los domingos.

Otro método tradicional terapéutico es la acupuntura. Las polineuropatías se manifiestan en dos síndromes, según explica Álvarez Díaz y Tosar Pérez en su libro Medicina tradicional china. Estos son el de calor de pulmón, en los que se aplica tratamiento en los siguientes puntos (IG 4, IG 5, IG 10, IG 15, E 36, E 41, V 20, VG 14, P 5, V 13, PFM 22 y PFM 34) y el síndrome calor-humedad de pulmón, que se procede igual, pero se añaden los puntos V 28 y V 22. También se usa la acupuntura y ventosas de forma combinada.

La fisioterapia está fundamentalmente encaminada a reducir el dolor, preservar el funcionamiento de músculos y articulaciones, así como la disminución de la discapacidad.

Bibliografía

Breiner A., Widdifield J., Katzberg H.D., Barnett C., Bril V., Tu K. (2016). Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. Neuromusc Disod, 26(1), 41-6. Recuperado de: doi: 10.1016/j.nmd.2015.10.009

Gilhus NE. (2016). Myasthenia Gravis. N Engl J Med, 375(26), 2570-2581. Recuperado de: doi: 10.1056/NEJMra1602678. PMID: 28029925.

Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia Gravis. N Engl J Med, 375(26), 2570-2581. Recuperado de: doi: 10.1056/NEJMra1602678. PMID: 28029925.

Goldman, L., Schafer, A. I. (2016). Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. 25th Ed. Elservier Saunder.

Gras-Champel V, Batteux B, Masmoudi K, Liabeuf S. (2019). Statin-induced myasthenia: A disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. Muscle Nerve, 60(4), 382-386. Recuperado de: doi: 10.1002/mus.26637

Nicolle N. M. (2016). Myasthenia Gravis and Lambert – Eaton Syndrome. Continuum (Minneap Minn) 22(6), 1978-2005. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27922503/

Sih M, Soliven B, Mathenia N, Jacobsen J, Rezania K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2017 Sep; 56(3), 441-444. Recuperado de: doi: 10.1002/mus.25526

Tintinalli, J. E., Stapczynski, J. S. (2016). Emergency Medicine. A comprehensive study guide. American College of Emergency Physicians. 8th Ed. Mac Graw Hill.

Capítulo 91

Miastenia grave

José Alberto García Hernández / Susana Celestrin Marcos

La miastenia grave (MG) es el trastorno más común de las alteraciones de la transmisión neuromuscular de naturaleza autoinmune, caracterizado por debilidad y fatigabilidad de la musculatura esquelética en grado variable de tipo episódica y secundaria a pérdida o disfunción de los receptores de acetilcolina. La enfermedad tiene dos picos principales en su presentación es más frecuente en el sexo femenino de comienzo, por lo general entre los 20-40 años, mientras que predomina en el sexo masculino entre la sexta y la octava década de la vida, pero puede aparecer a cualquier edad.

Fisiopatología

La miastenia grave es una enfermedad autoinmune, en la cual se produce un defecto de la transmisión neuromuscular. La liberación de acetilcolina en la terminal presináptica es normal, pero la transmisión empeora debido a anormalidades posinápticas que incluyen:

- Alteraciones en la membrana posináptica.
- Disminución en el número de receptores de acetilcolina.
- Alteraciones de la unión de la acetilcolina con su receptor.

Estas anormalidades se deben a la existencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra el receptor nicotínico de la acetilcolina (subunidad α) en la membrana posináptica de la unión neuromuscular; que aceleran la degradación, inhiben la síntesis del receptor o bloquean la capacidad de este para recibir los impulsos químicos. Estos anticuerpos están presentes, aproximadamente, en 65 % de los pacientes con miastenia grave ocular y en 90 % de los pacientes con enfermedad generalizada.

Diagnóstico

Es fundamental el examen clínico y un alto índice de sospecha. De manera general hoy se conoce la existencia de tres grandes formas clínicas dadas por manifestaciones relacionadas con la existencia de anticuerpos específicos, así se establecen:

- Miastenia grave ocular.
- Miastenia grave generalizada con anticuerpos contra receptor de acetilcolina.
- Miastenia grave generalizada con anticuerpo quinasa muscular específica.

Cuadro clínico

El comienzo de los síntomas puede ser insidioso o brusco. La debilidad muscular y la fatiga de carácter fluctuante son los signos característicos de la enfermedad, los que empeoran con el ejercicio y mejoran con el reposo (signo diferencial del síndrome miasténico de Lambert-Eaton).

La debilidad muscular puede ser generalizada o localizada y afecta con frecuencia los músculos siguientes:

- Oculomotores: la miastenia puramente ocular representa de 10-25 % de los casos, la mayoría de los pacientes comienzan con síntomas oculares que pueden preceder a los generalizados en 1 o 2 años (diplopía, ptosis palpebral que condiciona la denominada “mirada de astrónomo”).

- Maseteros: agotamiento que obliga al enfermo a descansar durante las comidas, con la boca entreabierta y deslizamiento de la saliva por la comisura labial.
- Faciales: facies miasténica (inexpresiva, cabeza colgante, ojos semicerrados, babeo e imposibilidad para reír).
- De la deglución y fonación: regurgitación nasal, disartria y disfagia.
- Del cuello: dificultad para mantener la cabeza erecta.
- Proximales de los miembros superiores e inferiores: afectación simétrica, dificultad para peinarse, subir las escaleras y levantarse de una silla.
- Respiratorios: en casos extremos hay insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica.

La valoración de un paciente con una supuesta miastenia grave incluye:

- Anamnesis: búsqueda de síntomas en relación con la musculatura afectada; determinando las características de la debilidad.
- Examen físico general y neurológico. Para la demostración objetiva del déficit de fuerza o la fatiga se recomienda:
  - Pedir al paciente que eleve los brazos por espacio de 30 s a 1 min.
  - Indicar al paciente contar hasta 100, para apreciar cambios en la voz o duración del conteo.
  - Realizar exploración de los movimientos oculares y demostración de diplopía.
- Investigaciones diagnósticas: no necesariamente, se requiere de la realización de toda la batería de análisis complementarios para el diagnóstico. Si el paciente tiene las manifestaciones clínicas descritas y la determinación de anticuerpos contra la acetilcolina positiva, se afirma que tiene una miastenia grave. Sin embargo, muchos pacientes requieren de la realización de varios o de todos los exámenes y, aún más, de manera repetida para lograr establecer el diagnóstico.

Exámenes complementarios

Las pruebas a realizar son las siguientes:

- Estudios inmunológicos:
  - Determinación de anticuerpos contra receptores de la acetilcolina: tienen alta especificidad, aunque se han encontrado falsos positivos en pacientes con timomas, lupus eritematoso sistémico (LES), cirrosis biliar primaria, tiroiditis autoinmune, esclerosis lateral amiotrófica, entre otros.
  - Dosificación de inmunoglobulinas circulantes.
  - Dosificación de complemento.
  - Anticuerpos antinucleares, antimúsculo estriado, antitiroglobulina y anticélulas parietales gástricas.
  - Factor reumatoideo.
- Estudios electrofisiológicos:
  - Electromiografía con estimulación repetitiva: sensibilidad alrededor de 80 % para la enfermedad generalizada y de 40 % para la miastenia grave ocular; menos específica que la determinación de anticuerpos (Ac); puede resultar falso positivo en enfermedades de la motoneurona anterior, neuropatía periférica y otros defectos de la transmisión neuromuscular. La sensibilidad es mayor en el examen proximal que en el distal. Se considera positiva una disminución en 10 % de la amplitud de las unidades motoras (reacción o curva de Jolly).
  - Electromiografía de fibra única: mucho más sensible (80 % para la miastenia grave ocular y de 90-100 % para la forma generalizada). No siempre disponible, por lo que se recomienda cuando los anticuerpos y estudios de estimulación repetida del nervio son negativos y en los casos en que se quiere confirmar si una nueva debilidad es debida a una miastenia grave.

- Prueba de edrofonio (tensilon): anticolinesterásico de acción rápida que inhibe de modo transitorio la colinesterasa, lo que bloquea la hidrólisis de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Por este mecanismo puede aumentar la probabilidad de interacción entre la acetilcolina y el receptor colinérgico y lograr una mejoría clínica transitoria. Consiste en inyectar tensilon (10 mg/mL), 2 mg (0,2 mL) por vía intravenosa previa monitorización electrocardiográfica continua y observar al paciente por 1 min. Resulta positiva cuando se produce mejoría objetiva de la debilidad muscular. Si no aparecen cambios, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg. Una prueba de tensilon no es específica de miastenia grave, ya que respuestas positivas también pueden ocurrir en enfermedades de la motoneurona anterior e incluso en lesiones de los nervios oculomotores. En algunos pacientes, durante la realización de la prueba pueden aparecer náuseas, diarreas, salivación, fasciculaciones, dolor abdominal, lagrimeo e incontinencia urinaria; en tales casos, la administración de atropina (0,4-1 mg) se impone.
- Estudios de la función tiroidea: esenciales, si se tiene en cuenta que entre 5-15 % de los pacientes con miastenia grave se puede encontrar hipertiroidismo.
- Otros: radiografía de tórax, tomografía axial computarizada (TAC) de mediastino. Los pacientes adultos con diagnóstico de miastenia grave deben tener realizado una tomografía axial computarizada en busca de agrandamiento del timo. En la actualidad se sabe que en el 75 % de los enfermos existen cambios morbosos en este, como timoma (10 %), hiperplasia (70 %) o atrofia (20 %).

Diagnóstico diferencial

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial entre miastenia grave y otros trastornos de la conducción neuromuscular, como son el síndrome de Lambert-Eaton, frecuentemente asociado al carcinoma de células avenas del pulmón, que se origina por defectuosa liberación de acetilcolina mediada por calcio. Además, se produce el bloqueo neuromuscular inducido por drogas, como la procainamida, aminoglucósidos y tetraciclina; también con el botulismo; el envenenamiento por organofosforados y la deficiencia de seudocolinesterasa. De forma general, todos estos cuadros clínicos se distinguen fácilmente de la miastenia grave por la forma de presentación, la escasa respuesta a los anticolinesterásicos, las distintas características eléctricas y la ausencia de anticuerpos contra la acetilcolina. En los pacientes con afectación ocular exclusiva es preciso realizar el diagnóstico diferencial con la oftalmopatía tiroidea, la distrofia de los músculos oculares y las anomalías de los movimientos oculares debidas a las alteraciones del tronco cerebral.

Tratamiento

Incluye el tratamiento médico, el quirúrgico y otras opciones.

Tratamiento médico

El tratamiento médico de la miastenia grave incluye:

a. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (anticolinesterásico): Incrementa la disponibilidad de la acetilcolina y permite mejorar la transmisión neuromuscular y la fuerza muscular. Sus efectos colaterales incluyen náuseas, diarreas, salivación, fasciculaciones y dolor abdominal. Se recomienda en estos casos reducir la dosis y administrar atropina:
   - Piridostigmina (tabletas de 60 mg y cápsulas de 180 mg): Dosis variable en dependencia de la magnitud de los síntomas, oscila entre 180-240 mg/día. Se recomienda dosis de 30 mg 3 v/día e incrementarla c/72 h, de acuerdo con la aceptación del paciente o la persistencia de los síntomas. Contraindicaciones relativas son enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma bronquial y alteraciones de la conducción cardiaca.

- Bromuro de neostigmina (tabletas de 15 mg): 45 mg/día o 60 mg al día. Puede aumentarse hasta dosis máxima de 300 mg al día.
- Neostigmina (ámpulas de 0,5 mg): 1,5 mg c/6-8 h por vía intramuscular o intravenosa.

b. Drogas inmunosupresoras:

- Esteroides: Indicados en los casos de enfermedad moderada o severa, cuando no hay respuesta adecuada al uso de anticolinesterásicos y en la timectomía. El tratamiento con esteroides es muy efectivo (70 %) y puede inducir la remisión o causar mejoría moderada en la mayoría de los pacientes:
  - Prednisona (1 mg/kg): Dosis máxima se indica de 50-100 mg/día por vía oral que se mantiene por un periodo de 1-3 meses, en que se va disminuyendo gradualmente la dosis hasta lograr una mínima que mantenga al paciente libre de síntomas. El uso de esteroides a razón de 25 mg en días alternos minimiza los efectos adversos que se pueden presentar con su uso, tales como ganancia de peso, apariencia cushingoide, hipertensión arterial, diabetes **mellitus**, osteoporosis, necrosis aséptica del fémur, cataratas, predisposición a sangrados gastrointestinales e infecciones oportunistas.
- Citostáticos:
  - Azatioprina (bulbo de 50 mg; tabletas de 50 mg): El más utilizado. Se indica a razón de 2-3 mg/kg/día en pacientes que no responden a tratamiento con esteroides o en caso de intolerancia a estos. Su efectividad varía entre 30-90 %. Se recomienda suspensión del tratamiento en los pacientes que se mantienen sintomáticos por 1 año. Los efectos adversos más frecuentes incluyen infecciones, anemia, trombocitopenia, hepatitis, leucopenia, vómitos y pancreatitis.
  - Ciclofosfamida (tabletas de 50 mg): Se cuenta con poca experiencia en su empleo, se recomienda en pacientes en los que fallaron los regímenes tradicionales de tratamiento, a razón de 2,5-3 mg/kg/día durante 5-7 días. Los efectos adversos más frecuentes incluyen mielosupresión, alopecia, vómitos, cistitis hemorrágica y artralgia.
  - Ciclosporina (frasco de 50 mL a razón de 100 mg/mL): Indicado en pacientes en los que falló la terapia esteroidea. Se comienza en dosis de 5 mg/kg/día por 5-7 días. La insuficiencia renal contraindica su uso. Los efectos adversos más frecuentes incluyen nefrotoxicidad, hipertensión arterial, infecciones e hiperplasia gingival.
- Inmunoglobulina G (intacglobin) (frasco de 500 mg; 2,5 y 5 g): Su uso por vía intravenosa a razón de 400 mg/kg/día durante 5 días es otra opción en casos resistentes. Los efectos adversos más frecuentes incluyen fallo renal, cefalea, fiebre e hipotensión arterial.

c. Plasmaféresis: Se recomienda su uso en las crisis miasténicas, en la preparación del paciente para la timectomía y en asociación con tratamiento inmunosupresor. Se recomienda de 5-7 recambios. Efectos adversos más frecuentes incluyen los derivados de complicaciones del acceso venoso, infección, neumotórax, embolismo aéreo y hemorragia; además, hipotensión, trombosis local, arritmias e ictus.

d. Inmunoabsorción: Igual eficacia que la plasmaféresis, pero con pocas complicaciones.

Tratamiento quirúrgico

En la actualidad, muchos autores consideran que todos los pacientes menores de 50 años que presenten miastenia grave generalizada son tributarios de timectomía, independientemente de la presencia o sospecha de un timoma que hace obligada la intervención.

Otras opciones de tratamiento

Entre otras terapéuticas se dispone de los anticuerpos monoclonales anti-CD4, metotrexato, 3,4-diaminopiridina, irradiación corporal total, irradiación esplénica y esplenectomía.

Crisis miasténica

A pesar del conocimiento de la enfermedad y sus opciones terapéuticas, hay un grupo de pacientes con miastenia grave (8-25 %) que sufren de crisis. Definida esta como el fallo respiratorio con necesidad de ventilación artificial mecánica, estos enfermos requieren de ingreso en unidad de cuidados intensivos.

Causas

Varios factores pueden exacerbar la debilidad y precipitar la crisis, entre ellos:

- Infecciones, sobre todo del tracto respiratorio.
- Estado posoperatorio de timectomía.
- Otros estados posoperatorios de cirugías mayores.
- Inmunizaciones.
- Inicio de la terapia esteroidea.
- Dosis subóptimas de drogas colinérgicas.
- Abandono del tratamiento por diversas causas.
- Empleo de fármacos: aminoglucósidos, D-penicilamina, tetraciclinas, macrolidos, fluroquinolonas, estatinas, clindamicina, bloqueadores de los canales del calcio, β-bloqueadores, quinidina, procainamida y lidocaína.
- Alteraciones electrolíticas: hiperpotasemia, hipermagnasemia, hipopotasemia e hipocalcemia.

Diagnóstico de la crisis miasténica

Se realiza fundamentalmente mediante el diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial

Se realiza entre crisis miasténica y crisis colinérgica. La crisis colinérgica casi siempre se origina por una sobredosis de fármacos anticolinesterásicos y se caracteriza por debilidad muscular asociada con salivación, lagrimeo, vómitos y relajación de los esfínteres vesical y rectal. La prueba del tensilón es de utilidad para la diferenciación entre una crisis colinérgica y crisis miasténica (aumento de la debilidad relacionada con la miastenia). La mejoría de la debilidad muscular tras su administración es típica de la crisis miasténica, mientras que en la crisis colinérgica se ocasiona un empeoramiento de la debilidad muscular existente.

Tratamiento

Ante casos de crisis miasténica se recomienda:

- Ingreso en unidad de cuidados intensivos.
- Intubación y ventilación artificial mecánica para corregir la insuficiencia respiratoria.
- Monitorización cardiovascular y de la ventilación constante.
- Uso de antibióticos: indicado en situaciones en que la crisis fuera causada por infección, evitándose aquellos antibióticos que favorecen la debilidad muscular.

Los regímenes terapéuticos, actualmente recomendados y aplicados en dependencia de cada circunstancia clínica, son, además de las medidas generales de sostén del paciente críticamente enfermo, los regímenes habituales de manejo del paciente miasténico. Se recomienda anticolinesterásicos inmunosupresores y tratamiento inmunomodulador (concentrados de inmunoglobulinas y plasmaféresis), ya descritos y a las dosis habituales.

Bibliografía

Broutet, N., Krauer, F., Riesen M., Khalakdina, A., Almiron, M., Aldighieri, S., et al. (2016). Zika virus as a cause of neurologic disorders. N Engl J Med, 374(16), 1506-9. N Engl J Med, 374(16), 1506–1509. Recuperado de: https://doi.org/10.1056/NEJMp1602708

Caballero López, A. (2006). Terapia Intensiva. 2da. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Recuperado de: http://www.ecimed.sld.cu/2009/11/23/496/

Farreras-Rozman (2007). Medicina Interna. 14 ed. Elsevier.

Goldman's Cecil Medicine (2012). Cecil Textbook of Medicine, 24th Ed.

Hemant Godara / Angela Hirbe/ Michael Nassif (2014). Manual Washington de Terapéutica Médica 34 Ed.

Mahecha, M. P, Ojeda E, Vega D. A, Sarmiento-Monroy J. C, Anaya J. M. (2016). Guillain-Barré syndrome in Colombia: where do we stand now? Immunol Res Recuperado de: http://dx.doi.org/10.1007/s12026-016-8816-8.

Marino, P. L. (2014). El Libro de la UCI. 4ª ed.

Ruiz Moreno, J. (2001). Requerimientos generales de una unidad de terapia intensiva. En Lovesio, C. Medicina Intensiva. Buenos Aires: Editorial El Ateneo.

Saiz, J. C., Vázquez-Calvo, Á., Blázquez, A. B., Merino-Ramos, T., Escribano-Romero, E., & Martín-Acebes, M. A. (2016). Zika Virus: the Latest Newcomer. Front Microbiol, 7, 496. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835484/ https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00496

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 92

Síndrome de Guillain-Barré

Gilberto Duran Torres

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polineuropatía aguda, grave y a menudo fulminante. Es casi siempre extensa, bilateral, frecuentemente simétrica y que afecta el sistema nervioso periférico y excepcionalmente estructuras del sistema nervioso central.

Historia y avances en el descubrimiento de la enfermedad

Un breve recuento sería el siguiente:

- 1859: Descrita por Jean Landry.
- 1916: Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré, André Strohl señalan un rasgo distintivo de la enfermedad: proteinorraquia con recuento celular normal.
- 1949: Haymaker y Kernohan informan la correlación clínico-patológica.
- 1956: Miller Fisher describe una variante del síndrome de Guillain-Barré.
- 1963: Melnick destaca los anticuerpos contra el tejido nervioso en variantes de la enfermedad.
- 1969: Asbury señala la desmielinización multifocal, inflamatoria de raíces espinales y nervios periféricos (NP) en pacientes que fallecieron por el síndrome de Guillain-Barré.
- 1990: Comblath confirma, con criterio diagnóstico, evidencia electrofisiológica de la desmielinización.
- 1994: Koldor y Speed muestran casos de enfermos donde se prueban infecciones por **Campylobacter jejuni**.

Epidemiología

Esta enfermedad es la causa más frecuente de parálisis fláccida aguda arrefléctica. La incidencia mundial es de 1,3-2/100 000 hab por año. Representa una mortalidad entre 5-15 % y discapacidad entre 16-20 %.

Etiopatogenia

Afecta ambos sexos y cualquier edad, en más de parte de los casos se presenta como antecedente una infección generalmente viral, manifestada por la clínica o por la elevación de los títulos de anticuerpos séricos, entre una y tres semanas del inicio de la neuropatía. Las infecciones por virus del grupo herpes (Cytomegalovirus, Epstein-Barr), así como el virus A de la hepatitis, constituyen una proporción importante de casos secundarios a infecciones virales, posepidemia del dengue y posvacuna H1N1.

Algunos casos parecen ser desencadenados por gastroenteritis por **Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica**, entre otros; otra causa bacteriana invocada es la neumonía por **Mycoplasma pneumoniae**.

La aparición reciente de casos de síndromes de Guillain-Barré asociados con el virus del Zika subraya la importancia de continuar los estudios sobre esta enfermedad. En los pacientes afectados, la manifestación más frecuente fue la de una neuropatía axónica motora aguda y el 19 % tenían anticuerpos nuevos contra el glucolípido GA1. El virus se extendió a partir de una infección transmitida por mosquitos y también por contacto sexual y es probable que se extienda por las tres Américas.

Muchas zonas con mayor riesgo de infección también tienen condiciones higiénicas deficientes y escaso acceso al tratamiento neurointensivo moderno. Por último, es necesario emplear los mayores conocimientos actuales sobre la patogénesis para el tratamiento y la prevención.

Una pequeña parte, menos del 5 %, aparece de 1-4 semanas tras una intervención quirúrgica; también puede sucederse posterior a una anestesia espinal.

El síndrome de Guillain-Barré puede aparecer en pacientes con linfomas, enfermedad de Hodgkin y en enfermos con lupus eritematoso sistémico, con mayor frecuencia de lo que cabría esperar al azar. Se asocia, además, con enfermedades malignas, inmunizaciones, embarazo y uso de estreptoquinasa.

Fisiopatología

Se ha demostrado inflamación linfocitaria multifocal asociada a desmielinización, degeneración axonal secundaria, niveles elevados de interleucinas (IL-6, IL-2, IL-10), factor de necrosis tumoral (TNF) α, factor de crecimiento epidérmico (TGF) β, anticuerpo antiganglósido (GM1).

Aunque la mayor parte de los datos sugieren que el síndrome de Guillain-Barré es un trastorno inmunitario, su inmunopatogenia sigue siendo desconocida. Se plantea que el reconocimiento de antígeno cambia la naturaleza de células del sistema nervioso. El sistema inmunológico discriminatorio activa linfocitos T, estos cruzan la barrera hematoneural mediado por quimiocinas, moléculas de adhesión, metaloproteinasas, y se activan los macrófagos. Hay aumento de citocinas, óxido nítrico (NO) y factor de necrosis tumoral α con aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que da lugar al paso de los anticuerpos antimielina. El ataque de complejos de glicoesfingolípidos (gangliósidos) ocasiona destrucción de mielina que rodea a los axones de los nervios periféricos, provocando incapacidad de trasmitir señales por los nervios periféricos y pérdida de la capacidad de los músculos para responder a las señales.

Estudios inmunoterapéuticos que bloquean la cascada del complemento (eculizumab, anticuerpos monoclonales que se unen al factor 5 del complemento) están en marcha.

