

**CIENCIA & SALUD**  
**UCIMED**

 **CLÍNICA**  
**FISIOTERAPIA**  
**UCIMED**



## Revista Bimestral

Junio 2022 - Julio 2022  
Volumen 6 / Número 3  
ISSN 2215 - 4949

[www.revistacienciaysalud.ac.cr](http://www.revistacienciaysalud.ac.cr)





CLÍNICA  
**FISIOTERAPIA**  
UCIMED

# Clínica de Fisioterapia UCIMED

## Inicios

La Clínica de Fisioterapia de UCIMED, es un centro fisioterapéutico que abrió sus puertas en julio del 2015, con los objetivos de brindar servicios de alta calidad a la comunidad costarricense, y ser un centro formador de futuros profesionales en fisioterapia.

## Algunos alcances

Desde el 2015, a febrero del 2022, más de 70 estudiantes han forjado sus primeras experiencias profesionales. Por otro lado, se han brindado más de 14.566 sesiones en fisioterapia, que abarcan poblaciones menores de 1 año de nacidos, hasta adultos mayores de 80 años, con una gran variedad de patologías y/o problemas que afectaban directamente su calidad de vida.

## Misión y visión

Nuestra misión es ser un centro de salud, especializado en la prevención, atención, rehabilitación, promoción y formación, que brinda sus servicios especializados desde la fisioterapia a la comunidad costarricense.

Por otro lado, nuestra visión es ser un centro de fisioterapia de referencia a nivel nacional, especializado en la prestación de servicios a toda la comunidad costarricense. Impulsando también formación académica e investigación.

## Nuestros servicios

Actualmente, la prestación de nuestros servicios son los siguientes:

- Lesiones y problemas a nivel articular y muscular.
- Prescripción del ejercicio.
- Lesiones deportivas.
- Rehabilitación postquirúrgica.
- Ejercicio funcional para el adulto mayor.
- Tratamiento de lesiones neurológicas.

## La clínica del futuro

Como parte de los proyectos que se tienen actualmente, se están haciendo esfuerzos vinculados con la apertura de una mayor oferta de servicios y una nueva sede para nuestras instalaciones. En combinación con alianzas enfocadas en la innovación e investigación. Buscando con lo anterior, un mayor desarrollo e impacto en la salud de los costarricenses.



# CRÉDITOS

## **Dirección Editorial.**

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

## **Consejo de Redacción.**

Lic. Alexis Carvajal Vargas  
Dr. Daniel Salas Camacho  
Dra. Eva Diana Quirós Orozco  
Lic. Giovanni Garita Meneses  
Licda. Jeannette Zúñiga Quesada  
Dr. José Sprok Tromp  
Dr. Julio Mora Campos  
Dra. Karla Mora Rodríguez  
Dra. María Calvo Castro  
Dra. María del Carmen García González  
Dr. Yader Sandoval Hidalgo

## **Comité Científico Asesor.**

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

# ÍNDICE

- Enfermedades de la vesícula y vías biliares: Actualidad.....7
- Inducción de secuencia rápida: Revisión bibliográfica..... 17
- El abordaje terapéutico del asma desde su base fisiopatológica.....27
- Presencia del antígeno CD34 como marcador. ....35
- Velocidad de eritrosedimentación: Revisión bibliográfica. .... 43
- Importancia del seguimiento a la función renal en la inmunoterapia. .... 51
- Conceptos actuales de la terapia con insulina..... 65
- Eritroplasia de Queyrat: Revisión bibliográfica. .... 79
- Generalidades de la pancreatitis aguda. ....87
- Síndrome de Congestión Pélvica: Una revisión actualizada de la literatura. .. 97
- Glomerulonefritis aguda post-infecciosa: Evaluación y manejo.....105
- Cefaleas potencialmente mortales. ....119
- Actualización en el abordaje de hipovitaminosis D en población obesa.....129
- Esquizofrenia de inicio precoz: Revisión bibliográfica. ....139
- Resistencia a los antibióticos: Una revisión bibliográfica. ....145



## Enfermedades de la vesícula y vías biliares: Actualidad.

### Gallbladder and bile duct diseases: current understanding.

Guillermo Bonilla Chaves<sup>1</sup>, William González Villegas<sup>2</sup>, Giulliana Gutiérrez Campos<sup>3</sup>, Katherine Vargas Aguilar<sup>4</sup>

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

2 y 4 Médico general Caja costarricense de seguro social, Puntarenas Costa Rica.