Pronóstico

Generalmente favorable, aproximadamente el 85 % de los pacientes se recuperan del todo o casi del todo. La tasa de mortalidad es del 5-15 %.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos son los siguientes:

- Debilidad progresiva de ambos miembros inferiores.
- Arreflexia.
- Elementos que apoyan fuertemente el diagnóstico:
  - Progresión de los síntomas de días hasta cuatro semanas.
  - Simetría relativa de los síntomas.
- Toma de pares craneales, especialmente debilidad bilateral de músculos faciales.
- Comienzo de la regresión 2-4 semanas después de cesar la progresión.
- Disfunción autonómica.
- Ausencia de fiebre.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas típicas representan el 80-90 % de los casos, comprenden parálisis motora arrefléxica, con trastornos sensitivos leves. La intensidad y extensión del déficit motor son variables, más o menos simétricos, instalándose de forma rápida en horas o pocos días, suele comenzar por miembros inferiores y luego progresar con frecuencia a miembros superiores, tronco, cuello y cara (parálisis ascendente de Landry). Los pares craneales se afectan hasta en la tercera parte de los casos, a veces más de uno, siendo más frecuente el VII (puede ser bilateral), V, X, XI. Puede llegarse a la grave insuficiencia ventilatoria aguda hasta en

una cuarta parte de los casos. En otras ocasiones puede comenzar por cualquier otro segmento y propagarse al resto o quedar limitado a las extremidades inferiores.

Otras manifestaciones neurológicas que pueden se asociar, preceder o aparecer evolutivamente son parestesias, dolores musculares en los miembros o en el raquis.

En el curso de la enfermedad se pueden asociar signos de disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA), como taquicardia persistente, hipotensión ortostática, fallo cardiaco súbito, flushing, opresión torácica, broncorrea, retención urinaria y muerte súbita, ante los que se debe estar alerta, por el peligro de complicaciones que implican.

Las variantes clínicas (formas atípicas) pueden ser las siguientes:

- Síndrome de Miller Fisher, triada característica de ataxia, oftalmoplejía y arreflexia, la cual representa el 5 % de los casos; en general es de buen pronóstico.
- Pandisautonomía aguda.
- Neuropatía axonal sensitiva motora aguda.
- Neuropatía motora axonal aguda.

Exámenes complementarios

Se indican las siguientes pruebas:

- Punción lumbar con estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo, observándose disociación albuminocitológica (menos de 10 células/mm^3), después del quinto día de inicio de los síntomas.
- Estudio de neuroconducción.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar con las enfermedades siguientes:

- Botulismo.
- Miastenia grave
- Neuropatía tóxica.
- Porfiria.
- Difteria.
- Síndromes puramente sensitivos.
- Mielitis transversa.
- Histeria de conversión.

Tratamiento

Se fundamenta en el tratamiento general y en el específico.

Tratamiento general

Para el tratamiento general se indica:

- Ingreso en unidades de cuidados intermedios o en unidades de cuidados intensivos, si así lo requiere el paciente (ventilación mecánica).
- Medidas generales y cuidados de enfermería necesarios al paciente grave.
- Monitoreo constante de las funciones cardiovascular y respiratoria.
- Fisioterapia cuando las condiciones del paciente lo permitan y lo antes posible.
- Apoyo emocional.

Tratamiento específico

Para el tratamiento específico se indica:

- La primera opción es el uso de inmunoglobulinas vía endovenosa a altas dosis. Se administra intaglobin: 400 mg/kg/día por 5 días, en las dos primeras semanas de inicio del cuadro clínico. En el 3-20 % de los pacientes se puede presentar fiebre, mialgia, cefalea, tromboflebitis superficial y erupción (rash) cutánea.
- La segunda opción es la plasmaféresis, recambio de 200-250 mL de plasma/kg en 5 sesiones dentro de los primeros 15 días. Favorece la remoción de los factores circulatorios y mitiga el dañino efecto de los autoanticuerpos, acorta el periodo de recuperación, mejora la supervivencia y deambulación independiente un mes antes.
- Recomendada en pacientes con compromiso grave, en caso de fracaso o recaídas a intaglobin, eficacia antes de 2 semanas del inicio de los síntomas, dosis recomendada 40-50 mL/kg en 5 intercambios.
- Comparación de intaglobin con plasmaféresis (PF) demostró que ambas modalidades fueron igualmente efectivas y la asociación no fue mejor.

- En el subgrupo de pacientes con títulos positivos de anticuerpos anti-GM1 respondió mejor a intaglobin que a plasmaféresis.
- No se recomienda el uso rutinario de esteroides.
  - Metilprednisolona 500 mg vía intravenosa diario por 5 días.
  - Betametasona 8 mg intratecal en días alternos por 5 días.
- Asistencia respiratoria: intubación y ventilación mecánica si hay deterioro de las concentraciones de gases en sangre. Está indicada cuando la capacidad vital es igual o inferior a 15 mL/kg, este proceder debe tratarse de realizar de forma electiva.
- Disfunción autonómica: β y α-bloqueadores según necesidades.
- Tratamiento del dolor neurítico: antidepresivos tricíclicos y carbamazepina a dosis adecuada.
- Vitaminoterapia con vitaminas B_1, B_6 y B_{12} se utilizan por su favorable efecto metabólico-neurológico.
- Heparinas de bajo peso molecular como profilaxis de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar.

Bibliografía

Aguilar-Juárez, P. A, Castillo-Lara, R. A, Ceballos-Godina, M, Colorado-Ochoa, H. J. (2019). Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Med Int Méx, 35(5) p.732-771. Recuperado de: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89551

Birnbaum, G. (2017). Stopping Disease-Modifying Therapy in No relapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice. Int J Med Care.19 (1), 11-4. Recuperado de: https://doi.org/10.7224/1537-2073.2015-032

Camargo Rojas, A. P., Gómez López, A. M., Hernández, L. F., Palacios Sánchez, E. (2018) Síntomas presentes en la esclerosis múltiple: serie de casos. Acta Neurol Colomb, 34(2), 108-14. Recuperado de: https://doi.org/10.22379/24224022198

García Merino, A., Ara Callizo, J. R., Fernández Fernández, O., Landete Pascual, L., Moral Torres, E., Rodríguez-Antigüedad ZA. (2017). Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurología. 32(2), 113-19. Recuperado de: http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.026

Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan y Hospital General de Tomelloso. (2019). Guía para el manejo del paciente con esclerosis múltiple. Consulta de Neuroinmunología. Recuperado de: https://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/neurologia/gua%20esclerosis%20mltiple%20farmacia_neuro_completa.pdf

Huss, A. M., Halbgebauer, S., Ockl, P., Trebst, C., Spreer, A., Borisow, N., et al. (2016). Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German–Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically-isolated syndrome. J Neurol, 263(12), 2499–2504. Recuperado de: https://doi.org/10.1007/s00415-016-8302-1 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5110610/

Martinelli, V., Dalla Costa, G., Messina, M. J. (2017). Multiple biomarkers improve prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Acta Neurol Scand, 136(5), 454–61. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28393349/

Martinez-Altarriba, M., Ramos-Campoy, O., Luna-Calcano, I.M., Arrieta-Antón, E. (2015). Revisión de la esclerosis múltiple. Diagnóstico y tratamiento, Semergen, 41(6), 324-28. Recuperado de: https://medes.com/publication/101752

Ramanathan, S., Dale, R. C., Brilot, F. (2016). Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. Autoimmunity Reviews, 15 (4), 307-24. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.12.004

Rivera, V. M. (2018). Multiple sclerosis. Definitions, epidemiology, genetics and Natural history. Master in Neuroimmunology, 5, 12. Recuperado de: http://dx.doi.org/10.20517/2347-8659.2018.16

Rojas Huerto, E., Alva Díaz, C., Montalvan Ayala, V. (2019). Cambios clínicos de la esclerosis múltiple según modificación de los criterios de McDonald. Hospital Almenara, 2001-2015. An Fac Med, 80(1),

34-8. Recuperado de: https://dx.doi.org/10.15381/anales.v80i1.15867

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W., Coetzee, T., Comi, G., **et al.** (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol, 17(2), 162-73. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2

Toro, J., Patiño, J., Reyes, S., Rivera, J. S., Ríos, J., Noriega, D. (2019). Qué se debe saber en esclerosis múltiple: 16 preguntas prácticas. Acta Neurol Colomb, 35(1), 40-49. Recuperado de: https://doi.org/10.22379/24224022232

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 93

Esclerosis múltiple

Yessika Dueñas Ojeda

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, adquirida y discapacitante que afecta de modo específico al sistema nervioso central. Conlleva la aparición de inflamación, desmielinización y neurodegeneración y se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles (variaciones alélicas) que junto a la coexpresión de genes modificadores (reorganización posgenómica, mutaciones somáticas, secuencias retrovirales) y bajo la influencia de determinados agentes ambientales (clima, dieta, tóxicos, tabaco, infecciones víricas, niveles de vitamina D, exposición a la luz ultravioleta), resulta en una cascada autoinmune en el que la oligodendroglia, mielina, axones y neuronas serían atacadas y dañadas. El diagnóstico suele realizarse entre la tercera y cuarta década de la vida, con un predominio femenino. Se trata de una enfermedad heterogénea con manifestaciones clínicas diversas y pronóstico impredecible con una amplia variabilidad interindividual.

Epidemiología

La esclerosis múltiple constituye la forma más frecuente de enfermedad por alteración de la mielina en el sistema nervioso central y, exceptuando los traumatismos, es actualmente la causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes.

Los primeros síntomas suelen aparecer en personas entre los 20 y los 40 años. La incidencia en mujeres es el doble que la de los hombres.

La esclerosis múltiple es más prevalente en los climas templados que en las regiones tropicales. Se estima que afecta a unos 2,5 millones de personas en todo el mundo, aunque distribuidos de forma irregular. En este sentido, la región de menor prevalencia (<5 casos/100 000 hab) es Asia central, mientras que en la mayoría de los países occidentales, especialmente los más desarrollados (Unión Europea, Estados Unidos, Canadá, Australia, etc.), la prevalencia supera ampliamente los 30 casos/100 000 hab.

La esclerosis múltiple es casi inexistente en los africanos negros y en las poblaciones indígenas de América y Oceanía.

Se estima que la susceptibilidad de padecer dicha enfermedad depende de la interrelación con factores ambientales en determinadas áreas geográficas que parecen operar antes de la pubertad, con una predisposición genética de tipo multigénico.

Los factores genéticos son:

- Tendencia familiar: Cerca del 15 % de los pacientes tienen un familiar afectado. Hay mayor riesgo de recurrencia en hermanos del caso índice.
- Susceptibilidad genética: Ciertos antígenos leucocitarios humanos (HLA) son más frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple que en testigos (locus DR sobre cromosoma 6: HLA-DR2, -DR3, -B7 y -A3).
- Gemelos: Estudios verificaron el diagnóstico en 15 de 35 pares de gemelos monocigóticos y en solo 2 de 49 pares de gemelos dicigóticos.
- Etnia: En cada raza la incidencia está influida por los factores ambientales, no obstante la incidencia es mayor en la raza blanca.

Los factores ambientales son:

- Patrón geográfico (latitud): rara en áreas tropicales. Incrementa su frecuencia en latitudes altas al norte y probablemente también al sur del ecuador.
- Prevalencia: en regiones ecuatoriales ocurre <1/100 000 hab. Al sur de EE.UU. y Europa ocurre 6-14/100 000 hab. Canadá, norte de Europa y EE.UU. ocurre 30-60/100 000 hab.
- Estudios migratorios: los que emigran de una zona de bajo riesgo hacia una de alto riesgo adquieren el riesgo de la zona a la que emigran si lo hacen antes de los 15 años de edad (alrededor de la pubertad).
- Clúster: aumento en el número de casos en tiempo y espacio X, en áreas puntuales, donde se han presumido factores ambientales causales.
- Infección/epidemia: infecciones virales como gatillo de la exacerbación. Se han implicado en la patogenia infecciones virales específicas (herpesvirus, retrovirus, sarampión, rabia, clamidias, rickettsias, protozoos y micoplasmas).
- Las infecciones pueden afectar el curso de la esclerosis múltiple (hipertermia).

Etiopatogenia

Como ya se ha sugerido, la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune producida por la reacción inmunológica contra elementos constitutivos del propio organismo, detectados anómalamente como antígenos extraños. Si bien su etiología y patogénesis no se comprenden completamente, se ha propuesto que:

- Una infección viral o por la entrada de otro antígeno, por ahora desconocido penetran al organismo, el antígeno es neutralizado por un macrófago que digiere sus proteínas antigénicas.
- Los productos de digestión de este son llevados a la superficie del macrófago, en la que forman los llamados "complejos principales de histocompatibilidad" (MHC, acrónimo para su nombre en inglés).
- Los complejos principales de histocompatibilidad son reconocidas por células T portadoras de un receptor (estas células se denominan Th1.)
- Se manifiesta una proliferación y expresión de nuevos receptores de adhesión al endotelio vascular.
- Las células Th1 excretan distintas proteínas que facilitan su migración al tejido nervioso por extravasación (en las células gliales también ocurre).
- Se manifiesta una proliferación y la consecuente expresión de factores quimotácticos, citosinas (interleucinas, interferón, factor de necrosis tumoral, etc.) y radicales libres.
- Las células B sintetizan anticuerpos y todo ello genera una respuesta inflamatoria y el daño a la mielina.
- Se producen placas de desmielinización (fig. 93.1).

Diagnóstico

El brote o ataque es la aparición de síntomas de disfunción neurológica de más de 24 h compatibles con esclerosis múltiple. El tiempo entre dos brotes no debe ser inferior al mes, presentándose en muchas ocasiones con distintos síntomas. También pueden haber excluidos pseudoataques, episodios paroxísticos simples.

Los factores que desencadenan el brote pueden ser:

- Calor.
- Deporte.
- Infecciones.
- Vacunas con virus vivos atenuados.
- Embarazo: los últimos tres meses de embarazo ofrecen una protección natural contra la recaída, mientras que los primeros meses, especialmente las primeras seis semanas, el riesgo aumenta entre un 20-40 %.
- Estrés.
- Contaminación ambiental.

La remisión es la mejoría hasta la desaparición de los síntomas presentes al menos durante 24 h, permaneciendo al menos 1 mes libre de síntomas.

La actividad de la enfermedad se establece considerando:

- Cantidad de brotes en un tiempo determinado.
- Grado de discapacidad.
- Lesiones cerebrales visibles en la resonancia magnética.

La enfermedad se considera "no activa" cuando los tres parámetros mencionados no han manifestado un avance.

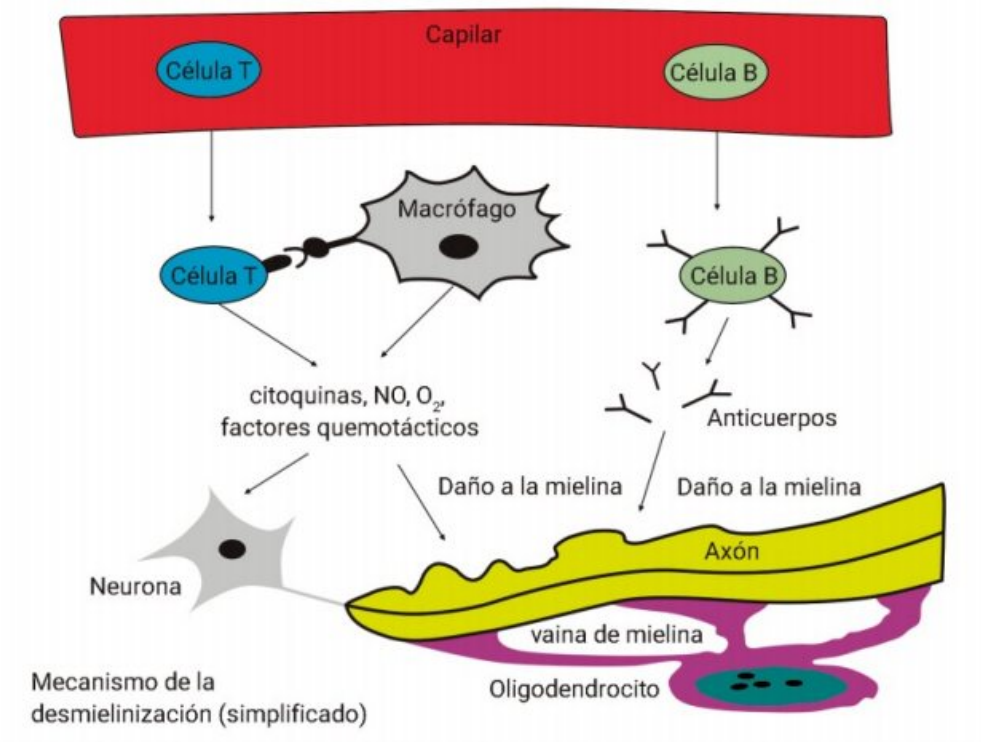

Fig. 93.1. Mecanismo de la desmielinización (simplificado).

Leyenda: NO: óxido nítrico, O_2: oxígeno.

Cuadro clínico

Los síntomas de la esclerosis múltiple se desarrollan a lo largo de varios días, expresándose de acuerdo a la zona afectada y en un tiempo variable de forma máxima tras transcurrir una a dos semanas de enfermedad, para luego en la mayoría de los casos ir disminuyendo y eventualmente resolverse en semanas o meses. Estos son variados en relación con:

- Consecuencias directa o indirecta de la lesión.
- Los cambios fisiopatológicos secundarios.
- Con el estado de ánimo y la repercusión sobre la vida social del paciente.

Los sitios dianas que se afectan habitualmente en la esclerosis múltiple son el nervio óptico, el cerebro (sustancia blanca subcortical), el cerebelo, el tallo encefálico y la médula.

Entre los síntomas visuales destaca la neuritis óptica aguda, la cual afecta a de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad. También hay pérdida visual, generalmente central, asociada a desaturación de los colores; dolor ocular o retroocular, que aumenta con el movimiento de los ojos, es más frecuente cuando la neuropatía es retrobulbar; afectación a de fondo del ojo normal, se produce papiledema de diferente grado, que depende de lo cerca que se encuentra la placa de la papila.

Otros síntomas pueden ser:

- Trastornos motores piramidales: monoparesia (plejía), hemiparesia (plejía), triparesia (plejía), cuadriparesia (plejía), babinski, clonus, hiperreflexia, espasticidad.
- Trastornos oculomotores: la más frecuente alteración de la movilidad ocular es la

oftalmoparesia internuclear anterior (50 %), por lesión del fascículo longitudinal medial. Esta puede ser asintomática, presentarse sensación de movimiento (oscilopsia), ser uni o bilateral y asociarse a dificultad en la mirada conjugada horizontal o vertical. Trastornos de otros pares craneales como afectación del V, VII y VII par es frecuente.

- Trastornos sensitivos: parestesias, disestesias, neuralgia del trigémino. Síntomas de extremidades dolorosas, fenómeno de Lhermitte (sensación de descarga eléctrica desde el cuello por la columna vertebral hasta las extremidades, desencadenada por movimientos de flexión del cuello), espasmos tónicos paroxísticos dolorosos (ETPD), espasmos musculares localizados (en uno o más miembros y tronco), recurrentes, estereotipados acompañados por dolor intenso y posturas distónicas con una duración aproximada de 20-45 s.
- Manifestaciones de cerebelo y tallo encefálico: dismetría, disdiadococinesia, disartria, vértigo, ataxia, nistagmo, diplopia, hipoacusia, parálisis facial periférica.
- Fatiga: comúnmente la desmielinización puede causar lentitud y desincronización de la transmisión nerviosa o resultar en bloqueo de la conducción. El empeoramiento de la fatiga con el calor está relacionado con la inestabilidad de la conducción en nervios desmielinizados. El incremento de la temperatura puede inducir a bloqueo de la conducción en axones vulnerables, conlleva al deterioro de la función neurológica conocida comúnmente como fenómeno conocido como síntomas de Uhthoff.
- Disfunción vesical: hiperactividad neurogénica del detrusor provoca urgencia e incontinencia urinaria; fallo del vaciamiento de la vejiga; disinergia del esfínter del detrusor que provoca dificultad para iniciar la micción o interrupción en dos tiempos (las contracciones del detrusor se acompaña de cierre del esfínter).
- Trastornos extrapiramidales (infrecuentes): corea, atetosis, balismo.
- Trastorno del sueño: síndrome de las piernas inquietas, insomnio, movimientos periódicos en relación con las lesiones de tallo y cerebelo, narcolepsia en pacientes con afectación del hipotálamo. Otros trastornos conductuales del sueño con movimientos oculares rápidos (REM, siglas en inglés) en relación con lesión desmielinizante del tegmento pontino.
- Trastorno de la esfera afectiva: depresión, ansiedad y el 10 % de los enfermos sufren trastornos psicóticos más severos, tales como depresión maniaca.
- Déficit cognitivo.
- Disfunción sexual.
- Convulsiones: 3 % afectados.

Variantes clínicas

La presentación inicial en forma de brotes de la enfermedad (85-90 % de todos los casos de esclerosis múltiple) se denomina "síndrome clínico aislado" y dentro de las formas de presentación de este se incluyen:

- Neuritis óptica.
- Síndrome cerebeloso y del tallo cerebral.
- Síndrome medular.
- Síndromes hemisféricos y polirregionales.

Las variantes clínicas inhabituales son:

- Pseudotumoral: Poco común, con una frecuencia aproximada de tres casos por millón de habitantes por año y es más frecuente en mujeres durante la segunda y la tercera década de la vida.
- Esclerosis concéntrica de Baló: Lesiones en anillo con bandas desmielinizadas que alternan con zonas mielinizadas que pueden demostrar realce concéntrico con la administración de medio de contraste que afectan casi siempre la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y son muy raras en otras localizaciones.
- Enfermedad de Schilder: Esta variante ocurre durante la niñez y consiste en un trastorno subagudo o crónico mielinoclástico, el cual presenta 1 o 2 placas simétricas que involucran los centros semiovales.

- Enfermedad de Marburg: Corresponde a una forma rara, aguda y fulminante de esclerosis múltiple que con frecuencia lleva a la muerte del enfermo en semanas o meses, generalmente debido a la afección del tronco cerebral.

Clasificación y curso clínico de la enfermedad

La esclerosis múltiple se puede clasificar como:

- Síndrome clínico aislado: Primer evento con síntomas y signos objetivos que reflejan un trastorno neurológico de tipo inflamatorio desmielinizante, que dura al menos 24 h y que ocurre en ausencia de fiebre o infección.
- Remitente y recurrente (EMRR): Forma más común de la enfermedad presentándose en el 85 % de los casos, se caracteriza por exacerbaciones periódicas imprevisibles de disfunción neurológica ("ataques" o "brotes") que duran semanas o meses, alternados por periodos de resolución completa o parcial de los síntomas ("remisiones").
- Secundaria progresiva (EMSP): Se presenta tras 10-20 años de una esclerosis múltiple remitente y recurrente. Consiste en un empeoramiento progresivo y gradual de la discapacidad con o sin exacerbaciones agudas. Entre un 30-50 % de los pacientes, con la forma remitente y recurrente, eventualmente evolucionarán a una forma secundaria progresiva.
- Primaria progresiva (EMPP): Alrededor del 10-15 % de los pacientes lo presenta. En este subtipo no se presentan los ataques o brotes, comienza de manera insidiosa y empeora gradualmente desde el inicio de la enfermedad progresando más rápido en su incapacidad respecto de los otros subtipos.
- Progresiva-recurrente (EMPR) (o también, progresiva-remitente o progresiva-recidivante): Representa el subtipo más agresivo de la enfermedad que afecta entre un 3-5 % de los casos. Progresa en forma continua desde el inicio de la enfermedad, presentando exacerbaciones severas periódicas. Este subtipo se considera una forma más severa de la esclerosis múltiple primaria progresiva (fig. 93.2).

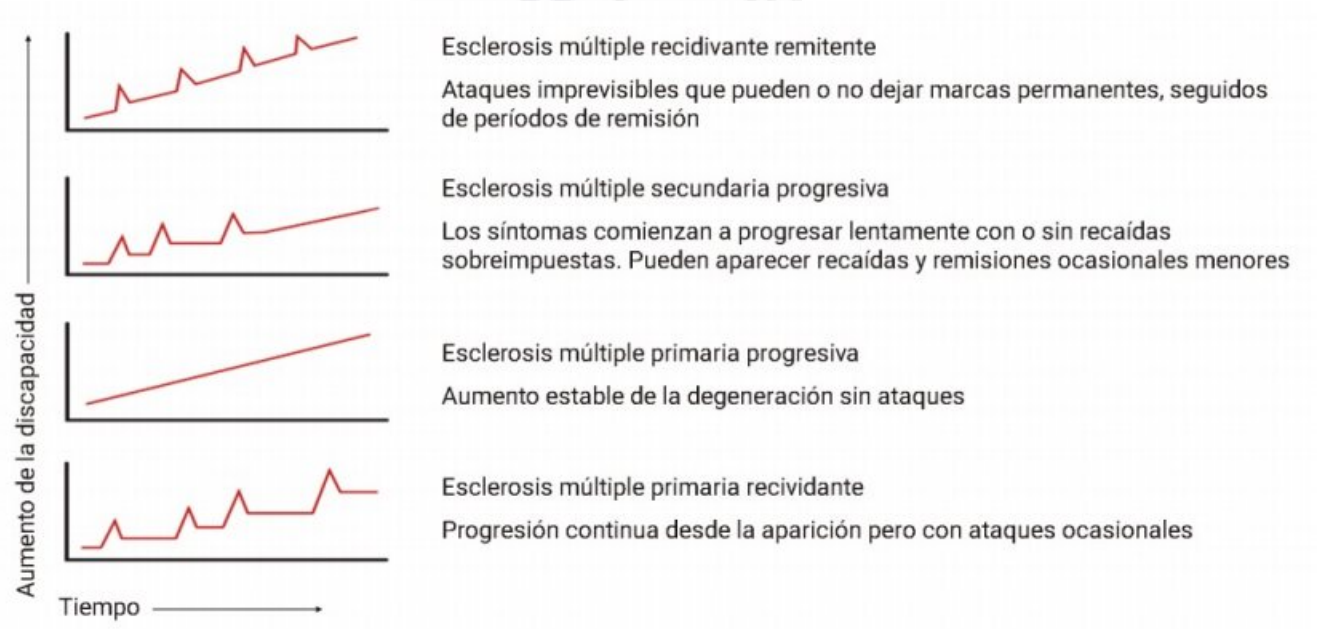

Fig. 93.2. Curso clínico de la enfermedad.

Criterios diagnósticos de McDonald

Los criterios diagnósticos de McDonald (2017) para esclerosis múltiple se aplican en una persona que ha tenido un ataque típico de esclerosis múltiple/síndrome clínico aislado de inicio reciente con eliminación de otros diagnósticos probables (tabla 93.1).

Tabla 93.1. Demostración de diseminación en tiempo (D/T) y diseminación en espacio (D/E) de las lesiones en el sistema nervioso central

Presentación clínica	Criterio adicional
- Dos o más ataques con evidencia clínica de dos o más lesiones - Dos o más ataques con evidencia clínica de una lesión con historia previa bien definida de un ataque con lesión en diferente topografía	Ninguno. D/T y D/E se han cumplido
Dos o más ataques y evidencia clínica de una lesión	D/E demostrada por: - Evidencia clínica de un ataque adicional que implique un sitio diferente de lesión en el SNC - Una o más lesiones típicas de esclerosis múltiple en T2 en dos o más áreas del SNC: periventricular, cortical, yuxtacortical, infratentoral o médula espinal
Un ataque y evidencia clínica de dos o más lesiones	D/T demostrada por: - Evidencia clínica de un ataque adicional - Presencia simultánea de lesiones típicas de esclerosis múltiple en RM que realzan y que no realzan Gd o nuevas lesiones en T2; o lesiones que realzan gadolinio en comparación con RM basal (sin tener en cuenta el momento de la exploración inicial) - Bandas oligoclonales en LCR
Un ataque y evidencia clínica de una lesión	D/E demostrada por: - Ataque adicional que involucra una zona diferente del SNC - Una o más lesiones típicas de esclerosis múltiple en T2 en dos o más áreas del SNC: periventricular, cortical, yuxtacortical, infratentoral o médula espinal D/T demostrada por: - Evidencia clínica de un ataque adicional - Presencia simultánea de lesiones típicas de esclerosis múltiple en RM que realzan y que no realzan Gd o nuevas lesiones en T2; o lesiones que realzan gadolinio en comparación con RM basal (sin tener en cuenta el momento de la exploración inicial) - Bandas oligoclonales en LCR
Un año de progresión de la enfermedad (retrospectivo o prospectivo)	D/E demostrada por al menos dos de los siguientes criterios: - Una o más lesiones típicas de esclerosis múltiple en T2: periventricular, cortical, yuxtacortical, infratentoral o médula espinal - Dos o más lesiones en T2 (resonancia magnética-médula espinal) - Bandas oligoclonales en LCR

Leyenda: SNC: sistema nervioso central, RM: resonancia magnética, LCR: líquido cefalorraquídeo, D/T: diseminación en tiempo, D/E: diseminación en espacio, Gd: gadolinio, T2: células-T tipo II.

Exámenes complementarios

Se realizan los siguientes estudios clínicos:

- Resonancia magnética con evidencia de placas desmielinizantes en relación con la clínica de la enfermedad.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR):
  - Presencia de banda oligoclonal de la inmunoglobulina G en LCR (y no en suero) o índice elevado de la inmunoglobulina G.
- Potenciales evocados (PE):
  - Suelen estar demorados, pero con ondas de forma preservada.
  - Se utilizan para la valoración de la función en algunas vías nerviosas (visual, acústica, somatosensitiva, motora) proporcionando una medida fiable de desmielinización.

Diagnóstico diferencial

Se debe diferenciar de las enfermedades siguientes:

- Neuromielitis óptica.
- Encefalomielitis aguda diseminada.
- Lupus eritematoso sistémico (LES), poliarteritis nodosa, vasculitis primaria del sistema nervioso central, Síndrome de Sjögren y enfermedad de Behcet.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Degeneración combinada subaguda.
- Compresión medular.
- Infecciones: neurolues, enfermedad de Lyme, virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) y enfermedad de Whipple.
- Hereditarias: leucodistrofia metacromática, adrenoleucodistrofia, enfermedades mitocondriales (Leber) y enfermedad de Wilson.
- Conversión.
- Neurosarcoidosis.
- Neoplasias: angeitis asociada a Hodgkin, granulomatosis linfomatoide, gliomatosis cerebral, metástasis cerebral y síndrome paraneoplásico.
- Intoxicaciones: mielinolisis pontina central, leucoencefalopatía posquimioterapia y mielopatía por radiación.

Perfil terapéutico

Los objetivos del tratamiento son:

- Recuperación de los brotes.
- Reducir frecuencia de recaídas y enlentecer la progresión.
- Alivio de síntomas.
- Independencia física.
- Apoyo psicológico.

Para el tratamiento del brote (tratamiento agudo) se recomienda administrar metilprednisolona (500 mg-bulbo) 1 g vía endovenosa de modo diario por 5 días. Realizar también como terapia la plasmaféresis.

Para el tratamiento modificador del curso de la enfermedad se recomienda los siguientes fármacos y métodos:

- Interferon β 1a (avonex): 30 mcg vía intramuscular semanal.
- Interferon β 1a (rebif): 44 mcg vía subcutánea 3 v/semana.
- Interferon β 1b (betaseron): 250 mcg vía subcutánea días alternos.
- Peginterferon β 1a (plegridy): 125 mcg vía subcutánea 1 vez c/2 semanas.
- Acetato de glatiramero (copaxone): 20-40 mg vía subcutánea diario.
- Azatoprina (imurel): 50 mg 3 v/día hasta 200 mg/d.
- Mitoxantrone (novantrone): 12 mg/m^2 vía endovenosa c/3 meses.
- Fingolimod (gilenya): 0,5 mg diarios.
- Siponimod (mayzent): diario.
- Teriflunomida (aubagio): 14 mg/diario.
- Dimetilfumarato (tecfidera): 240 mg 2 v/día.
- Natalixumab (tysabri): 20 mg/mL 300 mg vía endovenosa c/4 semanas.
- Alemtuzumab (lemtrada): 12 mg vía endovenosa/día por 5 días.
- Ocrelizumab (ocrevus): 600 mg vía endovenosa divididos en 2 semanas y c/6 meses.
- Cladribina (mavenclad): 10-20 mg/día primera y segunda semana del año.

Para el tratamiento sintomático se recomienda los siguientes fármacos y métodos:

- Vejiga espástica (40 %): anticolinérgicos como propantelina (7,5-15 mg 3-4 v/día) y oxybutinina (2,5-5 mg 2-3 v/día).
- Vejiga flácida (20 %): colinérgicos como betanecol, cateterismo intermitente y antibióticos profilácticos.
- Discinergia detrusor-esfínter (40 %): anticolinérgicos y cateterismo.
- Espasticidad: baclofen 5-20 mg 3 v/día, diazepán 5 mg 1-3 v/día, clonazepan 0,5-2 mg, toxina botulínica y tizanidine 4 mg 3-4 v/día.
- Depresión: fluoxetina 20-40 mg/día.
- Dolor o disestesias: carbamazepina, fenitoina, amitriptilina y gabapentina.
- Fatiga: amantadina, aminopiridine y modafinil (200 mg/día).
- Temblor cerebeloso: clonazepan 0,5-2 mg 2 v/día.

Bibliografía

Aguilar-Juárez PA, Castillo-Lara RA, Ceballos-Godina M, Colorado-Ochoa HJ.(2019) Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Med Int Méx. Vol35(5) p.732-771. Recuperado de: https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v35n5/0186-4866-mim-35-05-732.pdf

Birnbaum G. (2017) Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice. Int J MS Care.Vol19(1) p.11-14. Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5315318/pdf/i1537-2073-19-1-11.pdf

Camargo Rojas AP, Gómez López AM., Hernández LF., Palacios Sánchez E.(2018) Síntomas presentes en la esclerosis múltiple: serie de casos. Acta Neurol Colomb. Vol34(2)p.108-114. Recuperado de: https://www.acnweb.org/es/acta-neurologica/volumen-34-2018/196-volumen-34-2018-no-2-abril-junio/1608-sintomas-presentes-en-la-esclerosis-multiple-serie-de-casos.html

Edgard Rojas Huerto, Carlos Alva Diaz, Victor Montalvan Ayala.(2019) Cambios clínicos de la esclerosis múltiple según modifiación de los criterios de McDonald. Hospital Almenara, 2001-2015. An Fac med. Vol 80.pp 34-8. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v80n1/a06v80n1.pdf

García Merino A.(2017) Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. Neurología. Vol 32(2)p.113—119. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485316300299 DOI: 10.1016/j.nrl.2016.02.026

Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan y Hospital General de Tomelloso. (2019)Guía para el manejo del paciente con Esclerosis Múltiple. Consulta de Neuroinmunología.

Huss AM, Halbgebauer S, Ockl P.(2016) Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German–Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically-isolated syndrome. J Neurol; Vol 263p.2499–504.

Martinelli V, Dalla Costa G, Messina MJ.(2017) Multiple biomarkers improve prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. Acta Neurol Scand Vol 136,p.454–61.

Martinez-Altarriba M, Ramos-Campoy O, Luna-Calcano IM y Arrieta-Antón E. (2015) Revisión de la esclerosis múltiple. Diagnóstico y tratamiento Semergen. Vol 41(6)p.324-328. Recuperado de: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359314003256 DOI: 10.1016/j.semerg.2014.07.011

Ramanathan S, Dale RC, Brilot F.(2016) Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. Autoimmunity Reviews.Vol 15 (4)p. 307-324

Rivera VM. (2015) Multiple sclerosis. Definitions, epidemiology, genetics and Natural history. Master in Neuroimmunology, 7ª ed. Viguera Editores SLU.

Thompson, Alan J, Banwell Brenda L,Barkhof Fredeick, Carroll William, Coetzee Timothy, Comi Giancarlo. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology, vol. 17, no 2, p. 162-173.

Toro J., Patiño J., Reyes S., Rivera JS., Ríos J., Noriega D. (2019). Qué se debe saber en esclerosis múltiple: 16 preguntas prácticas. Acta Neurol Colomb.Vol 35(1)p. 40-49. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v35n1/0120-8748-anco-35-01-40.pdf

Capítulo 94

Síndrome confusional agudo

Víctor Arnaldo González Álvarez / Alina María González Moro

La confusión (un estado mental y conductual de merma de la comprensión, la coherencia y la capacidad para razonar) es uno de los problemas más frecuentes que se encuentran en medicina y contribuye a un gran número de visitas a los servicios de urgencia, hospitalizaciones y consultas de pacientes internados.

El delirio, un término que se utiliza para describir un estado de confusión aguda, sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad, al contribuir, tan solo en los Estados Unidos, con 1500 millones de dólares cada año a los costos en atención sanitaria. Pese a los mayores esfuerzos enfocados en la consciencia de este trastorno, el delirio pasa inadvertido pese a pruebas claras de que suele ser la manifestación cognitiva de enfermedades médicas o neurológicas importantes subyacentes.

Se utilizan muy diversos términos para describir el delirio, entre los cuales se incluye encefalopatía, insuficiencia cerebral aguda, estado de confusión aguda y psicosis posoperatoria o de la unidad de cuidados intensivos.

Características

El estado confusional agudo se caracteriza por la afectación de los niveles de conciencia, percepción y cognición; de carácter reversible y duración limitada en el tiempo, que se presenta como consecuencia de una causa orgánica:

- Cualquier noxa puede generar un sufrimiento cerebral y desencadenar un cuadro clínico de delírium.
- Procesos locales, tumores o infecciones del sistema nervioso central, causas sistémicas, metabólicas (alteraciones hidroelectrolíticas), infecciones (neumonías, urinarias y septicemias), farmacológicas y tóxicas (tanto en intoxicaciones como en abstinencia) y de forma muy relevante en pacientes posquirúrgicos.
- Es un estado psíquico anormal, generalmente de causa orgánica. No es solo un estado alterado de la consciencia vigil, sino también de la atención, la percepción, el pensamiento, la memoria, la emoción y el sueño.
- Se considera una emergencia médica, debido a que muchas de sus causas son afecciones que ponen en peligro la vida del paciente.

Epidemiología

El delirio es una enfermedad común, pero la frecuencia de notificación ha variado ampliamente con los criterios utilizados para definir el trastorno.

Los estimados del delirio en los pacientes hospitalizados fluctúan entre 10-50 % y se han comunicado tasas más elevadas para los ancianos y para los individuos sometidos a operaciones de la cadera. Los pacientes de edad avanzada que están internados en la unidad de cuidados intensivos tienen tasas muy elevadas de delirio, las cuales alcanzan un 75 %.

En la actualidad el delirio claramente se ha relacionado con una morbilidad sustancial y un aumento en la mortalidad y cada vez se reconoce como la primera manifestación de una enfermedad subyacente importante.

Los estimados recientes de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con delirio han fluctuado entre 25-33 %, una tasa similar a la de los que presentan septicemia.

Factores de riesgo

Entre los factores que favorecen el origen del delírium se encuentran el simple envejecimiento, el deterioro cognitivo, el tratamiento simultáneo con varios fármacos, las enfermedades médicas, los déficits sensitivos, el consumo de alcohol, el periodo posquirúrgico y los antecedentes de otras manifestaciones de delírium anteriores.

Los dos riesgos identificados con mayor frecuencia son la edad avanzada y la disfunción cognitiva inicial. Los individuos >65 años o con puntuaciones bajas en las pruebas estandarizadas de la cognición presentan delirio al hospitalizarse con una frecuencia que se aproxima al 50 %. No se ha documentado si la edad y la disfunción cognitiva inicial son factores de riesgo verdaderamente independientes.

Otros factores predisponentes son la privación sensorial, como las alteraciones auditivas y visuales persistentes, igual que los índices de salud global deficientes, como inmovilidad inicial, desnutrición y enfermedades médicas o neurológicas subyacentes.

Los riesgos intrahospitalarios para el delirio incluyen la colocación de sonda vesical, sujeción física, privación de sueño y sensitiva y la adición de tres o más fármacos nuevos. Evitar estos riesgos sigue siendo un componente fundamental de la prevención y del tratamiento del delirio.

La demencia y la disfunción cognitiva preexistente representan factores de riesgo importantes para el delirio y por lo menos dos tercios de los casos de delirio se presentan en individuos con demencia subyacente concomitante

Causas

Entre las causas de delirio se incluyen prácticamente todas las agresiones agudas del cerebro. Predominan las alteraciones metabólicas y tóxicas en el servicio de urgencias de un hospital general, mientras que las agresiones orgánicas del cerebro, vasculares o infecciosas, serán las más frecuentes si se trata de un servicio neurológico o neuroquirúrgico. El estado confusional posoperatorio es multifactorial.

Una vez realizado el diagnóstico sindrómico se debe identificar el diagnóstico causal (etiológico); en general se habla de cuatro grupos, de acuerdo con la naturaleza de las causas:

- Enfermedades sistémicas que afectan el cerebro: enfermedad cardiopulmonar (insuficiencia cardiaca, neumonía, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica); trastornos gastrointestinales (encefalopatía hepática, pancreatitis); trastornos genitourinarios (falla renal, infección urinaria); otros (deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, cirugía, desnutrición, deprivación sensorial).
- Enfermedades intracraneales primarias: meningitis, encefalitis, lesiones parietotemporales derecha, lesiones occipitales bilaterales, trauma craneano, convulsiones.
- Agentes tóxicos exógenos e intoxicaciones: alcohol, drogas ilícitas, anestesia, medicamentos (anticolinérgicos, esteroides, etc.).
- Abstinencia a sustancias de abuso o dependencia: alcohol o benzodiacepinas.

Clasificación

De acuerdo con la actividad motora se clasifican en:

- Delírium hiperactivo: Se presenta con un aumento marcado de la actividad motora, agitación prominente; corresponde al 25 % de los casos de delírium, es de fácil diagnóstico y tiene buen pronóstico.
- Delírium hipoactivo: La actividad motora está disminuida, se puede confundir con depresión; corresponde al 25 % de los casos, en general es subdiagnosticado.
- Delírium mixto: Presenta síntomas de hiperactividad e hipoactividad, es el más común de todos y corresponde al 33 % de los casos.

- Delírium normal: La actividad psicomotora es normal, constituye solo el 15 % de los casos.

Diagnóstico

El diagnóstico del cuadro confusional agudo es clínico a partir de la anamnesis y la exploración; es importante auxiliarse con informantes externos (familiares, vecinos, amigos), ya que es frecuente que el paciente coopere poco y es necesario conocer la situación premórbida existente.

La exploración física es fundamental y en ocasiones es necesario realizar exámenes complementarios de laboratorio, los que se solicitan sobre la base de la principal sospecha etiológica.

Los síntomas más comunes son:

- Alteraciones de la atención (concentración con desorientación).
- Afectación global de las funciones cognitivas.
- Alteración del nivel de conciencia.
- Fenómeno de sundowning; tranquilos durante el día, pero se agitan al comenzar la noche.
- Desorientación viviendo borrosamente la realidad objetiva.
- Intranquilidad.
- Hipersensibilidad a los estímulos visuales y auditivos.
- Inversión del ritmo sueño-vigilia.

En el cuadro clínico se presentan habitualmente dos fases:

- Prodrómica: con síntomas variados como ansiedad, inquietud, insomnio, alteraciones del ánimo.
- Fase de estado: de forma brusca y oscilante aparece el cuadro de alteración del nivel de conciencia, con desorientación, síntomas psicóticos y repercusión en la conducta, con posibilidad de instalación de un estado de agitación psicomotriz. En este caso la disminución del nivel de conciencia es fluctuante; la desorientación inicialmente es temporal, después espacial y en menor frecuencia alopsíquica (de menos a más grave); en la atención y la memoria se afecta primero la capacidad de atender y por tanto la adquisición de nuevos recuerdos, se genera una amnesia del episodio, mientras que la memoria a largo plazo no suele afectarse.

El estado de ánimo es lábil; en pensamiento y lenguaje pueden presentar alteraciones formales que estarán en relación con la gravedad del cuadro. Aparecen delirios paranoides mal estructurados, trastornos de la percepción dados por ilusiones, alucinaciones auditivas y típicamente visuales y en la conducta en ocasiones presentan cuadros de agitación.

El cuadro empeora por las noches, es frecuente que los pacientes tengan somnolencia diurna y con el paso del tiempo se puede invertir el ritmo sueño-vigilia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe establecer principalmente con trastornos psiquiátricos y demencias, en particular con la psicosis atípica, psicosis reactiva breve, trastorno disociativo y trastorno de conversión histérica, estrés postraumático, alucinosis por sustancias psicoactivas y trastorno esquizofreniforme.

Exámenes complementarios

Las pruebas disponibles en una batería de urgencias ayudan a identificar usualmente las causas más comunes.

- Hemograma con diferencial.
- Eritrosedimentación.
- Gasometría e ionograma.
- Creatinina, glicemia.
- Estudios tiroideos y hepáticos.
- Tóxicos en orina y sangre.
- Punción lumbar.
- Estudios radiológicos (rayos X de tórax).

La tomografía y el electroencefalograma no son necesarios en todos los casos, son útiles en caso de signos de aumento de la presión intracraneana, antecedentes de traumas reciente, hallazgos neurológicos focales y coma.

Tratamiento

Si no se trata el delírium puede conducir a la muerte. Hay que indagar qué sustancias está tomando el paciente (legales e ilegales), en especial anticolinérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, sedantes, hipnóticos, psicoestimulantes, alucinógenos y alcohol.

Si el paciente está agitado, puede ser necesaria la sujeción mecánica; lo cual, a veces, es preferible a la medicación, sobre todo si no hay claridad en el diagnóstico.

Se deben medir las constantes vitales y realizar el examen físico completo; la presencia de fiebre sugiere infección, la taquicardia y la hipertensión hacen pensar en un cuadro clínico de abstinencia al alcohol o a sedantes. La presencia de signos focales neurológicos sugiere afecciones en el sistema nervioso central.

Las alteraciones en los exámenes de laboratorio, ya sean metabólicas, nutricionales, electrolíticas o de hidratación, deben ser corregidas.

El tratamiento depende de la etiología, siempre y cuando sea corregible. Hay que suprimir todos los fármacos que no sean imprescindibles, especialmente si son de introducción reciente. En los ancianos, sobre todo en delirios hospitalarios, es fundamental tratar una infección oculta urinaria o respiratoria. Hay que mantener al paciente en un ambiente en calma, evitando ruidos y molestias y permitiendo que un familiar le acompañe. No hay que encamar sistemáticamente al paciente; si se le fuerza a estar acostado, a menudo se agita más y hay que sujetarlo o darle más sedantes. Lo mismo ocurre con sueros y sondas; cuando irritan a los pacientes, es preferible retirarlos si es posible.

El tratamiento farmacológico debe ser sintomático, se recomiendan los antipsicóticos, tanto para el delírium hiperactivo como para el hipoactivo y el mixto (haloperidol: 2-10 mg/día, vía oral o intramuscular). Este es un fármaco efectivo, con pocos efectos anticolinérgicos y cardiovasculares, de elevada potencia y escasa acción sedante; disminuye el umbral convulsivo, con menor probabilidad que los de baja potencia.

Es importante considerar el riesgo de efectos extrapiramidales, que puede ser frecuente y de difícil manejo en los pacientes con delírium. Los antipsicóticos atípicos (risperdal: 1-4 mg/día, olanzapina: 5-10 mg/día y quetiapina: 25-100 mg/día) son útiles en el tratamiento del delírium agudo.

Las benzodiacepinas son de elección en el delírium asociado a la abstinencia por alcohol o benzodiacepinas (lorazepam: 1-2 mg c/4 h, vía oral o intravenosa). Resultan eficaces como tratamiento alternativo cuando los antipsicóticos no son efectivos.

En los delirios leves puede ser suficiente la sedación con un neuroléptico por vía oral. El más clásico es haloperidol (10 gotas = 1 mg), en dosis variable de 1-5 mg c/8 h o más si fuera necesario. Los nuevos neurolépticos como quetiapina (se comenzará con 50 mg), olanzapina (2,5 mg), risperidona (0,5 mg) o ziprasidona (20 mg) son también útiles. Las dosis se incrementan según la respuesta. Los pacientes intratables en un ambiente ordinario deben ingresar en la unidad de cuidados intensivos para sedación intensa con midazolam o propofol. No se debe olvidar añadir tiamina (100-500 mg) y niacina (50 mg) para evitar la encefalopatía de Wernicke y la encefalopatía pelagrosa, respectivamente, en los alcohólicos multicarenciales.

Bibliografía

González Menéndez, R. (2019). Sindromología psiquiátrica. En: Manual de Psiquiatría ,La Habana: Editorial Ciencias Médicas.Cap. 5, pp. 57-69

Inouye, S.K. (2017). Delirio o alteración aguda del estado mental en pacientes ancianos. Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Textbook of Medicine. 25 ed. Cap. 28: Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; pp.117-123.

Josephson,A. , Miller B. L. (2018). Confusión y delirio. Fauci A. S., Braunwald E., Kasper D. L., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L. et al. editors. Harrison Principios de Medicina Interna, 20a ed. Volumen I. Parte

2. Cap 24: México, D.F.: McGraw-Hill/ Interamericana Editores, S.A. de C.V.; pp. 147 -151.

Martínez Hurtado, M. (2015). Estado confusional agudo. En: Urgencias psiquiátricas, La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Cap. 13, pp. 178-186.

Menéndez Jiménez, J. (2016). Estado confusional agudo. En: Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna, 2da Ed., Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba. Cap. 90, pp. 616-619.

Zarranz Imirizaldu, J.J. (2020). Anamnesis y exploración del paciente con sintomatología del sistema nervioso. Rozman C., Cardellach López F., Eds. Farreras Rozman. Medicina Interna. 19 ed., Volumen II. Sección XII. Cap. 167: Elsevier España, Barcelona; pp. 1303-1319.

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE X

Intoxicaciones

CONTENIDO

897 **Capítulo 95.** Intoxicaciones exógenas

908 **Capítulo 96.** Intoxicación aguda por drogas ilegales

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 95

Intoxicaciones exógenas

Daniel Blanco Bouza

Se denomina tóxico a cualquier sustancia que al entrar en contacto con el organismo produce, a través de una acción química, un efecto perjudicial. Este amplio concepto está íntimamente unido al de dosis, de modo que prácticamente todas las sustancias pueden ser tóxicas a una dosis determinada e inocuas a otra. Los signos y síntomas resultantes de la acción de un tóxico constituyen una intoxicación.

Las intoxicaciones agudas son emergencias médicas determinadas por la exposición a diferentes sustancias (drogas, medicamentos, agentes físicos o químicos corrosivos, etc.), ya sea de forma accidental o intencional, las cuales pueden ocasionar la muerte. Se consideran agudas aquellas de corta duración, absorción rápida del tóxico en dosis única o varias dosis en cortos periodos de tiempo (máximo 24 h), cuyos efectos aparecen, en general, rápidamente y la muerte o la cura son el resultado inmediato.

Clasificación de los tóxicos

Se clasifican como:

- Psicofármacos.
- Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos.
- Plaguicidas.
- Metales pesados.
- Gases tóxicos.
- Cáusticos y corrosivos.
- Drogas de abuso.
- Plantas tóxicas.
- Tóxicos de origen animal.
- Alimentos.
- Alcoholes (etanol, metanol)

Diagnóstico

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes intoxicados requieren conocimiento y entrenamiento en cinco áreas para identificar y tratar los factores que contribuyen al riesgo de muerte o de discapacidad a largo plazo:

- Anamnesis.
- Exploración física, reconociendo los síndromes tóxicos específicos o toxisíndromes.
- Uso adecuado de las pruebas diagnósticas.
- Tratamiento, incluida la estabilización inicial y cuidados críticos, descontaminación y administración de antídotos para las intoxicaciones específicas.
- Utilización de métodos para potenciar la eliminación de tóxicos específicos.

Para realizar la anamnesis se debe interrogar sobre los antecedentes de salud del paciente, sus hábitos tóxicos y medicamentosos, lugar de trabajo y labor que realiza, intentos suicidas previos; precisar el mecanismo de intoxicación (accidental o voluntario), tiempo transcurrido desde la exposición al tóxico, puerta de entrada y dosis del o los presuntos tóxicos. No olvidar nunca que en nuestro medio es muy frecuente la ingestión de medicamentos, fundamentalmente psicofármacos en el sexo femenino, casi siempre con ideas suicidas, utilizando para ello diferentes drogas a la vez, lo cual se conoce como polifarmacia.

Para realizar el examen físico, los síntomas y signos dependerán del tipo de tóxico y los órganos y sistemas de órganos dañados. Es importante

precisar indicios de la posible puerta de entrada (lesiones ulceradas en la boca, aliento y olor característico de las mucosas y la piel), dinámica respiratoria, parámetros vitales, ritmo diurético, estado cardiovascular, nivel de conciencia, movimientos involuntarios (fasciculaciones, convulsiones), estado pupilar, entre otros.

Para los exámenes complementarios deben sustentarse en los hallazgos de la anamnesis y el examen físico. No olvidar tomar muestras de sangre, orina y contenido gástrico para estudio toxicológico. Debe realizarse siempre estudios hemometabólicos y hemogasométricos, exámenes radiológicos y trazado electrocardiográfico de rutina.

Los análisis toxicológicos urgentes deben solicitarse solo en casos graves, por ejemplo, cuando se sospecha la etiología tóxica ante un coma o trastornos del medio interno de origen desconocido o cuando el conocimiento de la concentración en sangre de un tóxico puede tener interés terapéutico (paracetamol, litio, metanol, etilenglicol) o implicaciones medicolegales (algunos casos de intoxicación etílica). Del mismo modo, no está justificado realizar el análisis de algunos tóxicos, por ejemplo, de benzodiazepinas, a un paciente en el que existe sospecha fundada de la ingesta de dicho fármaco, que presenta un cuadro clínico leve y en el que el tratamiento no variará aunque se conozca este dato. Los resultados obtenidos por el laboratorio deben interpretarse siempre con cautela, debido a la diferente sensibilidad de los individuos a las sustancias tóxicas y a la posibilidad de que el paciente tenga un fenómeno de tolerancia por consumo crónico. La radiografía de tórax tiene interés en los pacientes expuestos a gases y vapores irritantes, en los que presentan signos o síntomas de insuficiencia respiratoria y en todos los casos de intoxicaciones graves, porque es en el aparato respiratorio donde asientan el mayor número de complicaciones (broncoaspiración, neumonía, atelectasia, edema pulmonar). La radiografía de abdomen tiene un interés más limitado, excepto en la ingesta de cáusticos, pero permite confirmar la ingesta de sustancias radiopacas (como hierro, arsénico, mercurio) y descubrir la presencia de drogas ilegales ocultas en el tubo digestivo o la vagina (body-packers).

El electrocardiograma presenta interés en los casos graves (el hallazgo de trastornos del ritmo, de la conducción o de la repolarización puede contribuir a orientar el diagnóstico) y en las intoxicaciones en las que participan sustancias cardiotóxicas (digoxina, antiarrítmicos, antidepresivos cíclicos, cocaína).

Las manifestaciones clínicas, por lo general, aparecen en las 3 primeras horas, excepto cuando el tóxico es algún producto o medicamento que contiene más de un compuesto o más de un principio activo, por ejemplo:

- Metanol: 48 h.
- Etilenglicol: 6 h.
- Paracetamol: 48 h.
- Salicilatos: 12 h.
- Tiroxina: 7 días.
- Antidepresivos tricíclicos (ADT): variable.
- Paracuat (gramoxone): 24 h.

Los principales síntomas de un síndrome tóxico son:

- Síndrome anticolinérgico: midriasis, fiebre, íleo paralítico, taquicardia, rubor, mucosas secas, visión borrosa, retención urinaria, psicosis, agitación, convulsiones, coma.
- Síndrome extrapiramidal: coreoatetosis, hiperreflexia, trismus, opistótonos, rigidez, temblor.
- Síndrome sedante/hipnótico: depresión progresiva del sistema nervioso central, coma, estupor, nistagmo, apnea, alucionaciones, hipotemia.
- Síndrome colinérgico: miosis, salivación, sudoración, vómitos, diarreas, bradicardia, broncoconstricción.
- Síndrome narcótico: estado mental alterado, coma, respiración profunda, bradipnea, miosis, bradicardia, hipotemia.
- Síndrome alucinógeno: alucinaciones, despersonalización.

Los principales síndromes en el paciente intoxicado pueden ser:

- Síndrome comatoso:
  - Tranquilo y profundo: barbitúricos, benzodiacepinas, meprobamato, narcóticos, alcoholes, gases tóxicos.
  - Intranquilo y superficial: alterna con periodos de excitación psicomotriz y verdaderos estados delirantes. Puede ser producto del uso de atropina, simpaticomiméticos, anfetaminas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos (ADT) o fenotiacinas.
- Síndrome convulsivo: plaguicidas [compuestos órgano-fosforados (COF) y órgano-clorados (COC)], salicilatos, antidepresivos tricíclicos (ADT), antihistamínicos, anfetaminas, atropina, narcóticos (sobre todo en niños), alcoholes, metales pesados, fluoruros, estricnina, ácido cianhídrico, monóxido de carbono.
- Síndrome respiratorio: amoniaco, cloro, vapores de ácidos y bases fuertes, óxidos nitrosos, hidrocarburos derivados del petróleo.
- Síndrome cardiovascular: hipnóticos y sedantes, monóxido de carbono, nitritos, drogas hipotensoras, meprobamato, paraquat, β-bloqueadores, antidepresivos tricíclicos (ADT), intoxicaciones graves por compuestos órgano-fosforados (COF) y órgano-clorados (COC) y clorados, etc.
- Síndrome colinérgico: compuestos órgano-fosforados (COF), carbamatos, fisiostigmina
- Síndrome anticolinérgico: atropina y sus derivados, antidepresivos tricíclicos (ADT), antihistamínicos, drogas de abuso.
- Síndrome opioide: morfina, codeína, dextropropoxifeno, dextromoramida, etc.

Complicaciones

Las complicaciones fatales, como causa de muerte del intoxicado, se resumen en:

- Obstrucción de la vía aérea.
- Aspiraciones del contenido gástrico.
- Paro respiratorio.
- Toxicidad cardiovascular.
- Hipotensión por depresión de la contractilidad.
- Hipovolemia por secuestro de líquidos o pérdida de estos.
- Colapso periférico por bloqueo del tono vascular mediado por:
  - Adrenoreceptores.
  - Bradiarritmia.
  - Taquiarritmia.
- La hipotensión es frecuente con altas dosis de:
  - Antidrepresivos tricíclicos.
  - Fenotiacina.
  - Bloqueadores de los conductos de calcio.
  - Teofilina.
  - Fenobarbital.
- Hipotermia.

Tratamiento

Las medidas terapéuticas generales que se exponen a continuación van dirigidas fundamentalmente al intoxicado agudo. Por fortuna, en más del 80 % de las intoxicaciones los síntomas son leves y requieren, por tanto, pocos cuidados médicos; sin embargo, el 5 % de los pacientes está gravemente enfermo, con compromiso multiorgánico que justifica un tratamiento activo y el ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

Todos los pacientes expuestos de forma aguda a un tóxico deben ser sometidos a una rápida valoración clínica de sus constantes vitales, a un apoyo sintomático de las funciones que se encuentren comprometidas y, en caso necesario, a medidas de tratamiento específico y de descontaminación. Aunque el médico debe intentar identificar siempre el tóxico responsable, su búsqueda nunca debe retrasar el inicio de estas medidas terapéuticas, que pueden ser de gran importancia para el paciente. A continuación se detallan los aspectos que se han de revisar, tanto en el medio extrahospitalario como en el intrahospitalario.

Vía aérea

La valoración de las funciones vitales incluye, en primer lugar, la comprobación de que la vía aérea

se encuentra libre; esta puede obstruirse por saliva y secreciones mucosas, restos de vómito, prótesis dentarias o, lo que es más frecuente, por una simple caída de la lengua hacia atrás. Si se observan signos o síntomas de obstrucción de la vía aérea, el tratamiento puede consistir en retirar manualmente los cuerpos extraños, aspirar las secreciones, colocar una cánula de Guédel, hiperextender el cuello o, en último caso, proceder a la intubación traqueal.

En caso de coma, se colocará al enfermo en posición de semidecúbito lateral izquierdo y con la cabeza baja, para disminuir el riesgo de broncoaspiración en caso de vómito, a la vez que se controla estrechamente la evolución de la función respiratoria.

Ventilación y oxigenación

La causa más frecuente de hipoventilación es la depresión del centro respiratorio por la acción de psicofármacos, etanol u opiáceos. También la obstrucción de la vía aérea o las crisis convulsivas de repetición pueden provocar hipoventilación. La hipoxemia puede ser secundaria a la hipoventilación u obedecer a diversas complicaciones respiratorias.

El tratamiento inmediato de la hipoventilación central grave consiste en la intubación traqueal y la ventilación mecánica y, en su defecto, la respiración asistida con balón autohinchable acoplado a una mascarilla. Se dispone de antídotos que pueden revertir la hipoventilación secundaria a una sobredosis de opiáceos (la naloxona) o de benzodiazepinas (el flumazenilo).

El tratamiento de la hipoxemia es la oxigenoterapia, aplicada por los métodos convencionales. En ocasiones, el oxígeno constituye un antídoto, que debe ser aplicado de forma muy temprana, como es el caso de las intoxicaciones por monóxido de carbono, metahemoglobinizantes, ácido sulfhídrico o cianhídrico.

Circulación

La hipotensión arterial es la manifestación cardiovascular más frecuente en las intoxicaciones y puede tener múltiples causas como hipovolemia por vómitos, diarrea o falta de ingesta, disminución de las resistencias periféricas por α-bloqueantes, disminución de la contractilidad cardiaca por barbitúricos o, finalmente, trastornos del ritmo cardiaco (digoxina). Su tratamiento habitual (por ejemplo, en la intoxicación por hipnosedantes) incluye la corrección de una eventual hipoxemia, la posición en ligero Trendelenburg, la canalización venosa y la perfusión de cristaloides (suero salino) o de expansores plasmáticos. En casos refractarios, los enfermos pueden precisar control de la presión venosa central y de las presiones vasculares pulmonares, evaluación del gasto cardiaco, monitorización electrocardiográfica continua y fármacos vasoactivos (noradrenalina, dopamina o dobutamina).

Las intoxicaciones por agentes cardiotóxicos pueden requerir, además, el uso de antídotos específicos (anticuerpos antidigitálicos, glucagón).

La utilización intravenosa de emulsiones lipídicas se perfila como un tratamiento de rescate en situaciones críticas por cardiotoxicidad refractaria a otros tratamientos.

Sistema nervioso central

Dos situaciones que traducen la afección del sistema nervioso central requieren particular atención como son el coma y las convulsiones. El coma debe descartarse de inmediato, a la vez que se determina la glucemia capilar, la hipoglucemia que puede acompañar a las sobredosis de insulina o de antidiabéticos orales y con aportación de glucosa si es preciso; a continuación, y en función de la sospecha clínica, debería administrarse por vía intravenosa y de forma sucesiva, naloxona (0,4-0,8 mg) y flumazenilo (0,25-0,50 mg). Si se sospecha la intoxicación por monóxido de carbono, metahemoglobinizantes, ácido sulfhídrico o cianhídrico, ha de suministrarse oxígeno a la concentración más elevada disponible hasta que se haya excluido este diagnóstico. Si el coma es profundo y persistente, hay que proteger la vía aérea, garantizar la ventilación alveolar e

instaurar profilaxis de la tromboembolia pulmonar y de la hemorragia digestiva alta.

Las convulsiones se tratarán sintomáticamente con benzodiacepinas como fármaco de primera elección. La piridoxina es el tratamiento de elección para las convulsiones secundarias a la intoxicación por isoniazida.

Se sedará a los pacientes agitados con riesgo de auto o heteroagresión.

Descontaminación

La irrigación ocular continua durante 15 min con suero fisiológico o simplemente agua del grifo es una solución urgente y eficaz para su aplicación in situ y de inmediato ante todo contacto ocular con sustancias cáusticas o irritantes. No debe intentarse ningún tipo de neutralización, aunque se ha comercializado un quelante anfótero y polivalente para uso externo con buenos resultados preliminares, si se utiliza muy precozmente.

Con frecuencia se olvida efectuar la descontaminación cutánea tras el contacto con solventes orgánicos o pesticidas. Dicha descontaminación debe incluir el lavado cuidadoso y repetido con agua y jabón y la retirada de toda la ropa que llevara el paciente en el momento de la exposición; la persona que lleve a cabo esta descontaminación debe estar protegida con guantes. El contacto con cáusticos requiere también irrigación continua durante 15 min.

Errores más frecuentes en terapéutica toxicológica

Estos están dados por:

- Olvidar, en los pacientes que presentan un compromiso de sus funciones vitales, la prioridad del apoyo cardiocirculatorio y respiratorio frente a cualquier antídoto o método de depuración.
- No proteger la vía aérea del enfermo en coma profundo.
- No descartar la hipoglucemia o no administrar naloxona y flumazenilo ante un coma de origen desconocido.
- Retrasar el inicio de la oxigenoterapia en la intoxicación por monóxido de carbono.
- Retrasar el lavado ocular y cutáneo tras la exposición a cáusticos, irritantes o sustancias liposolubles (insecticidas, disolventes).
- Retrasar la dilución inmediata con agua, leche o agua albuminosa tras la ingesta muy reciente (menos de 1 h) de cáusticos o irritantes (si no hay riesgo de broncoaspiración).
- Intentar neutralizar con álcalis la ingesta de ácidos y viceversa.
- No valorar el intervalo asistencial, ni la dosis ingerida ni el tipo de tóxico al decidir la práctica de la descontaminación digestiva tras la ingesta de un producto potencialmente tóxico.
- Inducir el vómito en enfermos con depresión de conciencia.
- Practicar el lavado gástrico con el enfermo en una posición inadecuada.
- No valorar el beneficio del carbón activado.
- Practicar la depuración renal o extrarrenal sin que las características cinéticas del tóxico o el estado del paciente lo justifiquen.

Intoxicaciones exógenas más frecuentes y sus tratamientos

Entre los tipos más frecuentes están intoxicación por metanol, intoxicación por psicofármacos, intoxicación por organofosforados inhibidores de la colinesterasa, intoxicación por paraquat y diquat, metahemoglobinemia, entre otros.

Intoxicación por metanol

El mecanismo de toxicidad del alcohol metílico es indirecto por medio de sus metabolitos activos (ácido fórmico y formaldehído), bajo la acción del aldehído deshidrogenasa. Estos metabolitos son los causantes de la acidosis metabólica grave que sufre el paciente.

Diagnóstico y cuadro clínico

Por ser un tóxico de acción indirecta hay un periodo de latencia de 8-36 h, hasta el comienzo de los

síntomas. En su primer momento hay embriaguez, delirio y confusiones graves; la depresión del sistema nervioso central es poco importante al inicio.

Otro síntoma de importancia es la visión borrosa que puede llegar a la ceguera; algunos pacientes se quejan de ver todo rojo, por la retinopatía irreversible. También se manifiesta acidosis metabólica intensa, dolor abdominal y pancreatitis.

Tratamiento

La hemodiálisis debe ser la primera elección y en segundo lugar la diálisis peritoneal. La tercera es la administración de etanol como antídoto, porque retrasa la formación de metabolitos tóxicos del metanol por competencia de similares sistemas enzimáticos. La dosis de alcohol como antídoto varía teniendo en cuenta la gravedad del cuadro clínico, el grado de adicción y según la evolución del paciente.

El tratamiento general consiste en la corrección del pH, atención sintomática de la pancreatitis, tratamiento del edema cerebral y de la insuficiencia renal aguda.

Para las formas leves se realiza tratamiento específico por vía oral y se indica:

- Tomadores: 1 mL de etanol (50 %) c/4 h.
- No tomadores: 0,5 mL de etanol c/4 h.

Para los casos graves se realiza tratamiento en el periodo prehemodiálisis y poshemodiálisis y se indica:

- Tomadores: disolución 10 %; 30 mL/kg/24 h.
- No tomadores: disolución 10 %; 20 mL/kg/24 h.

En intoxicaciones graves con complicaciones visuales es necesario asociar el etanol con la hemodiálisis. El metabolismo del alcohol es lento, por tanto, pueden suceder síntomas de rebote. Se recomienda que las muestras de sangre para análisis toxicológico sean dos, es decir, con heparina 10 mL y sin esta.

Durante la hemodiálisis se indica:

- Tomadores: disolución 3 mL/kg/h.
- No tomadores: disolución 2 mL/kg/h.

Intoxicación por psicofármacos: intoxicación aguda por antidepresivos

Los antidepresivos son un grupo de psicofármacos de uso generalizado para el tratamiento por psiquiatras, internistas y pediatras.

Diagnóstico

Las manifestaciones por alteraciones del sistema nervioso central y cardiovascular son las más frecuentes. La más común es el coma poco profundo con depresión respiratoria leve, siempre que no esté asociado a otros fármacos depresores del sistema nervioso. También puede aparecer mioclonía, convulsiones, sintomatología extrapiramidal, estado de vigilia, taquicardia, midriasis, resequedad de la piel, retención urinaria, íleo paralítico y elevación de la temperatura.

Las manifestaciones cardiovasculares suelen ser causa de muerte como taquicardia sinusal, arritmias y disminución de la contractilidad.

Tratamiento

Consiste en las medidas siguientes:

- Lavado gástrico, aun después de 12 h de la ingestión del fármaco.
- Administrar carbón activado según lo indicado. La diuresis forzada ni la diálisis peritoneal y hemodiálisis son eficaces para aumentar la depuración del fármaco. La hemoperfusión, mediante el carbón activado o resinas de intercambio, carece de fundamento teórico para su utilización.
- Aplicar terapéutica con bicarbonato. La alcalinización de la sangre trata de manera eficaz los efectos cardiovasculares del fármaco. Un pH igual a 7,5 (sanguíneo) es óptimo mediante el uso de bicarbonato de sodio. Se debe evitar antiarrítmicos de la clase 1A.

La dopamina puede ser ineficaz o exacerbar la hipotensión, debido a sus efectos agonista β (la estimulación β_2 periférica ocasiona vasodilatación).

Intoxicación por psicofármacos: intoxicación por fenotiacinas

Los fármacos antipsicóticos más utilizados son clorpromacina, fluofenazina, levopromacina, perfenazina y tioridazina (se reporta como la más arritmogénica).

Diagnóstico

Los síntomas iniciales de la intoxicación son agitación, irritabilidad y convulsiones. Otras manifestaciones importantes son:

- Manifestaciones extrapiramidales.
- Hipotensión.
- Arritmias.
- Shock de origen cardiaco primariamente y coma.

Tratamiento

El tratamiento general consta de un adecuado control respiratorio y la asistencia sintomática de diferentes complicaciones.

El tratamiento específico está dado por:

- Disminuir la absorción: Lavado gástrico que se debe prolongar hasta 8 o 10 h, por su acción anticolinérgica. La eliminación activa del tóxico no se ha demostrado útil en esta intoxicación.
- Administrar antídoto: Realizar ante manifestaciones colinérgicas centrales y periféricas importantes.

En el tratamiento del shock la dopamina no ha demostrado ser eficaz, se recomienda el uso de epinefrina.

Intoxicaciones por organofosforados inhibidores de la colinesterasa

Los organofosforados envenenan los insectos y los mamíferos por fosforilación de la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas. Esta enzima es primordial para la transmisión de los impulsos desde las fibras nerviosas a los tejidos inervados.

Diagnóstico y cuadro clínico

Los primeros síntomas más comunes son dolor de cabeza, vértigo, debilidad, falta de coordinación, espasmos musculares, temblor, náuseas, calambres abdominales, diarrea y sudación.

Puede ocurrir visión borrosa o pérdida de esta, sibilancias y edema pulmonar, bradicardia, salivación y lagrimeo. La psicosis tóxica es de comportamiento maniaco extraño, que lleva a falsos diagnósticos de alcoholismo agudo.

Tratamiento

Consiste en:

- Mantener despejadas las vías aéreas.
- Si es necesario, administrar oxígeno mediante ventilación mecánica. Se debe mejorar la oxigenación todo lo posible antes de administrar atropina para reducir el riesgo de fibrilación ventricular. La dosis es de 0,2-0,4 mg repetidos cada 15 min hasta que se logre la atropinización.
- Administrar sulfato de atropina (en casos medianamente severos): dosis adecuada para mantener la frecuencia cardiaca de 140 latidos/min, piel hiperémica, boca seca y midriasis. Mantener la atropinización mediante dosis repetidas durante 2-12 h. Se deben tener presentes los síntomas de intoxicación atropínica: fiebre, fibrilaciones musculares y delirio.
- Tomar muestras de sangre para análisis de colinesterasa en el plasma (10 mL de sangre heparinizada). Se consideran valores normales entre 900-3800 U y tóxicos los menores que 900 U.
- Vaciar el estómago y los intestinos si el plaguicida ha sido ingerido. Si la victima está consciente y no está deprimida su respiración, se administra un emético en dosis ya referidas.
- Administrar carbón activado.
- Administrar catárticos si el paciente no defeca en 4 h; se pueden utilizar el sulfato de sodio o magnesio.
- No administrar morfina, aminofilina, fenotiacinas, reserpina ni furosemida.
- Indicar aminas adrenérgicas solo si hay una marcada hipotensión.
- En los envenenamientos severos por organofosforados, raramente se presentan convulsiones que

no responden a la pralidoxina y a la atropina. Se debe investigar que no haya causas relacionadas con la toxicidad al plaguicida como responsable del hecho (trauma craneal, anoxia cerebral o envenenamiento mixto). Si se requiere sedación o en presencia de convulsiones, utilizar el diazepam en dosis de 5-10 mg por vía intravenosa lenta.

- Administrar pralidoxima (protopam-ayeost-2PMM), cuando se hace a tiempo (menos de 36 h después del envenenamiento), la pralidoxima alivia los efectos de este. El uso de este fármaco es dudoso cuando se trata de un envenenamiento ocasionado por carbamatos inhibidores de la colinesterasa. La dosis es de 1 g por vía intravenosa en cantidades no mayores que 0,5 g/min. Se puede repetir a intervalos de 12 h y luego c/10 o 12 h; si es necesario esté preparado para ayudar mecánicamente la ventilación pulmonar, si se deprime la respiración durante la inyección de pralidoxima o después de esta. La obidoxina (toxogonin) es la que con mayor frecuencia se emplea fuera de los EE.UU.

Intoxicación por paraquat y diquat

Estos dipiridilos dañan los tejidos epiteliales, uñas, córneas, hígado, riñones y la mucosa de los tractos intestinales y respiratorios. Además de los daños irritantes directos, el daño puede involucrar una peroxidación de los fosfolípidos intracelulares y extracelulares; así como la inhibición de la síntesis de la sustancia tensoactiva por el tejido pulmonar.

Diagnóstico y cuadro clínico

Los primeros síntomas y signos son ardor oral, subesternal y abdominal, náuseas, vómitos, diarreas y algunas veces melena. Puede haber oliguria, albuminuria, hematuria y alza de la creatinina e ictericia por el daño hepático.

En el aparato respiratorio se pueden presentar tos, taquipnea, cianosis (signo de mal pronóstico), abundante esputo acuoso y edema pulmonar.

Algunas veces aparece de forma temprana estado de coma, después de la ingestión de grandes cantidades con fines suicidas.

Por lo general estos daños son reversibles, aunque un compromiso severo de los túbulos renales puede requerir hemodiálisis extracorpórea.

Tratamiento

En la intoxicación por contacto en la piel y los ojos se debe lavar la piel con cantidades copiosas de agua y en caso de los ojos con irrigación prolongada.

En la intoxicación por ingestión se debe realizar el lavado gástrico. Aunque la dosis sea pequeña y en ausencia de signos clínicos, se recomienda intubar el estómago, aspirar y lavar con 2 L de un absorbente (carbón activado); en este caso está indicado el lavado intestinal. El absorbente ideal es la bentonita y sulfato de sodio hasta que el intestino se haya lavado bien, proceso que puede durar días. Se debe valorar la función renal antes de emplear sales de magnesio. Aunque se han tratado casos con diuresis forzada, es más efectivo usar hemodiálisis extracorpórea y hemoperfusión con carbón, especialmente recubierto. La efectividad de varios medicamentos es incierta.

El superóxido de dismutasa, barredor de radicales libres, es apropiado como antídoto en teoría, pero no se ha probado en la práctica.

Metahemoglobinemia

Se denomina así a la hemoglobina oxidada por hierro como ion férrico. Normalmente los eritrocitos poseen metahemoglobina y el organismo con sus enzimas las reduce a hemoglobina. Los valores normales de esta son:

- Adultos: 0,82 %.
- Recién nacidos: 2,8 %.

Provocan metahemoglobinemia los agentes oxidantes (tóxicos) y las drogas siguientes como iones superóxidos, anestésicos locales, aminas aromáticas (anilinas en tinturas de calzado o tintas de sellos), cloratos, nitrobenceno, fenazopiridina, diaminodifenilsulfonas (DAPS), vasodilatadores coronarios clásicos, nitritos y nitratos, aditivos de alimentos, agua de pozo y verduras.

Tratamiento

Entre las medidas generales que se han de realizar en el paciente intoxicado está la de administrar antídoto, azul de metileno, cuando la metahemoglobulinemia es mayor que 20 %, en dosis de 1-2 mg/kg (0,1-0,2 mL/kg), disueltos en 100 mL de dextrosa por vía intravenosa en 5 min. Se puede repetir idéntica dosis al cabo de 1 h si no ha ocurrido respuesta clínica.

Los efectos adversos pueden ser hipertensión, sudación, náuseas, vómitos, confusión, necrosis severa, si hay extravasación y hemólisis en déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH). A los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se les deben administrar vitamina C.

Intoxicación por ciguatera

Es una forma común de intoxicación alimentaria por el consumo de mariscos y es endémica de los trópicos y subtrópicos debido al consumo de peces ciguatos. La enfermedad es causada por toxinas producidas por ciertos dinoflagelados que viven en detritos y macroalgas asociadas a sistemas de arrecifes.

Las toxinas de la ciguatera son ciguatoxina-1, maitotoxina, escaritoxina, palitoxina, el ácido okadaic, entre otras. Estas se acumulan en la medida que el depredador crece y por tanto los hacen más tóxicos. Se ignora por qué el pez no se afecta por las toxinas y sí algunos animales, que incluyen varios mamíferos, aves, reptiles, anfibios, insectos y hasta algunos peces. Los vectores actuales son los peces semipelágicos y los que habitan en los arrecifes coralinos, entre ellos se encuentran la aguja, el pez volador, el pez vela, la barracuda, la carpa dorada, el aguají, la palometa, la sierra, etc.

Diagnóstico y cuadro clínico

Se han reportado más de 175 síntomas, los cuales se agrupan en tres categorías que son por síntomas gastrointestinales, neurológicos y cardiovasculares. El cuadro comienza aún antes de que finalice la comida, pero por lo general se inicia en las primeras 12 h.

- Síntomas gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal.
- Síntomas neurológicos: disestesias; parestesias que son típicas en la zona prioral, lengua, partes distales de las extremidades, sobre todo en las palmas de las manos y en las plantas de los pies. La disestesia habitual es la sensación de quemazón en la boca o las extremidades cuando se ingiere una bebida fría. Se ha descrito también ataxia, prurito, debilidad muscular en miembros inferiores y sensación de pérdida de los dientes.
- Síntomas cardiovasculares: hipotensión arterial, bradicardia, bloqueo ariculoventricular y estado de shock.

La mortalidad es muy escasa (0,1 %) y siempre ocurre por fallo respiratorio. Los síntomas neurológicos se pueden prolongar por semanas y meses, incluso se pueden presentar periodos cortos de agudización de los síntomas, sobre todo cuando se ingieren mariscos o bebidas alcohólicas, nueces y semillas; se han reportado recaídas con la ingestión de pollo, huevo y pescado enlatado. Otros síntomas incluyen exacerbación del acné, hipo, sialorrea, fotofobia, sabor metálico en la boca, oftalmoplejía, agitación, delirio, parálisis facial, espasticidad muscular e hiporreflexia, lesiones cutáneas, caída del pelo y uñas, descamación de la piel y ceguera temporal.

Tratamiento

Las medidas generales son:

- Utilizar carbón activado (1 g/kg de peso), para absorber toxinas que aún se encuentran en el tracto digestivo.
- Hidratar al paciente para reponer las pérdidas por vómitos y diarreas con suero salino isotónico o solución láctica de Ringer.
- Manitol al 20 % (tratamiento de elección): 1 g/kg/día, se recomienda administrar en 1 h.
- Gluconato de calcio al 10 % endovenoso c/8 h en la fase aguda y luego continuar tratamiento por vía oral de forma ambulatoria, con el objetivo de contrarrestar los efectos de la toxina a nivel de la membrana.

- Para los síntomas crónicos se recomienda utilizar amitriptilina (25 mg) 2 veces al día vía oral.
- El resto del tratamiento es sintomático.
- No se recomienda utilizar corticoesteroides, opiáceos o barbitúricos.

Intoxicación por metales pesados

Los metales se inhalan en primera instancia en forma de polvo o gases (estos últimos se definen como partículas diminutas generadas por combustión). La intoxicación por metales también puede ser consecuencia de exposición a vapores (por ejemplo, el vapor de mercurio que se genera cuando se elaboran amalgamas dentales). Cuando estos elementos se ingieren en alimentos o bebidas contaminados, o por llevarse las manos a la boca (que por lo general ocurre en niños), su absorción gastrointestinal varía en gran medida según el estado nutricional del hospedador y la forma química específica del metal. Una vez que este se ha absorbido, se transporta en primera instancia por la sangre y su cinética precisa depende de su capacidad de difusión, su unión a proteínas, sus tasas de biotransformación, la disponibilidad de ligandos intracelulares y otros factores. Algunos órganos (los huesos, el hígado y los riñones) almacenan metales en concentraciones altas, en términos relativos, durante años. La mayor parte de dichos elementos se excreta por vía renal o gastrointestinal; cierta cantidad también se elimina a través de la saliva, la transpiración, la exhalación, la lactancia, la exfoliación cutánea y la pérdida de cabello y uñas. La estabilidad intrínseca de los metales facilita su rastreo y medición en material biológico, aunque la importancia clínica de los niveles medidos no siempre es clara.

Bibliografía

Andreuccetti, G., Cherpitel, C. J., Carvalho, H. B., Leyton, V., Miziara, I. D., Munoz, D. R., Reingold, A. L., Lemos, N. P. (2018). Alcohol in combination with illicit drugs among fatal injuries in Sao Paulo, Brazil: An epidemiological study on the association between acute substance use and injury. Injury [Online], 49(12): 2186–2192. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270012

Ciccarone, D. (2019). The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis. International Journal of Drug Policy [Online], 71, 183-188. Recuperado de: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395919300180

Cicero, T. J., Ellis, M. S., Chilcoat, H. D. (2018). Understanding the use of diverted buprenorphine. Drug and Alcohol Dependence [Online], 193, 117-123. Recuperado de: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871618307245

Dai, Z., Abate, M. A., Smith, G. S., Kraner, J. C., Mock, A. R. (2019). Fentanyl and fentanyl-analog involvement in drug-related deaths. Drug and alcohol dependence [Online], 196: 1–8. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658219/

Fuster-Ruiz De Apodaca, M. J., Castro-Granell, V., Garin, N., Laguía, A., Jaén, Á., Iniesta, C., Cenoz, S., Galindo, M. J. (2019). Prevalence and patterns of illicit drug use in people living with HIV in Spain: A cross-sectional study. PloS one [Online], 14(6): e0211252. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206550/

González Pérez, H., Acebo Malabe, J., Pallo Pinza, W., Coello Anchundia, C. (2019). Las drogas. MAPA Revista de Ciencias Sociales y Humanística [Online], 3(2):364-378. Recuperado de: https://revistamapa.org/index.php/es/article/view/99

Halcomb, S. E., Schwarz, E. S., Mullins, M. E. (2017). Sobredosis. En: Bhat, P., Dretler, A., Gdowskyi, M., Ramgopal, R., Williams, D. (eds.). Manual Washintong de Terapéutica Médica. 35ª ed. Barceona: Wolters Kluwer. Capítulo 28: Toxicología, pp. 869-885.

Han, Y., Yan, W., Zheng, Y., Khan, M. Z., Yuan, K., Lu, L. (2019). The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. Translational psychiatry [Online], 9, 282-282. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31712552/

Krieger, M. S., Goedel, W. C., Buxton, J. A., Lysyshyn, M., Bernstein, E., Sherman, S. G., Rich, J. D., Hadland, S. E., Green, T. C., Marshall, B. D. L. (2018). Use of rapid fentanyl test strips among young adults who use drugs. The International journal on drug policy [Online], 61: 52–58. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30344005/

Lyden, J., Binswanger, I. A. (2019). The United States opioid epidemic. Seminars in perinatology [Online], 43(3): 123–131. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711195/

Phillips, K. A., Bonci, A. (2018). Cocaine and other commonly used drugs. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20ª ed. New York: McGraw-Hill Education. Cap 447.

Pirani, F., Lo Faro, A. F., Tini, A. (2019). Is the issue of chemsex changing? Clin Ter [Online], 170(5):e337-338. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612189/

Raj, K. S., Williams, N., Debattista, C. (2020). Psychiatric disorders: substance use disorders. En: Papadakis, M. A., Macphee, S. J. (eds.). CURRENT: Medical Diagnosis & Treatment. 59 ed. New York: McGraw-Hill Education. Cap 25.

Ribeiro, M., Trevizol, A. P., Frajzinger, R., Ribeiro, A., Speierl, H., Pires, L., Andraus, M., Tsanaclis, L., Sala Alonso, A. L., Cordeiro, Q., Laranjeira, R. (2019). Adulterants in crack cocaine in Brazil. Trends in Psychiatry and Psychotherapy [Online], 41. Recuperado de: http://old.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-60892019000200186&script=sci_arttext

Rioja, G. D. L. (2020). Información sobre drogas [Online]. España. Recuperado de: https://www.infodrogas.org/

Rovai Da Silva, T., Nappo, S. A. (2019). Crack e sonhos: a visão dos usuários. Ciência & Saúde Coletiva [Online], 24. Recuperado de: https://www.scielo.br/j/csc/a/NKRs5h9GXf4rxpwxZ9kGhJb/?lang=pt

Russell, C., Neufeld, M., Sabioni, P., Varatharajan, T., Ali, F., Miles, S., Henderson, J., Fischer, B., Rehm, J. (2019). Assessing service and treatment needs and barriers of youth who use illicit and non-medical prescription drugs in Northern Ontario, Canada. PloS one [Online], 14(12): e0225548. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805082/

Schutijser, B. C. F. M., Jongerden, I., Klopotowska, J. E., Moesker, M., Langelaan, M., Wagner, C., De Bruijne, M. (2020). Nature of adverse events with opioids in hospitalised patients: a post-hoc analysis of three patient record review studies. BMJ Open [Online], 10:e038037. Recuperado de: https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/9/e038037.full.pdf

Sethi, R., Miller, K. A., Mcallister, R. (2018). Kratom: is it the new illicit opiate on the market? Prim Care Companion CNS Disord [Online], 20. Recuperado de: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30036455/

Valdés Iglesias, J. A., Vento Lezcano, C. A., Hernández Martínez, D., Álvarez Gómez, A. E., Díaz Pita, G. (2018). Drogas, un problema de salud mundial. Universidad Médica Pinareña [Online], 14(2):168-183. Recuperado de: http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/283/html

Weiss, R. D. (2017). Consumo de drodas. En: Goldman, L., Schafer, A. I. (eds.). Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna. 25.ª ed. Barcelona: Elsevier. Cap 34, pp: 156-162.

Capítulo 96

Intoxicación aguda por drogas ilegales

Belkis Mercedes Vicente Sánchez / Ernesto Vicente Peña

El término de "drogas" se emplea de forma genérica para denominar todas aquellas sustancias que pueden causar cambios al ser introducidas al organismo; desde el punto de vista farmacológico se define como aquella sustancia química utilizada en el tratamiento, curación, prevención o diagnóstico de enfermedades o para mejorar de una forma u otra el bienestar físico o mental.

Las drogas se clasifican según diferentes categorías y tomando en cuenta aspectos sociales, legislativos y farmacológicos; siendo esta última la utilizada entre la comunidad médica internacional.

Clasificación de las drogas

Las drogas se pueden clasificar según muestra la tabla 96.1:

Tabla 96.1. Tipos de drogas

Drogas estimulantes	Drogas sedantes	Drogas distorsionantes o deformantes de las percepciones (alucinógenas)
- Café - Tabaco - Té - Anfetamina y metanfetamina* - Mefedrona* - Cocaína	- Alcohol - Morfina** - Heroína** - Algunos llamados somníferos y sedantes	- Marihuana (cannabis) - Cannabinoides sintéticos - Dietilamida del ácido lisérgico (LSD) - Fenciclidina (PCP) - Ketamina y sus derivados - Éxtasis - Algunos hongos y plantas que producen percepciones falsas o modificadas, alucinaciones e ilusiones

* Son capaces de producir distorsión y percepciones deformadas de la realidad.
** Integran el grupo de los opioides.

a, Estatus legal de producir, poseer, comercializar o consumir las sustancias:

- Drogas o sustancias legales o lícitas: Aquellas sustancias psicoactivas que están permitidas, es decir, cuyo uso no está penalizado por la ley y que son consumidas libremente de acuerdo a los deseos de cada individuo (alcohol, nicotina, cafeína).
- Drogas que se utilizan principalmente como medicamento: En general se obtienen mediante prescripción médica. En los países occidentales su uso está estrechamente unido al tratamiento de trastornos del ánimo, trastornos del sueño, enfermedades dolorosas o con el fin de lograr mayor lucidez o concentración (estimulantes menores, la metadona).
- Drogas ilícitas ("drogas ilegales"): Sustancias tanto naturales como sintéticas, médicas y no médicas, que se tienen restringida su

producción, venta y consumo por las leyes vigentes en cada país. Estas se adquieren ilícitamente y provocan dependencias, atendiendo a la cantidad y frecuencia con que se consumen por el individuo.

b. Peligrosidad de las sustancias, una clasificación popular:
   - Drogas blandas: Las que están más aceptadas socialmente, porque son catalogadas como menos perjudiciales. Algunas de las drogas blandas no producen dependencia física, pero sí adicción psicológica. Se considera que las drogas blandas son:
     - Tabaco.
     - Alcohol.
     - Marihuana.
     - Hachís.
     - Esteroides anabolizantes.
     - Cafeína.
     - Popper.
   - Las drogas duras poseen mayor impacto social y sanitario, ya que su consumo es más peligroso a corto plazo por la gran adicción o dependencia que provocan y los consecuentes daños a la salud que se derivan de su uso. A este tipo de drogas corresponden:
     - Psicofármacos.
     - Heroína.
     - Morfina.
     - Cocaína.
     - Anfetaminas.
     - MDMA o éxtasis.
     - Dietilamida de ácido lisérgico (LSD).
     - Setas alucinógenas.
     - Fenciclidina (PCP).
     - Ketamina.
     - Barbitúricos.
     - Metadona.

c. Efecto (acción farmacológica) que producen las sustancias en el sistema nervioso central, clasificación más adecuada según la Organización Mundial de la Salud:
   - Droga depresora: Aquella que enlentece o inhibe las funciones o la actividad de alguna región del cerebro. Provocan alteraciones de la memoria, analgesia, somnolencia, disminución de la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca, actuar como anticonvulsivante, producir depresión respiratoria, coma o la muerte. Este grupo se subdivide, a su vez, en varios grupos: antihistamínicos, antipsicóticos, disociativos, GABAérgicos, glicinérgicos, narcóticos y simpatológicos.
   - Drogas estimulantes: Producen mejoras temporales de la actividad neurológica o física, conjuntamente con otros síntomas adicionales como incremento de la alerta, productividad, aumento de la presión sanguínea, taquicardia, mejora del equilibrio, hiperalgesia, euforia, disminución del apetito o el sueño, convulsiones, manía o la muerte. Este grupo se subdivide, a su vez, en subgrupos: adamantanos, alquilaminas, arilciclohexilaminas, benzodiazepinas, colinérgicos, convulsivos, eugeroicos, oxazolinas, feniletilaminas, piperazinas, piperidinas, pirrolidinas y tropanos.
   - Droga alucinógena: Produce cambios en la percepción, consciencia, emoción o ambos. Este grupo se divide, a su vez, en otros tres:
     - Psicodélicos: Producen alteración en la cognición y la percepción, suelen agruparse en lisergamidas (destaca el LSD), feniletilaminas, piperazina, triptaminas y otros.
     - Disociativos: Producen bloqueo de las señales de la mente consciente hacia otras partes del cerebro y causan alucinaciones, privación sensorial, disociación y trance, sedación, depresión respiratoria, analgesia, anestesia o ataxia, así como pérdida de las facultades mentales y la memoria. Se dividen en adamantanos, arilciclohexilaminas y morfinanos.
     - Delirantes: Producen delirios, a diferencia de los alucinógenos psicodélicos y

disociativos en el que se mantiene cierto estado de consciencia. Se dividen en anticolinérgicos, antihistamínicos y GABA agonistas.

- Drogas opioides: Se unen a los receptores opioides situados principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Hay tres grandes clases de sustancias opiáceas: alcaloides del opio (morfina y codeína), opiáceos semisintéticos (heroína y oxicodona) y opioides completamente sintéticos (petidina y metadona), que tienen una estructura no relacionada con los alcaloides del opio.

Marihuana

La marihuana (Cannabis sativa) es la droga ilícita más ampliamente consumida en el mundo de forma recreativa, utilizada en muchas sociedades, ligada a las liturgias religiosas y como medicina popular (por ejemplo, el asma bronquial).

Sus variantes de consumo responden a las partes de la planta utilizadas; aunque en algunos países se puede preparar en algunos alimentos (bizcochos de chocolate y nueces, galletas o fideo):

- Asís (choras): Exudado resinoso de los extremos de la planta hembra en floración y se conoce como aceite de hachich.
- Bhang: Cigarrillo que se produce con las hojas secas de los brotes de floración de la planta y los tallos.
- Ganja: Masa resinosa que se caracteriza por tener pequeñas hojas.
- Sensimilla: Otro producto potente de la marihuana que es hecho del seedless, la flor hembra de la planta.

Formas de consumo

La marihuana se inhala, se mastica y se fuma de diferentes formas. Sus efectos ocurren de 1-3 min y duran 2-3 h. Un cigarrillo de marihuana contiene hasta 20 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y se obtiene de 1 g de cannabis puro. También existen los "embotados", estos son cigarrillos en forma de puros que se pueden utilizar para aumentar los efectos de otras drogas tales como el alcohol.

Los efectos sicóticos dependen de:

- Dosis.
- Vía de administración.
- Personalidad del consumidor.
- Experiencia del consumidor.
- Ambiente en el cual se usa la droga.

Diagnóstico

Se realiza mediante el cuadro clínico del paciente e historia social, con el apoyo del examen de orina.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos de intoxicación aguda son:

- Relativa euforia en la mayoría de los consumidores.
- Disforia y ansiedad: su intensidad depende de la vía de administración, variando desde unos minutos al ser fumada la droga, a horas al ser ingerida. La euforia desaparece entre 1-2 h después de la administración.
- Alteración de la percepción del tiempo.
- Aumento de las percepciones visuales y auditivas.
- Desinhibición de las emociones.
- Deterioro de la memoria inmediata.
- Sobrevaloración.
- Inyección conjuntival.
- Sequedad de la boca.
- Temblor fino.
- Ataxia y nistagmo.
- En personas predispuestas puede desencadenar crisis de pánico con despersonalización grave (frecuente) o psicosis tóxicas con ideación paranoide (poco frecuente).
- Taquicardia

Exámenes complementarios

El 3,55 % de las personas que fuman marihuana desarrollan un pico plasmático de casi 160 mg/mL,

10 min después de empezar a ingerir este producto; el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) circula por el plasma a los tejidos del organismo, almacenándose en la grasa por un largo periodo. Este metabolito es eliminado algunas semanas después por la orina o las heces fecales.

Las determinaciones urinarias se utilizan para demostrar la presencia de los metabolitos del cannabis sativa, pueden ser positivas por 10 días en los consumidores casuales y en los adictos durante 14-30 días. Actualmente se utilizan otras técnicas, tales como la cromatografía líquida de alto rendimiento. Esta prueba permite determinar la última vez que se consumió la marihuana, pero no sirve para el diagnóstico de una intoxicación aguda, dependencia o abuso de la droga.

La determinación urinaria de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) no es positiva cuando se inhala de forma pasiva la droga. El tetrahidrocannabinol-COOH (11-nor-9-carboxy-THC) es el principal metabolito secundario de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) desarrollado después de la ingestión de cannabis; este no es un agente psicoactivo, aunque posee un tiempo de vida media prolongado y se puede hallar durante días y, en los usuarios habituales, durante semanas después del consumo.

Tratamiento

En casos de intoxicación por esta droga, se indica benzodiacepinas en dosis de 10 mg por vía intramuscular o intravenosa, según el cuadro clínico y la presencia de agitación psicomotora del paciente. En algunos casos se pueden utilizar, de forma atípica, algunos antipsicóticos.

Cannabinoides sintéticos

En la marihuana existen más de 400 elementos químicos, 60 de estos pertenecen al grupo de los llamados "cannabinoides". Los cannabinoides son compuestos orgánicos pertenecientes al grupo de los terpenofenoles, que activan los receptores cannabinoides en el organismo humano. Estos elementos se dividen en dos grandes grupos, según su naturaleza:

- Cannabinoides naturales: herbarios o fitocannabinoides, sintetizados de forma natural por la planta de cannabis y los cannabinoides endógenos producidos por organismos animales y por el cuerpo humano.
- Cannabinoides sintéticos.

A partir del año 2003 se comienzan a conocer los cannabinoides sintéticos, los que inicialmente se concibieron con fines terapéuticos. Los cannabinoides actuales no se relacionan con los naturales ni están basados en la estructura química de los endógenos, ya que con frecuencia se realizan nuevas modificaciones a las estructuras moleculares.

Los medicamentos que contienen cannabinoides sintéticos, naturales o análogos de cannabinoides son:

- Dronabinol (marinol): delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) que se usa como un estimulante del apetito, analgésico y antiemético.
- Nabilone (cesamet): cannabinoide sintético y un análogo del marinol.
- Sativex: se aplica en espray que contiene delta-9-tetrahidrocannabinol (THC); cannabinoide sintético (cannabidiol, CBD) y otros cannabinoides utilizados para el dolor neuropático y espástico.
- Rimonabant (SR141716): cannabinoide selectivo (receptor cannabinoide tipo 1, CB_1), receptor antagonista usado como una droga antiobesidad bajo el nombre de acomplia. También se utiliza para los tratamientos para dejar de fumar.
- Otros cannabinoides sintéticos remarcables incluyen:
  - CP-55940: producido en 1974, un receptor agonista cannabinoide sintético que muchas veces es más potente que el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC).
  - Dimetilheptilpirano.
  - HU-210, 100 veces más potente que el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC).

- HU-331: potente droga anticáncer derivada del cannabidiol que inhibe específicamente la tipoisomerasa II.
- SR144528: receptor antagonista de CB_2.
- WIN 55,212-2: potente receptor agonista de cannabinoide.
- JWH-133: potente receptor agonista selectivo de CB_2.
- Levonantradol (nantrodolum): antiemético y analgésico que ya no se encuentra vigente en el campo de la medicina.

Diagnóstico

Se realiza mediante los datos que aportan el cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas en la intoxicación aguda por marihuana, pero la severidad de estas depende del grado de modificación molecular que presente cada cannabinoide.

Están dadas por:

- Enrojecimiento conjuntival.
- Alteraciones del estado de ánimo y de la percepción, con una duración media de sus efectos en torno a las 6 h.
- Boca seca.
- Taquicardia.

Exámenes complementarios

Determinación urinaria de los metabolitos, principalmente del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en diferentes concentraciones. El ácido tetrahidrocannabinólico (ATHC) es un indicador fiable del consumo de cannabinoides, pero su presencia no confirma el diagnóstico de intoxicación aguda.

Tratamiento

Está dirigido a:

- Mantener los signos vitales.
- Vigilar el estado de conciencia.
- Ansiolíticos y antipsicóticos.

Cocaína

La cocaína es un alcaloide tropano cristalino, que se obtiene de las hojas de la planta de coca. Su posesión, cultivo y distribución son ilegales para fines sancionados no médicos y no gubernamentales en prácticamente todas las partes del mundo.

Ya no es una droga de consumo selectivo de las clases sociales más altas, diferenciándose dos patrones de consumo:

- Episódico (en "atracones" o binges, sobre todo de fin de semana).
- Crónico (diario).

Formas de presentación o comercialización

Estas pueden ser en forma de sales y cristales de cocaína. Como producción de clorhidrato de cocaína se puede disolver en agua y consumirse por vía oral, intravenosa o intranasal. Si se presenta en base libre se puede fumar.

Se comercializa de diferentes formas:

- Polvo blanco mezclado con talco, maicena o azúcar. En ocasiones es mezclado con otros medicamentos (procaína) u otras sustancias como las anfetaminas.
- Crack, roca o bazuco.
- Pasta base o lata. Su forma de consumo es masticar la hoja; su efecto comienza a los 5 min y dura 1 h. También se puede inhalar intranasal por medio de una pajuela; su efecto se inicia a los 2-3 min y dura 30 min.
- Clorhidrato de cocaína: la base libre actúa a los 30 s por vía intravenosa. Provoca síntomas y signos intensos, pero tiene una duración breve de 15 min. También se usa por vía respiratoria (fumar) y actúa en segundos; sus síntomas médicos y psíquicos son muy graves, duran segundos o minutos.

Diagnóstico

Se fundamenta en el cuadro clínico y en los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Después de usada la droga resulta un estímulo fuerte que provoca euforia, cuyos efectos son descritos por los adictos como "más placenteros que el sexo".

El cuadro clínico se caracteriza por:

- Estimulación y euforia.
- Disminución del cansancio.
- Alucinaciones visuales o táctiles o ambas.
- Depresión grave y suicidio.
- Midriasis reactiva.
- Bruxismo.
- Movimientos estereotipados.
- Riesgo de convulsiones y muerte.
- Accidente vascular encefálico (AVE).
- Aumento de la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial.
- Hiperemia.
- Dificultad respiratoria.
- Colapso cardiovascular.
- Arritmias.
- Infarto de miocardio agudo (IMA).
- Emergencia o urgencia hipertensiva.
- Muerte súbita.

Exámenes complementarios

Se indica la dosificación de cocaína en sangre y orina, aunque este no identifica el metabolito del compuesto principal sino que detecta el metabolito benzoilecgonina. Como el compuesto principal tiene una vida media muy corta el cribado en orina permite identificar el consumo reciente pero no la intoxicación en sí.

Complicaciones

Existen dos complicaciones importantes que no son ocasionadas propiamente por la droga, sino por el uso común de jeringuillas no bien estériles:

- Endocarditis de cavidades derechas del corazón.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida), hepatitis B y C.

Tratamiento

No existe antídoto específico. Se fundamenta en las siguientes medidas terapéuticas ante situaciones de emergencia secundarias a la intoxicación por cocaína:

- Asegurar una vía aérea, respiración y circulación permeables.
  - La succinilcolina está relativamente contraindicada en la intubación de secuencia rápida en estos casos.
  - Se debe utilizar preferiblemente el rocuronio (1 mg/kg vía intravenosa) u otro agente no despolarizante como alternativa.
- Si el paciente presenta agitación psicomotora, administre benzodiazepinas (después de descartar hipoglucemia e hipoxemia):
  - Diazepam: 10 mg vía intravenosa y luego 5-10 mg vía intravenosa c/ 3-5 min hasta que se controle la agitación (también son efectivas en el tratamiento de los efectos secundarios cardiovasculares).
  - Haloperidol: 10 mg por vía intramuscular o intravenosa.
- La hipertensión grave o sintomática se puede tratar con fentolamina (1-5 mg vía intravenosa), nitroglicerina o nitroprusiato en las dosis de 0,5-10 µg/kg/min.
- Los pacientes con hipertermia deben enfriarse en menos de 30 min con el objetivo de alcanzar una temperatura corporal central de <39 °C.
- Si el paciente presenta dolor torácico se debe realizar electrocardiograma, radiografía de tórax y biomarcadores para descartar la ocurrencia de infarto agudo de miocardio.
  - Se instituye similar tratamiento al indicado en el dolor precordial no inducido por cocaína pero se recomienda que, siempre que sea posible, no se utilicen β-bloqueadores en personas que consumen cocaína. La no utilización de los β-bloqueadores es recomendada porque existe la posibilidad de estimulación

α-adrenérgica sin antagonismo que resulta del β-bloqueador que puede provocar vasoconstricción arterial coronaria, isquemia e infarto. Si se decide utilizar medicamentos β-bloqueadores, se sugiere sean utilizados los que integran el grupo farmacológico α/β-bloqueadores mixtos (ejemplo, labetalol 10-20 mg vía intravenosa y carvedilol), en lugar de β-bloqueadores no selectivos, y solo en situaciones en las que los beneficios superen los riesgos.

- Si hay taquicardia o taquiarritmias, administre un β-bloqueante de acción corta como esmolol (25-100 mcg/kg/min por infusión intravenosa).
- No olvidar que muchos casos de muerte por intoxicaciones con cocaína se asocian al consumo simultáneo de otras drogas o sustancias ilícitas (en particular heroína), por lo que se deben instituir tratamiento de urgencia y emergencia eficaz para las intoxicaciones por múltiples drogas.

Crack

Es el nombre vulgar de un derivado de la cocaína; resultado de la mezcla de base libre de cocaína con una parte variable de bicarbonato de sodio. Los consumidores suelen denominarla como rocas, chulas, pops, piedras, niñas, duras, merca, hielos, rock & roll, rockstars o chespi.

Principalmente se fuma para consumirla.

Diagnóstico

Es eminentemente clínico.

Cuadro clínico

Esta droga es aditiva de forma inmediata para los que la consumen. Las manifestaciones clínicas aparecen más rápido y son más intensas en comparación a las producidas por la cocaína.

Inicialmente se produce:

- Estados de euforia y desinhibición muy placenteros.
- Vigor y disminución de la fatiga.
- Autoestima e hiperactividad.

Posteriormente aparece:

- Fatiga y confusión depresiva.
- Disminución del flujo sanguíneo, hipertensión y aumento de la frecuencia cardiaca.

Complicaciones

Se encuentran:

- Cefaleas.
- "Pulmón de crack" (síntomas similares a neumonía crónica).
- Daño hepático.
- Hemorragia cerebral.

Paco o pasta de cocaína

Es una droga de bajo costo similar al crack compuesta por la pasta base de cocaína, elaborada con residuos de cocaína y procesada con ácido sulfúrico y queroseno. En ocasiones se suele mezclar con cloroformo, éter o carbonato de potasio, entre otras cosas. Es altamente adictiva y tóxica.

Las formas de consumo son:

- Fumándola en pipas caseras.
- Mezclada con marihuana (se conoce como mixto, combi, freeway o maduro) y con tabaco en forma de cigarrillo (pecoso, tabacazo, tabaquito, tola, marciano, maduro, bazuco, pistola, marrueco, free o ensacado).

Diagnóstico

Se realiza mediante el cuadro clínico.

Cuadro clínico

Los síntomas son muy similares a los que aparecen por el consumo de cocaína. Se observan:

- Midriasis.
- Náuseas y vómitos.
- Comportamiento errático y violento.
- Convulsiones.
- Cefalea.
- Taquicardia.
- Hipertensión arterial.

Tratamiento

El tratamiento que se recomienda es similar a la intoxicación aguda por cocaína.

Dietilamida del ácido lisérgico

Se incluye dentro del grupo de "drogas alucinógenas", conocidas como drogas psicomiméticas, psicodislépticas o drogas psicodélicas. Constituye el alucinógeno más potente que se conoce, aunque en la actualidad se han puesto de moda otros naturales como algunos hongos (entre los que se encuentra el peyote o el Psylocibe).

La dosis usual del producto ilícito "en la calle" es de unos 200 mg (20 mg son capaces de provocar efectos psicóticos). Sus consecuencias comienzan a los 20 min de ingerirlo y su fase psicoactiva se desarrolla entre 1-2 h.

Diagnóstico

Se realiza por los datos del cuadro clínico.

Cuadro clínico

Las manifestaciones neurológicas están en dependencia de la cantidad que se consuma, el entorno en que se use la droga, la pureza de esta, la personalidad, el estado de ánimo y las expectativas del usuario.

Las principales manifestaciones clínicas están caracterizadas por:

- Percepciones enrarecidas y abrumadoras.
- Imágenes virtuales de extraordinaria calidad e ideas psicóticas.
- Enlentecimiento del tiempo y percepción de deformaciones corporales.
- Alucinaciones visuales.
- Variabilidad del humor (desde euforia hasta depresión y pánico).
- Signos físicos simpaticomiméticos leves como taquicardia, hipertensión, midriasis, temblor, hipertermia, pérdida de apetito, xerostomía, problemas para dormir, sinestesia, alteración de la coordinación e hiperhidrosis.
- La principal urgencia desencadenada por su consumo se conoce con el nombre de "mal viaje". Este consiste en una crisis de pánico con intensa despersonalización y posibilidad de manifestaciones de paranoia, síntomas psicóticos o de accidentes mortales por la agitación que suelen persistir hasta por 24 h.
- Algunos pacientes pueden experimentar contracciones uterinas, niveles elevados de glucemia, erizamiento del vello, transpiración, insomnio, parestesia e hiperreflexia.

Tratamiento

Se debe indicar:

- La disforia, la agitación y la psicosis se tratan con benzodiazepinas (lorazepam dosis de 1-2 mg por vía oral o intravenosa) o haloperidol (2-5 mg por vía intramuscular o intravenosa) u otro fármaco antipsicótico (olanzapina o ziprasidona).
- Sedación: se pueden utilizar los benzodiacepinas de acción rápida como el diazepam o triazolam.
- Acidificación aguda de la orina con cloruro de amonio: 75 mg/kg/día por vía intravenosa en 4 dosis, según la evolución del cuadro clínico del paciente.
- Ácido ascórbico: 500 mg c/4 h por vía intravenosa, se debe vigilar el pH sanguíneo según la evolución del cuadro clínico.
- Ácido ascórbico: 1-2 g por vía oral c/4 h, si los síntomas son ligeros y según la evolución.

Fenciclidina

Conocida como PCP (contracción del nombre químico fenilciclohexilpiperidina) o polvo de ángel es un polvo anestésico que se fuma, se ingiere por la boca o se inyecta. Derivado del anestésico ketamina, actúa a través del receptor NMDA-glutamato y de los receptores sigma.

Diagnóstico

El examen de orina puede tener reacciones cruzadas con el dextrometorfano, la ketamina y la difenhidramina produciendo falsos positivos, por tanto el diagnóstico se sustenta en las manifestaciones clínicas resultantes de la intoxicación aguda por PCP y su determinación en sangre.

Cuadro clínico

Son características las alteraciones neurológicas que se acompañan de manifestaciones

respiratorias y cardiovasculares, que pueden llevar a la muerte del paciente, entre las que se encuentran:

- Desorientación.
- Delirio.
- Anestesia sensorial.
- Nistagmo, ataxia y convulsiones.
- Rubefacción.
- Diaforesis.
- Hiperacusia.
- Mirada fija, movimientos oculares involuntarios rápidos.
- Caminar exagerado.
- Al consumir altas dosis, en ocasiones se puede presentar un cuadro clínico que simula esquizofrenia: delirios, alucinaciones, paranoia, pensamiento desordenado, sensación de lejanía con el ambiente y catatonia.
- Diarrea.
- Hipertensión arterial (HTA).
- Arritmias.
- Apnea y coma (cuando se utilizan dosis muy elevadas).

Tratamiento

Se fundamenta en:

- Asegurar vías aéreas y soporte ventilatorio, si es necesario.
- Carbón activado: según el estado del paciente antes de que pasen 30 min de la ingestión.
- Diazepam: por vía intravenosa, si hay agitación psicomotriz (5-10 mg).
- Haloperidol: dosis 10 mg por vía intravenosa si presenta agitación psicomotriz.
- Nitropusiato: si hay crisis hipertensiva, introducir dosis de 0,5-1µg/kg/min hasta 10 µg/kg/min por vía intravenosa.

Opioides

Desde hace varios siglos estas sustancias han sido utilizadas con fines médicos por su gran capacidad de alivio del dolor, sus propiedades antitusivas y antidiarreicas; pero poseen un gran inconveniente y este es la propensión al abuso y adicción a dichas sustancias.

Estas sustancias se dividen en cuatro categorías:

- Alcaloides naturales de opio:
  - Opio.
  - Morfina.
  - Codeína.
- Derivados semisintéticos de la morfina:
  - Heroína.
  - Fentanilo.
  - Tramadol.
  - Oxicodona.
- Opioides sintéticos no derivados de la morfina:
  - Metadona.
  - Meperidina.
- Preparados que contienen opioides:
  - Elixir de hidrato de terpina.

Complicaciones comunes al uso de opioides

El uso de jeringuillas mal esterilizadas o en común es una vía para la aparición de complicaciones por infecciones como las hepatitis B y C, endocarditis de cavidades derechas del corazón y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, granulomatosis por talco, celulitis y abcesos.

Además, se reporta una prolongación del intervalo QT como consecuencia de alteraciones del sistema de conducción cardiaca, que puede llegar a producir arritmias potencialmente graves, como las torsades de pointes. Especialmente con el uso de la metadona se ha asociado a prolongación del intervalo QT y el dextropropoxifeno, que tiene efectos antiarrítmicos del tipo IA por los bloqueos de los canales de sodio, puede asociarse a complejos QRS anchos en el electrocardiograma.

Determinación en orina

Los análisis de orinas para la determinación de estas sustancias pasa por alto la presencia de opioides sintéticos como el fentanilo, la metadona y la petidina. El diagnóstico de la intoxicación aguda por este tipo de sustancias se sustenta principalmente en las manifestaciones clínicas.

Heroína

La heroína es un alcaloide del opio semisintético derivado de la morfina, que crea una dependencia intensa. La necesidad de la droga domina la vida del individuo y condiciona conductas delictivas. Es liposoluble, por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica. Se vende en forma de polvo blanco o marrón.

Las formas de consumo pueden ser:

- Sublingual: masticada y disuelta con otros componentes; la manera menos peligrosa. Es un efecto muy tangible.
- Inhalada: inhalación directa de la sustancia.
- Fumada: puede ser mezclada con cualquier relleno, como el tabaco, o fumada en papel aluminio.
- Oral: la sustancia en su forma pura o en solución acuosa de 30-40 % de alcohol. Puede ser utilizado por cualquier otro disolvente no tóxico.
- Cutánea: se crea una incisión superficial en la piel que se frota a fondo. Aparecen cicatrices queloides.
- Rectal o vaginal: se mezcla con supositorios.
- Intravenosa: inyección; la dosis de la droga se disuelve en agua y se hierve para la esterilización y una disolución mejor.

Diagnóstico

Se realiza mediante los elementos clínicos.

Cuadro clínico

La intoxicación aguda y la sobredosis se caracterizan por:

- Miosis (constituye signo clínico de consumo, pero de sobredosis).
- Hipotermia.
- Disminución de la frecuencia respiratoria.
- Fibrosis pulmonar (con el uso continuado).
- Bradicardia.
- Edema agudo del pulmón.
- Angeítis necrotizante.
- Muerte súbita.

Tratamiento

Se recomienda:

- Colocar a los pacientes en habitaciones tranquilas y oscuras.
- Tratamiento del cuadro clínico específico por el cual los pacientes llegan al cuerpo de guardia.

Se debe indicar:

- Benzodiacepina: en dependencia del cuadro clínico psicomotriz (diazepam 5-10 mg o lorazepam 2-3 mg).
- Haloperidol: 10 mg por vía intramuscular o intravenosa, en dependencia del cuadro clínico psicomotriz.
- Nalaxona: 0,04-2 mg por vía intravenosa, que se repite a los 5-10 min, sus efectos duran de 30-60 min. Pueden requerirse dosis mayores (de hasta 10 mg por vía intravenosa) para revertir los efectos de las intoxicaciones por dextropopoxifeno, difenoxilato, buprenorfina o la pentazocina.

Si no se cuenta con una vía intravenosa, la naloxona se puede administrar a través del tubo endotraqueal por vía intramuscular o vía nasal, en dosis de 2-4 mg.

Fentanilo

El fentanilo es una molécula con bajo peso molecular obtenida mediante modificaciones químicas de la morfina y sintetizado por primera vez en 1960. En esa misma fecha comenzó a utilizarse en Europa como analgésico intravenoso, por su elevada potencia y fácil producción. En 1968 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) autorizó su utilización en los Estados Unidos, sospechando que su facilidad de síntesis y gran potencia farmacológica lo terminarían convirtiendo en un claro candidato a transformarse en una droga recreativa, como infelizmente ha ocurrido.

Dicha sustancia es entre 50-100 veces más potente que la morfina y suele prescribirse a pacientes con dolores intensos. La absorción depende directamente de la forma farmacéutica en la que se presente, se absorbe adecuadamente por las mucosas y se difunde rápidamente a través

de la barrera hematoencefálica. Por su pequeña biodisponibilidad de las formulaciones por vía oral (30 % debido al fuerte metabolismo de primer paso: intestinal y hepático) se desarrollaron formulaciones alternativas como son las de absorción transdérmica y transmucosa.

Entre las formas de consumo destacan:

- Parches transdérmicos.
- Comprimidos sublinguales.
- Comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado.
- Película bucal.
- Comprimidos bucales.
- Solución inyectable.
- Solución nasal.

Diagnóstico y cuadro clínico

Se manifiestan los siguientes signos:

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, cefalea, temblor, parestesia, hipoestesia, convulsión, amnesia, disminución del nivel de la consciencia o coma.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea, sequedad bucal, dolor abdominal.
- Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis, prurito, exantema, eritema, eczema, dermatitis de contacto (principalmente cuando se utilizan los parches transdérmicos).
- Trastornos cardiacos: palpitaciones, taquicardia y en algunos casos aparece bradicardia.
- En el caso de las sobredosis (principalmente por abuso de los preparados sublinguales y orales): alteración del estado mental, pérdida de consciencia, coma, depresión respiratoria e incluso muerte.

Tratamiento

Se recomienda:

- Retirar el comprimido si todavía está en la boca.
- Asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias.
- Instituir una vía intravenosa.
- Estimular física y verbalmente al paciente.
- Ventilar de forma asistida en caso de que exista depresión respiratoria.
- Administrar naloxona u otro antagonista opiode.

Anfetamina

Es una droga estimulante del sistema nervioso central, aunque se puede constatar efectos alucinógenos.

Otros nombres (toxicómanos) de la anfetamina son speed y amphet.

Formas de presentación y consumo

Se presenta en forma de polvo de color blanco, amarillo o rosado; cápsulas o tabletas de 14 mg, el máximo es de 50 mg; también en forma de pasta blanca o rosada parecida al chicle.

Se conocen varias formas de consumo por vía oral; también se puede inhalar, inyectar y fumar.

Diagnóstico

Se realiza mediante las manifestaciones clínicas.

Cuadro clínico

Su efecto dura de 3-6 h y se caracteriza por:

- Reducción del límite de la fatiga.
- Agresividad aumentada.
- Agotamiento.
- Irritación.
- Angustia.
- Depresión.
- Pánico.
- Alucinaciones.
- En dosis elevadas provoca un síndrome denominado psicosis anfetamínica, parecido a la psicosis cocaínica o a la esquizofrenia paranoide.

Catinona

Es un psicoestimulante alcaloide que se encuentra en la planta khat (Catha edulis), que crece en alturas elevadas en África Oriental y Oriente Medio.

Diagnóstico y manifestaciones clínicas

La catinona se caracteriza por manifestaciones clínicas como:

- Las acciones y efectos son similares a los de las anfetaminas.
- Incrementa el riesgo de infarto agudo de miocardio y de accidente cerebrovascular, debido a efectos inotrópicos y cronotrópicos en el corazón, vasoespasmo de las arterias coronarias inducida por las catecolaminas y agregación plaquetaria.

Éxtasis o 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)

El éxtasis es una droga ilegal que tiene efectos estimulantes y psicodélicos. Las personas que la consumen experimentan una mayor energía física y mental, distorsiones en el tiempo y la percepción, calidez emocional, empatía hacia los demás, una sensación general de bienestar, disminución de la ansiedad y un mayor disfrute de la experiencia táctil.

Formas de presentación y consumo

Se presenta en comprimidos de diferentes formas y colores, con logotipos y dibujos variados. Tiene una denominación química de difícil pronunciación: 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA). Es común la adulteración de tabletas de MDMA con metanfetamina, ketamina, cafeína, el dextrometorfano (DXM) supresor de la tos de venta libre en algunos países.

Otros nombres que le dan los adictos son XTC, clarity, essence, Adam, pasti, la droga del amor.

Actualmente se conocen más de 170 compuestos creados que reciben el nombre de éxtasis; por lo tanto, dicho nombre ha pasado a ser un gancho para vender los distintos tipos de droga semejantes al éxtasis. Los jóvenes entre 18-25 años son los más afectados por adquirir estas drogas en discotecas. Se pueden encontrar de las formas siguientes:

- Polvo.
- Cápsulas.
- Caramelos.
- Pastillas blancas, verdes, rosadas, amarillas y azules con diferentes logotipos: Buda, Superman, Mitzubishi, tulipán, corazón, rolex, Niké, victoria, BWV, animales y letras chinas.
- Líquido amarillo claro con esencias de sabores (agradable al gusto).

Tiene varias formas de consumo por vía inhalatoria, parenteral, oral (en forma de cristal, cápsulas o tabletas) y también como polvo diluido en líquido.

Las causas por las que se ha convertido en una droga popular, entre los adolescentes y jóvenes, se debe a que:

- Se consume por vía oral sin más aditamentos.
- Son tabletas con diseños llamativos que estimulan el consumo.
- Su costo de fabricación es mínimo.

Diagnóstico

Es predominantemente clínico.

Cuadro clínico

Se caracteriza por:

- Taquicardia y arritmia.
- Hipertensión arterial.
- Sudoración.
- Sequedad de la boca.
- Contracción de la mandíbula e hiperactividad muscular que puede provocar acidosis láctica y rabdomiolisis.
- Temblores.
- Deshidratación.
- Hipertermia y en algunos casos se presentan golpe de calor (responsable de buena parte de las muertes).
- Cansancio.
- Mareos.
- Convulsiones.
- Dificultad para orinar.

Los síntomas se presentan entre 0,5-1 h después de ingerir la sustancia y duran aproximadamente entre 2-4 h.

Tratamiento

Se fundamenta en:

- Tratamiento de la hipertermia: medidas físicas.
- Administrar benzodiacepina o haloperidol en dosis 10 mg por vía intramuscular o intravenosa, de acuerdo con el grado de agitación psicomotriz.
- Hidratación, según los esquemas y dosis habitualmente utilizados.
- Si se presenta coma, mantener las vías aéreas permeables y tomar las medidas adecuadas.

Metanfetamina

Es un potente estimulante del sistema nervioso central, puede tener efectos letales con gran frecuencia. Tiene un proceso de fabricación fácil y rápida. Por su bajo costo se le denomina la cocaína de los pobres.

Otros nombres que le dan los adictos son speed, ice, shabú, pervitina, Ya-Ba y cristal.

Diagnóstico

Se sustenta en las manifestaciones clínicas.

Cuadro clínico

Se caracteriza por:

- Taquicardia.
- Hipertensión arterial.
- Hipertermia.
- Disnea.
- Midriasis.
- Temblor.
- Irritabilidad.
- Prurito.
- Alucinaciones visuales y auditivas.
- Conducta violenta.
- Signos de encefalitis.

Tratamiento

La terapéutica de la intoxicación por metanfetaminas es igual a la intoxicación por éxtasis.

Mefedrona

Es un derivado semisintético de la cationa, alcaloide relacionado con las anfetaminas presentes en las hojas y ramas del arbusto africano Catha edulis (khat). También es conocida como mefe, met, miau, cat, miew, 4-MMC; alcanzando gran popularidad desde el año 2007 como droga recreativa, debido a sus propiedades psicoestimulantes.

Los factores que influyen en el aumento del consumo son:

- Bajo costo.
- Efectos psicoestimulantes semejantes a la cocaína y el éxtasis.
- No estar sujeta a control legal en algunos países.
- Fácilmente comprada en websites, smart shops, discotecas y bares nocturnos.
- Ser vendida en internet con un alto grado de pureza, contrariamente a lo que ocurre con la cocaína y el éxtasis.

Las formas de consumo pueden ser por vía inhalatoria, oral, intravenosa o intramuscular y rectal mediante enemas o cápsulas de gelatina

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante el cuadro clínico y los resultados de los exámenes complementarios.

Cuadro clínico

Esta droga provoca una sintomatología muy similar a las producidas por el éxtasis y la cocaína:

- Esfera cognitiva: confusión, aumento de la concentración o estado de alerta, amnesia, craving y empatía.
- Estado de ánimo: ansiedad, pánico, depresión, irritabilidad, aumento ligero de la libido, desinhibición social y euforia.
- Neurológica: temores, insomnio, bruxismo, cefaleas, fotosensibilidad, tinitus, convulsiones, nistagmo y midriasis, visión borrosa, frialdad en las extremidades y cianosis distal, fiebre y parestesias.
- Percepciones: alucinaciones visuales y auditivas, delirios, intensificación de la percepción sensorial, alteraciones de la conciencia, agitación psicomotora y agresividad.

- Musculoesquelético: aumento del tono muscular y trismos.
- Dermatológicas: sudoración con un olor no habitual y eritema.
- Otorrinolaringológicas: rinorrea, epistaxis y odinofagia.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, anorexia, xerostomía y dolor abdominal.
- Metabólicas: hiponatremia y aumento de las cifras de creatinina.
- Respiratoria: disnea.
- Aparato cardiovascular: hipertensión arterial, taquicardia, miocarditis, dolor precordial, diaforesis, hipoventilación, palpitaciones y parada cardiaca.

Exámenes complementarios

Se realizan las pruebas para la determinación en orina de los diferentes metabolitos de la mefedrona, entre los que se encuentran N-desmetil-mefedrona, dihidromefedrona, N-desmetil-dihidromefedrona, hidroxitoluilmefedrona, N-desmetil-hidroxitoluilmefedrona, 4-carboximefedrona y 4-carboxidihidromefedrona.

No existen evidencias en la literatura médica acerca del tiempo que permanecen detectables los metabolitos en los fluidos humanos.

Tratamiento

El tratamiento debe instituirse y se toma en cuenta las manifestaciones clínicas que presenta el paciente:

- Si existe deshidratación, se debe corregir con soluciones intravenosas.
- Controlar los vómitos con antieméticos por vía intramuscular o intravenosa.
- Administrar benzodiacepinas si el paciente presenta agitación y ansiedad.
- Cuando existan alteraciones de la conciencia o coma, mantener vías aéreas permeables conjuntamente con las medidas de soporte específicas.

Sustancias derivadas de hongos y plantas

Desde inicios del presente siglo han surgido en el mercado ilícito, de las drogas nuevas, sustancias derivadas sintéticas de las sustancias naturales clásicas, utilizadas en rituales religiosos y litúrgicos en todo el mundo. Dentro de estas nuevas drogas están las conocidas como sustancias psicoactivas "legales" (smart drugs, legal highs o club drugs), otro grupo lo integran los fármacos con fines recreativos (fenómeno pharming) y, en último lugar, las plantas y hongos consumidos recreativamente (grow shops).

Piperacina

Sustancia sintetizada inicialmente como antihelmíntico veterinario y que se ha comercializado con los nombres de party pills o herbal pills en forma de cápsulas, pastillas o polvo como sustituto legal del éxtasis.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante los datos que aportan el cuadro clínico y los exámenes complementarios.

El cuadro clínico es el siguiente:

- Ansiedad y agitación.
- Confusión mental.
- Vértigo.
- Insomnio.
- Temblor.
- Convulsiones que dependen de las cantidades plasmáticas de la droga.
- Hiperventilación.
- Palpitaciones y taquicardia.
- Dolor torácico.
- Hipertensión arterial.
- Vómitos.
- Cefalea.
- Retención urinaria.
- Algunos eventos graves que pueden llegar a ser mortales: acidosis metabólica, hiponatremia, fallo multiorgánico y síndrome serotoninérgico.

Se realizan exámenes complementarios para la determinación de los metabolitos mediante técnicas de cromatografía de gases y espectrometría de masas en sangre.

Salvia divinorum

Es una pequeña planta de la familia de la menta, consumida por los indios mazatecas en la región de Oaxaca, México, con fines chamánicos y adivinatorios.

También se conoce como la pastora, yerba de la pastora, yerba María, menta divina, ska y yerba del adivino.

La forma de consumo es variada y puede ser masticada, fumada, vía sublingual, en pipa de agua y en infusiones.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico es eminentemente clínico. El cuadro clínico es el siguiente:

- Alucinaciones.
- Distorsiones en la percepción de los objetos, del propio cuerpo o del medio ambiente.
- Sinestesias (oír los colores u oler los sonidos).
- Experiencias de salida o abandono del propio cuerpo.
- Ansiedad, disforia y confusión mental.
- Taquicardia.
- Hipertensión arterial.

En cuanto al tratamiento se indica:

- Si hay agitación, administrar benzodiacepinas.
- Tratamiento sintomático.

Popper

Con este nombre se denominan ciertas sustancias químicas derivadas de los nitritos de alquilo, entre los que se encuentran el nitrito de isopropilo, el 2-propil nitrito y el nitrito de isobutilo, además del nitrito de amilo y el nitrito de butilo. Se administran por vía inhalatoria.

Son líquidos incoloros y con un fuerte olor característico, se suelen inhalar con objeto de aumentar el placer sexual. Poseen efecto potente como vasodilatador, sus efectos se producen muy rápido y son de corta duración.

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico se fundamenta en los hallazgos clínicos y el antecedente de haber consumido alguna de las sustancias antes mencionadas.

El cuadro clínico es el siguiente:

- Hipotensión arterial.
- Taquicardia.
- Sensación de calor.
- Euforia.
- Relajación de esfínter anal y de la vagina, por lo que muchos consumidores lo utilizan para facilitar la penetración durante las relaciones sexuales.
- Aumento de las sensaciones y la excitación sexual.
- Dificultad para la erección en el hombre, sobre todo a altas dosis.
- Cefalea y mareos secundarios a la metahemoglobinemia que se produce.
- Quemaduras al ponerse en contacto con la piel.
- Con menor frecuencia puede provocar asfixia, arritmias cardiacas, cardiotoxicidad, fallo hepatorrenal y disfunción neurológica.

En la terapéutica se debe administrar azul de metileno para el tratamiento de la metahemoglobinemia.

Bibliografía

Acosta E., Flexner Ch. (2012). Antivirales. En: Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. Lawrence Brunton, Philadelphia: Mc Graw Hillp, pp. 1594-1664.

Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. Clin Microbiol Rev, 2015; 28:313–335. Recuperado de: doi: 10.3851/IMP2818

Agut, Carvajal M. J., Clauson K. A., Gershman J, Polen H. A., (2013). Associations of gender and age groups on the knowledge and use of drug information resources by American pharmacists. Pharmacy Practice (Gra-

nada), 11(2), 71-80. Recuperado de: https://scielo.isciii.es/pdf/pharmacy/v11n2/original3.pdf

Alfonso I, Alonso L, Calvo D. M., Cruz M. A., Furones J. A., García A. J., et al. (2014). Formulario Nacional de Medicamentos, 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 195- 213. Recuperado de: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/formulario-nacional-de-medicamentos-cuarta-edicion/

Amarelle L., Lecuona E., Jacob I. (2017), Sznajder Anti-Influenza treatment: drugs currently used and under development. Arch Bronconeumol, 53(1):19-26. Recuperado de: doi: 10.1016/j.arbres.2016.07.004

De Clercq E. (2015). Development of antiviral drugs for the treatment of hepatitis C at an accelerating pace. Rev Med Virol, 25(4):254–267. Recuperado de: doi: 10.1002/rmv.1842

Deback., Burrel S., Varnous S., Carcelain G., Conan F., Ait-Arkoub Z. (2015). Management of multidrug-resistant CMV infection in immunocompromised patients: case report of a heart-transplant recipient and review of the literature. Antivir Ther, 20(2):249–254. Recuperado de: https://chirurgie-cardiaque-pitie.fr/2019/09/09/management-of-multidrug-resistant-cmv-infection-in-immunocompromised-patients-case-report-of-a-heart-transplant-recipient-and-review-of-the-literature/

Delgado Fernández M. (2018). Ocho semanas de sofosbubir/ledipasvir: de los ensayos a la práctica clínica. Rev Esp Sanid Penit, Volumen especial (1): 25-28. Recuperado de: http://www.sanipe.es/datos/RESP_supl_1-2018.pdf

Fernández Urrusuno R. (2018). Guía de Terapéutica Antimicrobiana del Área Aljarafe, 3ª ed. Sevilla. Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte y Hospital San Juan de Dios del Aljarafe Recuperado de: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_578_Antimicrobianos_Aljarafe_2018.pdf http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guiaterapeuticaaljarafe/guiaTerapeuticaAljarafe/

Fields, B. N., Knipe, D. M., Howley P. M. (2013). Fields virology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins: pp. 338–373. Recuperado de: https://www.worldcat.org/title/fields-virology/oclc/825740706

García - Ramos S. E., Santayola M. R., Fernández M. (2012). Análisis del cambio en la adherencia y eficiencia del tratamiento antirretroviral en el uso de efavirenz- entricitabina- tenofovir en dosis única diaria. Rev Farm Hosp, 36(5), 315-320. Recuperado de: DOI: 10.1016/j.farma.2011.03.006

García-González, A. I., Rosas-Carrasco O. (2017). Herpes zoster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH) en el adulto mayor: particularidades en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento Gac Med Mex, 153:92-101. Recuperado de: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n1/GMM_153_2017_1_092-101.pdf

Melendez D. P., Razonable R. R. (2015). Letermovir and inhibitors of the terminase complex: a promising new class of investigational antiviral drugs against human cytomegalovirus. Infect Drug Resist, 8:269–277. Recuperado de: doi: 10.2147/IDR.S79131

Morales-Pérez M., García-Milián A. J. (2015). Toxicidad por fármacos antivirales, una realidad oculta. Revista Salud Quintana Roo, 8(31), 23-27. Recuperado de: https://salud.qroo.gob.mx/revista/revistas/31/05/05.pdf

Organización Panamericana de la Salud. (2019). Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022. Recuperado de: https://www.paho.org/es/node/64551

Reyes Romero H., Navarro Rojas P., de la Parte-Pérez M. A., Villegas Blanco Y., Reyes Barrios H., Vargas Ceballos G. (2016). Agentes antivirales. Boletín Venezolano de Infectología, 27(2), 65-76. Recuperado de: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/10/2180/01-reyes-h-65-78.pdf

Reyes Romero H., Navarro Rojas P., Palmero Klein K., Porta González L., Reyes Barrios H., de la Parte M. (2012). Hepatitis G. Aspectos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos. Informe Médico, 14(4), 165-172. Recuperado de: http://bdigital.ula.ve/storage/pdf/inmed/v14n4/art03.pdf

Sharon S. (2016). Fármacos antivirales. En Katzung B. G., Trevor A. J., (eds.). Farmacología básica y clínica, Cap 49. 13 ed. McGraw-Hill. Recuperado de: https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1832&sectionid=126882208

Sundy N. Y., Sarah C. Y., Chunxiao Wang A., Lee A., Bogoyevitch M. A., Borg N. A., Jans D. A., (2020). The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral research, 177: 104760. Recuperado de: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104760

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

PARTE XI

Farmacología antimicrobiana

CONTENIDO

927 **Capítulo 97. Fármacos antivirales**

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Capítulo 97

Fármacos antivirales

Horacio Izquierdo Delgado

La mayoría de los antivirales que se emplean en la práctica diaria en el mundo se han desarrollado en los últimos 30 años. Constituyen en la actualidad un sector esencial de la farmacopea antiinfecciosa.

Existen varias moléculas que se utilizan en la práctica clínica que permiten luchar eficazmente contra las infecciones por herpesvirus, adenovirus, poxvirus, virus del papiloma y virus de la gripe. La mayoría de estas moléculas se dirigen contra las enzimas virales implicadas en la replicación de los genomas virales. La mayoría de los análogos nucleosídicos (de los que el arquetipo es el aciclovir) y los análogos nucleotídicos (cuyo arquetipo es el cidofovir) requieren una fosforilación previa para inhibir, por un mecanismo de competición y en ocasiones de terminación, la actividad de una polimerasa de ADN (ácido desoxirribonucleico). El foscarnet, análogo de pirofosfato, ejerce esta inhibición directamente sin modificación. En la actualidad se dispone de menos antivirales para los virus ARN (ácido ribonucleico) que para los de ácido desoxirribonucleico, aunque los inhibidores de la neuraminidasa han demostrado su eficacia contra los virus de la gripe. La especificidad de los antivirales suele ser estrecha, limitada por lo general para cada molécula a unos pocos virus relacionados. Las otras limitaciones del uso actual de los antivirales son la imposibilidad de erradicar las infecciones virales latentes, la aparición de resistencia, los efectos indeseables relacionados en gran parte con la toxicidad celular relativa de las moléculas y su coste. Se esperan avances tanto en la eficacia de los antivirales como en su tolerabilidad clínica y el número de las enfermedades virales tratadas.

Los fármacos antivirales solo suprimen la replicación vírica. La contención y eliminación del virus requiere la respuesta inmunitaria intacta del hospedador. La idea general detrás del diseño de los antivirales modernos es identificar las proteínas virales que pueden ser debilitadas. Estos "objetivos" deberían ser, generalmente, distintas proteínas o partes de proteínas en los humanos, para reducir la probabilidad de los efectos secundarios.

Clasificación de los agentes terapéuticos antivirales

Los fármacos antivirales pueden clasificarse según el modo en que afectan a los dos componentes esenciales de los virus en:

- Fármacos que interfieren sobre componentes de membrana.
- Fármacos que interfieren sobre el genoma viral.

Mecanismos generales de acción de los antivirales

Los antivirales no tienen actividad sobre las partículas virales extracelulares ni sobre los virus en situación de latencia intracelular. Sin embargo, la patogenicidad de los virus se relaciona directamente, en la mayoría de los casos, con su capacidad de inducir un ciclo replicativo letal para la célula huésped.

En este contexto, la inhibición de la replicación viral por antivirales específicos es eficaz en la práctica en el tratamiento o la prevención de muchas enfermedades inducidas por los virus (tablas 97.1 y 97.2).

Tabla 97.1. Clasificación de los medicamentos antivirales

Clase terapéutica	Etapa diana del ciclo viral	Ejemplo(s) de molécula(s) antiviral(es) [virus diana(s)]
Inhibidor de entrada	Fijación sobre el receptor celular	Sulfato de dextrano (virus con envoltura). Pleconarilo (enterovirus)
Fijación sobre el correceptor celular Maraviroc (VIH-1 que utiliza el CCR5 como correceptor)		
	Fusión de la envoltura con la membrana celular	Enfuvirtida (VIH-1). Docosanol (virus con envoltura)
Inhibidor de la replicación	Decapsidación	Rimantadina (gripe A)
	Integración del genoma	Raltegravir (VIH-1)
	Replicación del genoma. Transcripción de los ARN mensajeros	Aciclovir (VHS). Efavirenz (VIH-1). Entecavir (VHB). Ribavirina (virus ARN)
	Traducción de los ARN mensajeros	Oligonucleótido antisentido (VIH-1)
	Escisión de los precursores proteicos	Boceprevir (VHC)
Inhibición del ensamblaje	Encapsidación	Letermovir (CMV)
Inhibición de la liberación y de la maduración	Escisión de los precursores proteicos	Lopinavir (VIH-1). Bevirimat (VIH-1). BMS-955176 (VIH-1)
	Adquisición de la envoltura	Tecovirimat (poxvirus)
	Liberación del virus.	Oseltamivir (gripe A)

Leyenda: VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VHS: virus del herpes simple, VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C, ARN: ácido ribonucleico, CMV: citomegalovirus.

Tabla 97.2. Indicaciones y propiedades farmacológicas de los principales antivirales

DCI del fármaco (abreviatura)	Indicación(es)	Vía de administración	Dosis media diaria por vía sistémica	Catabolismo/ eliminación	Efectos secundarios
Aciclovir (ACV)	Infecciones por VHS (encefalitis, herpes cutáneomucoso, herpes neonatal). Infecciones por VVZ (varicela, zóster)	Oral. IV. Tópica	1 g (VHS), 4 g (VVZ) 30 mg/kg (IV). Valaciclovir: 1 g (VHS), 3 g (VVZ)	Eliminación renal	Neurológicos. Renales
Penciclovir (PCV)	Herpes cutáneomucoso. Herpes zóster	Oral (para el famciclovir). Tópica	Famciclovir: 1 g (VHS y VVZ)	Eliminación renal y digestiva	Digestivos. Cefalea

Tabla 97.2. (cont.)

DCI del fármaco (abreviatura)	Indicación(es)	Vía de administración	Dosis media diaria por vía sistémica	Catabolismo/ eliminación	Efectos secundarios
Ganciclovir (GCV)	Infecciones por CMV y VHH-6	IV. Oral (para el valganciclovir)	10 mg/kg. Valganciclovir: 1800 mg	Eliminación renal	Hematológicos
Brivudina (BVDU)	Queratitis por VHS. Herpes zóster	Oral. Tópica	125 mg	Catabolismo hepático	Hematológicos. Tóxicos importantes si se asocia a 5-fluorouracilo (5FU)
Trifluridina (TFT)	Queratitis por VHS	Tópica	NA	NA	NA
Idoxuridina (IDU)	Queratitis por VHS	Tópica	NA	NA	NA
Cidofovir (CDV)	Infecciones por CMV, VHH-6, VHS, VVZ (si hay resistencia a los otros antiherpéticos). Infecciones por adenovirus, poxvirus, VPH, VBK, VJC	IV asociado a probenecid	5 mg/kg una vez a la semana	Eliminación renal	Renales
Adefovir	En la actualidad solo está indicado en la hepatitis B	Oral (para el profármaco)	10 mg (VHB) [60 mg (VHS)]	Eliminación renal	Renales
Foscarnet (PFA, FOS)	Infecciones por CMV, VHH-6. Infecciones por VHS, VVZ (si hay resistencia a ACV)	IV	180 mg/kg	Eliminación renal	Renales
Maribavir	Infecciones por CMV (si hay resistencia a los otros antiherpéticos)	Oral	800-1600 mg	Eliminación renal	Gustativos
Letermovir	Infecciones por CMV	Oral	120-240 mg	Eliminación digestiva	Digestivos leves
Pritelivir	Herpes cutáneomucoso	Oral	400 mg por semana	ND	Digestivos
Amenamevir	Herpes cutáneomucoso. Herpes zóster	Oral	1200 mg	ND	Digestivos leves
Tecovirimat (ST-246)	Infección por poxvirus	Oral	600 mg	ND	Digestivos leves

CIMED PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

Tabla 97.2. (cont.)

DCI del fármaco (abreviatura)	Indicación(es)	Vía de administración	Dosis media diaria por vía sistémica	Catabolismo/ eliminación	Efectos secundarios
Fomivirsen	Retinitis por CMV	Local (intraocular)	165-300 µg	NA	NA
Favipiravir	Fiebre de ébola	Oral. IV	2400 mg 300 mg/kg	ND	ND
Peramivir	Gripe A y B	IV	600 mg	Eliminación renal	Hematológico. Digestivo
Oseltamivir	Gripe A y B	Oral	75-150 mg	Eliminación renal	Digestivo. Neurológico
Zanamivir	Gripe A y B	Inhalación. IV	1200 mg (IV)	Eliminación renal	Hepático. Neurológico
Amantadina	Gripe A	Oral	200 mg	Eliminación renal	Neurológico
Rimantadina	Gripe A	Oral	200 mg	Eliminación renal	Neurológico
Ribavirina (RBV)	Infecciones por virus respiratorio sincitial y virus de la gripe. Infecciones por arenavirus y bunyavirus	Oral. Aerosol. IV	1000-1200 mg	Catabolismo hepático. Eliminación renal	Hematológico. Mutagenicidad y teratogenicidad
Artesunato	Infecciones por CMV	Oral	100-200 mg	ND	Hematológico. Cardiaco
Pleconarilo	Rinofaringitis. Infecciones por enterovirus	Intranasal. Oral	600 mg (VO)	Hepático	Digestivo
Doconasol	Herpes cutáneo	Tópica	NA	NA	NA
Imiquimod	Infecciones cutáneas por VPH	Tópica	NA	NA	NA
Interferones	Infecciones cutáneomucosas por VPH	IM. SC. Intralesional	Variables: 6-20 millones de UI o 90-180 µg (formas pegiladas) a la semana	Aclaramiento complejo en el que intervienen muchos órganos	Neurológico. Cardiaco. Hematológico

Leyenda: DCI: denominación común internacional, VHS: virus del herpes simple, VVZ: virus varicela-zóster, IV: vía intravenosa, CMV: citomegalovirus, VHH-6: herpesvirus humano 6, NA: no aplicable, VPH: virus de papiloma

humano, VBK: virus BK, VJC: virus JC, VHB: virus de la hepatitis B, ND: dato no disponible, VO: vía oral, IM: vía intramuscular, SC: vía subcutánea.

Virus de ácido ribonucleico (ARN)

Los principales virus de ácido ribonucleico contra los que se usa una quimioterapia antiviral de eficacia demostrada son los virus de la gripe. Se dispone de pocos inhibidores de las ARN polimerasas dependientes de ácido ribonucleico (replicasas), como la ribavirina o, más recientemente, el favipiravir. Sin embargo, el éxito reciente de esta clase terapéutica contra el virus de la hepatitis C puede presagiar la aparición de nuevos fármacos muy eficaces y selectivos.

La ribavirina es un análogo nucleosídico de síntesis que tiene un espectro teórico muy amplio de actividad antiviral y presenta una actividad inhibidora contra ciertas ARN polimerasas dependientes de ácido ribonucleico, en particular la del virus de la hepatitis C. De hecho, su modo de acción es más complejo, lo que explica que algunos virus de ácido desoxirribonucleico sean también sensibles, experimentalmente, a este inhibidor. La ribavirina actuaría sobre la maduración de los ARN mensajeros virales en la etapa de adquisición de la caperuza en 5'. Por otra parte, dado que es un análogo de la guanosina, la ribavirina en forma monofosfato inhibiría la actividad de la enzima inosina-monofosfato-deshidrogenasa, lo que da lugar a una disminución de la concentración de guanosina-trifosfato. También sería un inhibidor de la actividad transcriptasa de ciertas ARN polimerasas virales mediante una acción específica sobre la iniciación y la elongación de los transcritos. Por último, modularía la respuesta inmunitaria en el sentido de una transición del tipo de respuesta de Th2 hacia Th1. Aparte del tratamiento de las infecciones por virus de la hepatitis C, su utilización actual se limita al tratamiento en aerosol de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial y los virus de la gripe. También constituye una alternativa empírica, en administración intravenosa, en las fiebres hemorrágicas graves debidas a arenavirus (fiebre de Lassa) o a los bunyavirus (fiebre de Congo-Crimea, fiebre del valle del Rift), así como en las infecciones respiratorias graves debidas a los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave y del síndrome respiratorio de Oriente Medio.

Dos análogos del ácido siálico (el zanamivir y el oseltamivir), así como el peramivir, son inhibidores de la neuraminidasa, enzima que favorece la liberación de las partículas virales de los virus de la gripe al escindir las moléculas de ácido siálico presentes en el moco respiratorio. El zanamivir por vía inhalatoria y el oseltamivir por vía oral son activos contra las infecciones por los virus de la gripe A y B, en el tratamiento tanto profiláctico como curativo. Ambas moléculas tienen una interacción diferente con el sitio activo de la neuraminidasa, lo que explica que ciertos virus resistentes al oseltamivir sean sensibles al zanamivir.

La amantadina y la rimantadina interactúan con la proteína de la matriz M_2 del virus de la gripe A, proteína que intervendría en dos momentos del ciclo viral. Un primer momento precozmente, durante la decapsidación viral y tardíamente, en el proceso de maduración y de liberación de las partículas virales. La eficacia de la amantadina y de la rimantadina se ha demostrado en el tratamiento curativo y profiláctico de la gripe A, mientras que estas moléculas son inactivas sobre los virus de la gripe B. Debido al nivel de resistencia actual de las cepas de gripe A circulantes a los adamantanos, estos dos antivirales no se recomiendan ni en la prevención ni en el tratamiento de la gripe.

Nuevas moléculas de clases terapéuticas

El número y la diversidad de los inhibidores de ADN polimerasas, ARN polimerasas, proteasas, helicasas y proteína cinasas virales ya caracterizadas pueden aumentar en el futuro. Después de un desarrollo inicial de la quimioterapia antiviral, basada en el cribado amplio de grandes bancos de compuestos químicos, han surgido estrategias

más dirigidas. Estas se basan en particular en los progresos de la química combinatoria que permite, a partir de un compuesto prototipo que presenta propiedades interesantes, producir derivados con el fin de aumentar la potencia y la selectividad de actividad antiviral. De forma convergente, el análisis estructural y la modelización tridimensionales permiten visualizar los sitios activos de las proteínas virales diana y, de este modo, predecir con éxito la estructura química de los posibles inhibidores. En el ámbito de los antiherpéticos, muchas moléculas están en la fase de desarrollo preclínico o de ensayos terapéuticos. Por ejemplo, el ciclopropavir es un análogo metilenociclopropano del ganciclovir (GCV), activo in vitro contra el citomegalovirus (CMV), el herpesvirus humano 6 (VHH-6), el virus de Epstein-Barr (VEB) y el herpesvirus humano 8 (VHH-8); actualmente se utiliza en ensayos de fase I. Su modo de acción consistiría en una inhibición de la fosfotransferasa del citomegalovirus, lo que explicaría el antagonismo con el ganciclovir, como en el caso del maribavir. El omaciclovir (H2G) es un análogo de la 2'-desoxiguanosina activo contra varios herpesvirus como el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), el virus varicela-zóster (VVZ), el herpesvirus humano 6 y el virus de Epstein-Barr.

Nuevas dianas virales

Muchas enzimas virales todavía no se han usado como diana de fármacos antivirales. Esto es lo que sucede, por ejemplo, con las ribonucleótidos reductasas y las proteasas de los herpesvirus, que parecen ser dianas totalmente adecuadas. Esto podría suceder también con muchas glucoproteínas de la envoltura viral que tienen un papel clave en la fijación y la penetración de las partículas o con proteínas no estructurales que actúan como cofactores o proteínas accesorias en la replicación o el ensamblaje. Aquí también la modelización tridimensional de estas proteínas diana potenciales puede ser de una ayuda inestimable para la concepción y diseño de nuevos antivirales. El desarrollo espectacular de las moléculas dirigidas contra el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C muestra que estas estrategias innovadoras pueden lograr el éxito. Desde este punto de vista es probable que los virus de ácido ribonucleico distintos del virus de la inmunodeficiencia humana y del virus de la hepatitis C, contra los que la farmacopea es actualmente muy escasa, merezcan más inversiones.

Dianas celulares

Algunos antivirales, como el cidofovir y el adefovir, tienen una acción letal sobre las células tumorales. El artesunato, un antipalúdico, es un inhibidor del citomegalovirus, al igual que la leflunomida, un inmunosupresor que se administra en el tratamiento de la artritis reumatoide, que inhibiría también selectivamente la síntesis de la cubierta proteica que rodea la cápside del virus. Asimismo, algunos inhibidores de la proteína mTOR, como el sirolimús y el everolimús, tendrían un efecto inhibidor sobre las fases tardías del ciclo de replicación del citomegalovirus. Todos estos datos subrayan una vez más la estrecha imbricación entre el funcionamiento celular y el ciclo viral. La célula huésped contiene muchos ácidos nucleicos o proteínas propias que actúan como cofactores indispensables de la multiplicación viral, cuyo funcionamiento podría modularse en el sentido de una actividad antiviral directa o de una apoptosis de las células infectadas. Este direccionamiento celular permitiría también reconsiderar la cuestión de la latencia viral y de su erradicación. De este modo, se ha propuesto el uso de inhibidores de histona desacetilasa, junto con inhibidores de la replicación viral, para reactivar y destruir el genoma viral presente en forma episómica en el núcleo celular, en las enfermedades inducida por el virus de Epstein-Barr.

Las consideraciones finales son:

- Las principales dianas actuales de los antivirales utilizados en el ser humano son los herpesvirus, los virus de la gripe y, en menor medida, los adenovirus, poxvirus y virus del papiloma.

- La acción de los antivirales se realiza en el interior de la célula infectada y suele ser muy selectiva, lo que se opone al concepto de tratamiento antiviral de amplio espectro.
- Los análogos nucleosídicos y nucleotídicos, inhibidores de la replicación del ácido desoxirribonucleico viral y cuyo prototipo es el aciclovir, son las clases terapéuticas más representadas.
- Exceptuando los inhibidores de la neuraminidasa de los virus de la gripe, los antivirales disponibles activos contra los virus de ácido ribonucleico son menos numerosos que los dirigidos contra virus de ácido desoxirribonucleico.
- La resistencia a los antivirales se debe a mutaciones que afectan a los genes virales de las proteínas diana y de las enzimas que fosforilan ciertos análogos nucleosídicos.
- La aparición de una resistencia a los antivirales suele verse favorecida por un contexto de inmunodepresión.
- Las otras limitaciones para el uso de la quimioterapia antiviral son el coste económico y los efectos secundarios relacionados con su toxicidad celular más o menos importante.

ecimed PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ecimed
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN

ÍNDICE DE MEDICAMENTOS

A

Acetaminofén/ 47, 613, 752.
Acetilcolina/ 37, 53, 779, 871, 872, 873.
Aciclovir/ 346, 692, 693, 711, 715, 716, 717, 719, 927, 928, 933.
Ácido 5-aminosalicílico/ 65, 82, 91, 92, 94, 98, 102.
Ácido acetilsalicílico/ 7, 19, 147, 202, 210, 224, 248, 277, 389, 463, 613, 663, 692, 773, 826.
Ácido clavulánico/ 88, 111, 410.
Ácido desoxirribonucleico/ 37, 530, 668, 672, 708.
Ácido fusídico/ 401.
Ácido lipodapentanoico/ 401.
Ácido nicotínico/ 518, 637.
Adalimumab/ 401.
Adenofovir/ 768.
Albendazol/ 648, 649, 650.
Alopurinol/ 38, 97, 567, 582, 638.
Alprazolam/ 94.
Amikacina/ 69, 71, 82, 88, 91, 92, 97, 104, 111, 342.
Aminofilina/ 37, 38, 233, 903.
Amiodarona/ 236, 237, 243, 244, 245, 255, 261, 270, 273, 319, 476, 483, 514, 518.
amlodipino/ 202, 212, 523.
Amoxicilina/ 88, 111, 391, 395, 410, 661, 662, 670, 676, 776, 777.
Antitrombina/ 210, 312, 333, 558, 602, 699.
Atazanavir/ 727, 729.
Atenolol/ 148, 202, 479, 523.
Atropina/ 37, 233, 261, 401, 410, 873, 899, 903, 904.
Azapropazona/ 637.
Azatioprina/ 401, 410, 418, 548, 553, 612, 621, 634, 870.
Azitromicina/ 19, 111, 291, 385, 540, 649, 661, 662, 670, 686, 722.
Aztreonam/ 710, 711.
Azulfidina/ 401.

B

Beclometasona/ 8, 9.
Bedaquilina/ XXXVIII, 66, 69, 70, 82, 90, 91, 92, 94, 96, 97, 102.
Bendroflumetiazida/ 225.
Benralizumab/ 19, 40, 45.
Benzobromarona/ 637.
Benzodiacepina/ 143, 421, 920.
Benzodiarona/ 638.
Betamiosina/ 271.
Betaxolol/ 8.
Bisoprolol/ 226, 245.
Bromuro de ipratropio/ 9, 11, 37.
Bumetanida/ 225.

C

Carbamazepina/ 96, 462, 508, 510, 852, 880, 889.
Carbapenems/ 88.
Carbenicilina/ 38.
Carbocisteína/ 62.
Carbonyl ferroso/ 529.
Carvedilol/ 211, 226, 245.
Cefalexina/ 291, 661.
Cefazolina/ 291.
Cefepime/ 111, 342, 712.
Cefixima/ 342, 670.
Cefotaxima/ 111, 342, 418, 670.
Ceftriaxona/ 290, 342, 385, 670.
Certolizumab/ 401.
Cetirizina/ 94.
Ciclofosfamida/ 336, 548, 553, 567, 573, 578, 588, 591, 595, 597, 612, 621, 627, 634, 870, 874.
Cicloserina/ 66, 82, 88, 90, 92, 95, 96, 97, 102.
Ciclosporina/ 95, 132, 140, 346, 553, 579, 612, 621, 627, 637.
Cidofovir/ 717.
Cimetidina/ 38, 62, 392.
Ciprofloxacino/ 38, 111, 342, 385, 649, 670, 682, 686, 711, 712, 828.
Claritromicina/ 391, 395, 661, 776, 777.
Clevidipino/ 142, 143.
Clofazimina/ 66, 70, 82, 87, 88, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 102.
Clonidina/ 132, 143, 784, 869.
Clopidogrel/ 202, 388, 826.
Clorambucil/ 578.
Cloranfenicol/ 710, 711, 712.
Clorotiazida/ 637.
Clorpropamida/ 332.
Clorprotixeno/ 637.
Clortalidona/ 153, 350.
Cobalamina/ 408, 530, 533.
Colchicina/ 278, 358, 405, 552, 634, 638.
Concizumab/ 558.
Cotrimoxazol/ 342.

D

Darbopoyetina/ 351.
Dasatinib/ 580, 583.
Delamanid/ 66, 69, 70, 82, 87, 88, 90, 91, 92, 94, 96, 97, 98, 99.
Dexametasona/ 47, 95, 125, 147, 153, 481, 483, 491, 492, 547, 548, 573, 578, 614, 670, 710, 711, 720, 721, 789.

Dextropropoxifeno/ 7, 613, 899, 916.
Diazepam/ 94, 149, 479, 663, 703, 709, 784, 827, 852, 861, 862, 904, 913, 915, 916, 917.
Diclofenaco/ 432, 613.
Difenoxilato/ 401, 410.
Digoxina/ 224, 244, 256, 270, 349, 483, 517, 518, 898, 900.
Dihidroemetina/ 654.
Diltiazem/ 202, 212, 225, 235, 237, 238, 244, 253, 256, 261, 273.
Dinitrato de isosorbide/ 202, 223, 224, 226.
Dobutamina/ 160, 163, 174, 230, 270, 302, 349, 431, 900.
Dopamina/ 302, 349.
Dupilumab/ 19, 44.

E

Enalapril/ 142, 154, 212, 223, 225, 230, 335, 523, 826, 832.
Enflurano/ 38.
Entecavir/ 768, 928.
Epinefrina/ 36, 37, 46, 431, 903.
Esomeprazol/ 392.
Estreptomicina/ 65, 81, 82, 88, 91, 95, 96, 97, 104, 682.
Etambutol/ 66, 81, 82, 84, 85, 86, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 102, 104, 637, 720.
Etionamida/ 66, 77, 82, 85, 89, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98, 102.

F

Famotidina/ 392.
Felodipino/ 173.
Fenilbutazona/ 613, 637.
fenitoina/ 38, 96, 889.
Fenitoina/ 38, 96, 709, 851, 862, 889.
Fenobarbital/ 479, 663, 703, 709, 827, 851, 862, 866, 899.
Fentolamina/ 143.
Flecainida/ 236, 243.
Fludarabina/ 578, 579, 594.
Flumazenil/ 423, 424.
Flunisolida/ 37.
Fluoroquinolona/ 71, 79, 92, 94, 95, 96, 97, 98.
Fluticasona/ 8, 9.
Fosinopril/ 154, 226.
Fumarato ferroso/ 529.
Furosemida/ 142, 225, 335, 349, 350, 367, 637.

G

Gabapentina/ 853.
Gatifloxacina/ 86, 98.
Gemcitabina/ 117, 118.
Gentamicina/ 342, 712.

H

Hemosiderina/ 527.
Heparina/ 210, 211, 246, 312, 313, 314, 401, 474, 567, 637, 783, 810, 826, 827, 828, 902.
Hidralazina/ XIX, 147, 148, 173, 223, 224, 826.
Hidrocortisona/ 37, 95, 125, 401, 487, 492, 495, 496, 497, 502.
Histamina/ 3, 5, 30, 35, 46, 47.

I

Ibuprofeno/ 97, 278, 540, 613, 663.
Ibutilida/ 236, 243.
Imatinib/ 573, 580, 582, 583.
Indanavir/ 727, 731.
Infiximab/ 401.
Insulina/ 103, 155, 245, 365, 367, 414, 436, 447, 448, 449, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 465, 468, 469, 471, 473, 474, 501, 504, 514, 515, 520, 521, 522, 523, 900.
Interferón/ 583, 768, 769, 811.
Interferón gamma/ 67, 73, 74, 102, 476.
Isoproterenol/ 36, 302.
isotretinoina/ 514.
isquemia miocárdica/ 142, 159, 168, 183, 200, 203, 204, 205, 206, 207, 213, 221, 252, 260, 296, 825.
Ivabradina/ 223, 226, 234, 237.
Ivermectina/ 649.

K

Knamicina/ 66, 71, 82, 88, 90, 97.
Ketamina/ 38, 39, 41, 908, 909, 915, 919.
kKtoprofeno/ 613, 663.

L

Labetalol/ 142, 143, 146, 147, 152, 914.
Lamivudina/ 727, 731, 768.
Lamotrigina/ 853.
Lansoprezol/ 392.
Levamisol/ 649, 650.
Levetiracepam/ 853.
Levofloxacina/ 86, 87, 89, 90, 92, 96, 97, 102.
Levofloxacino/ 342, 391.
Levotiroxina sódica/ 485, 486, 502.
Lidocaína/ 255.
Lileroxinina/ 485.
linezolid/ XXXVIII, 69, 70, 82, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 102, 111, 370.
Lisinopril/ 154, 226.
Lopinavir/ 727, 928.
Loratadina/ 94.
Losartan/ 155, 226, 523.

M

Mebendazol/ 648, 649, 650.
Mepolizumab/ 19, 40.
Mesalacina/ 401.
Metacolina/ 5, 30, 33, 40.
Metildopa/ 138, 143, 146, 147, 148, 412.

Metilprednisolona/ 12, 46, 543, 553, 621, 633, 870, 880, 888.
Metilprednisona/ 37.
Metoclopramida/ 94, 433, 627, 634, 783.
Metolazona/ 153, 225.
Metronidazol/ 391, 401, 410, 423, 648, 649, 654, 655, 776, 777.
Midazolam/ 39, 41, 43, 784, 853, 861, 862, 893.
Misoprostol/ 392.
Montelukast/ 9, 39, 47.
Moxifloxacina/ 69, 70, 82, 86, 87, 88, 90, 96, 97, 102, 710, 711.

N

N-acetilcisteína/ 62.
Maltrexona/ 423.
Naproxeno/ 540, 613, 663.
Nelfinavir/ 727.
Neomicina/ 405, 418, 423.
Neoplasma intracraneal/ 209.
Nesiritida/ 230.
Nicardipino/ 141, 142, 143.
Nifedipino/ 147, 173, 186, 627.
Nilotinib/ 573, 580, 583.
Nitazoxanida/ 648, 649, 650.
Nitrazepam/ 479, 852.
Nitrofurantoina/ 342, 828.
Nitroimidazol/ 395.
Nitroprusiato/ 142, 147, 148, 165, 174, 186, 230, 296, 468, 472, 832, 913.
Nizatidina/ 392.
Norepinefrina/ 139, 230, 431.

O

Omalizumab/ 8, 13, 15, 19, 39, 40, 44, 48.
Omeprazol/ 94, 349, 392, 410, 634, 776, 777.
Ondansetron/ 87, 88.
Oxcarbazepina/ 853.

P

Penicilamina/ 332, 333, 418, 627, 875.
Pentazocina/ 7, 917.
Pioglitazona/ 359, 457, 523.
Piperazina/ 649, 650.
Piracetam/ 853.
Pirazinamida/ 65, 70, 81, 82, 84, 85, 86, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 102, 104, 637, 720.
Pirimetamina/ 722.
Prednisona/ 9, 20, 37, 95, 103, 282, 335, 410, 481, 495, 547, 548, 552, 553, 573, 578, 579, 588, 589, 591, 597, 612, 621, 638, 692, 870.
Pretomanid/ XXXVIII, 66, 88, 90, 92, 96.
Primidona/ 851.
Procainamida/ 236, 238, 255, 256, 873, 875.
Propafenona/ 236, 237, 243, 244, 256.
Propofol/ 39, 41, 43, 861, 893.

R

Rabeprazol/ 392.
Raltegravir/ 727, 928.
Ramipril/ 154, 226, 523.
Ranitidina/ 94, 392, 634.
Reslizumab/ 19, 40.
Ribavirina/ 417, 717, 758, 769, 928, 930, 931.
Rifampicina/ 64, 66, 68, 69, 70, 71, 76, 77, 78, 79, 82, 84, 85, 86, 89, 90, 91, 92, 94, 95, 98, 99, 100, 103, 104, 290, 291, 332, 681, 682, 712.
Rifaximina/ 385, 386, 410, 423.
Ritonavir/ 727.
Rituximab/ 336, 548, 553, 573, 578, 579, 586, 588, 589, 590, 594, 621, 627, 628.
Rivavirina/ 769.
Rosiglitazona/ 523.

S

Sacubitrilo/vasartán/ 223.
Salbutamol/ 11, 22, 30, 35, 36, 37, 47, 61, 233, 351, 367.
Saquinavir/ 727.
Secnidazol/ 648, 654.
Sildenafil/ 230.
Subsilato de bismuto/ 392, 395.
Sucralfato/ 392, 776.
Sulfadiazina/ 662.
Sulfametoxazol/ 341, 385, 410, 531, 649, 670, 682, 686, 712.
Sulfato de magnesio/ 12, 38, 148, 351.
Sulfato de morfina/ 230.
Sulfinpirazona/ 637.

T

Talidomina/ 401.
Teleprevir/ 769.
Tenofovir/ 729, 732, 768.
Terizidone/ 82, 88, 90.
Tetraciclina/ 385, 391, 776.
Topiramato/ 853.
Torasemida/ 225.
Trandolapril/ 154, 226.
Trimetropim-sulfametoxazol/ 385, 682.
Tropomiosina/ 271.

V

Valsartan/ 155, 226, 523.
Vernakalant/ 243.
Vigabatrina/ 853.
Vitegravir/ 727.
Vonoprazán/ 395.

Z

Zafirlukast/ 39.
Zileuton/ 39, 47.

MEDICINA INTERNA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Ernesto Vicente Peña

Medicina interna. Diagnóstico y tratamiento, en esta 3.ra edición, contiene todo lo más novedoso que existe en el quehacer médico de esta especialidad, las dolencias frecuentes y significativas para el paciente y el tratamiento en todos los casos. La labor del médico internista ha sido trascendental para proporcionar una atención escrupulosa y metódica del paciente. Tiene las destrezas y el conocimiento de este arte, con cimientos científicos que solo ellos tienen para "internarse" en el cuerpo de un ser humano y estudiar a la persona a través de la ambigüedad y oscuridad de los síntomas. Son los médicos que atienden los viejos y conocidos síndromes expresados en nuevas enfermedades.

La especialidad de medicina interna ha evolucionado de manera meteórica en las últimas décadas y los nuevos tiempos han dado el salto hacia una asistencia médica de calidad a través de la personalización. La presente edición incorpora a sus páginas otras patologías de gran actualidad y notoriedad como la COVID-19, la fiebre de Lassa, la fiebre amarilla, la tuberculosis extrapulmonar, la infección por *Helycobacter pylori*, las enfermedades hipofisarias, la esclerosis múltiple y el síndrome confusional agudo. Se agrega además una nueva sección de fármacos antivirales en correspondencia con la relevancia alcanzada por las enfermedades de etiología viral en los últimos años.

William Osler (1849-1919), padre de la medicina interna, diría: "La práctica de la medicina es un arte, no un comercio; una vocación, no un negocio. Una vocación en la cual su corazón ejercitará igualmente con su cabeza". Así, esta ciencia de lo universal se alza hoy, más que nunca, como una creación única e irremplazable.



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

www.ecimed.sld.cu