Contacto: kavrgs05@gmail.com

## RESUMEN

Las enfermedades de la vesícula y vía biliar constituyen, en la actualidad, varias de las patologías de manejo médico-quirúrgico más comunes a nivel mundial. Su etiopatogenia, en general, ha sido relacionada principalmente con desórdenes de tipo metabólico, asociados a defectos en la secreción de lípidos biliares (así como con la sobresaturación biliar de colesterol y la precipitación de cristales conformados por esta última sustancia u otras como bilirrubina o calcio en muchas ocasiones). Es debido a todos estos motivos (así como a su frecuencia relativamente elevada entre la población) que se plantea la siguiente investigación, esto puesto que con el paso de los años son mayores y más profundos los conocimientos que se han ido adquiriendo no solo acerca de la clínica y del diagnóstico de todo este espectro de condiciones clínicas, sino también de los tratamientos que se consideran como los más adecuados y de más utilidad en pro de la mejora de los pacientes.

**Palabras clave:** Biliar, vesícula, desórdenes metabólicos, bilis, colesterol.

## ABSTRACT

Gallbladder and bile ducts' diseases comprise several of the most common medical and surgical treated pathologies worldwide. Generally, their etiopathogenesis has been mainly related to metabolic disorders associated with defects in bile lipid secretion (as well as biliary cholesterol supersaturation and the precipitation of crystals made up of this last substance or others such as bilirubin or calcium in many occasions). It is because of all these reasons (as well as its relatively high frequency among the population) that this research is developed, since all over the years the understanding linked to the entire spectrum of biliary clinical conditions has greatly improved, as well as the research concerning the treatments that are usually considered the most appropriate for them owing to the fact that they are considered to be useful for the overall improvement of patients suffering from all of these conditions.

**Keywords:** Biliary, gallbladder, metabolic disorders, bile, cholesterol.

### Cómo citar:

Bonilla Chaves, G. et al. Enfermedades de la vesícula y vías biliares: actualidad. Revista Ciencia Y Salud, 6(3). Pág. 7-16. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.311>

Recibido: 05/Abr/2021

Aceptado: 21/Mar/2022

Publicado: 17/Jun/2022



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la vesícula y vía biliar comprenden desde el canal biliar y conductos intrahepáticos hasta grandes conductos biliares y el duodeno, así como carcinoma de los conductos hepáticos (1). Asimismo, la vesícula biliar es un órgano localizado anatómicamente por debajo del lóbulo derecho del hígado (2). La función de dicho órgano es almacenar y secretar la bilis producida por el hígado, por lo que desempeña un papel importante en el proceso de la digestión (2).

Siempre en la misma línea, la coledocistitis es la enfermedad de la vesícula biliar más común, con un costo de atención alto, a pesar de que se presenta de manera asintomática en el 80% de los pacientes (3). Siendo así, entonces, en este artículo se desarrollan las diferentes afectaciones que pueden ocurrir a nivel de vesícula y vía biliar, su epidemiología, patogenia, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento, entre otras.

## Materiales y métodos

Para la confección del presente artículo, se procedió a realizar una revisión bibliográfica que describe ampliamente los hallazgos más recientes acerca de temáticas tales como la fisiopatología, clínica y manejo oportuno de enfermedades de la vesícula y vía biliares, así como vacíos de información existentes. La búsqueda de información se llevó a cabo entre enero y mayo del año 2021 por medio de una búsqueda exhaustiva en bases de datos tales como: Pubmed, ScienceDirect y Clinical Key (con mayor predominancia), así como otros repositorios cuyas publicaciones fueron utilizadas como guía para realizar una revisión bibliográfica secundaria (como por ejemplo Uptodate). También, con el objetivo de explorar todas las fuentes de información disponibles, se utilizó la técnica de “bola de nieve” y búsqueda sensible, utilizando como palabras clave: biliary disease, gallbladder and bile ducts pathologies (así como sus equivalentes en castellano).

Como criterios de inclusión se incluyeron artículos del 2015 al 2022 que incluyesen alguna de las palabras clave, en español e inglés, de diseño cualitativo, con un nivel de evidencia II o I. Por otro lado, como criterios de exclusión se valoraron artículos que no contuviesen alguna de las palabras clave a pesar de estar relacionados con la temática de la investigación, aquellos que tratasen de patologías cancerígenas asociadas con las estructuras anatómicas que pudieran ser afectadas por alguna de las patologías que se tratan en esta revisión, los que tratasen de investigaciones con fármacos y/o técnicas aún no aprobados para el manejo de este tipo de patologías, así como aquellos que exclusivamente hablasen de patologías meramente hepáticas y no biliares.

Se obtuvo así un total de 94 resultados. Después, al retirar los documentos duplicados (50 manuscritos) se obtuvieron 44 artículos que, tras aplicar los criterios de exclusión ya especificados, se redujo a 32 que se consideraron pertinentes para examinar el texto completo por su título y resumen. Por último, fueron utilizados únicamente 20, debido a que eran los que presentaban mayor nivel de evidencia.

## Epidemiología

La enfermedad más común que afecta a la vesícula biliar es la coledocistitis, ya que la sufren de 20 a 25 millones de personas en los Estados Unidos y de alta prevalencia en América Latina (incluida Costa Rica), esto debido a altas tasas de prevalencia entre poblaciones de origen mestizo y amerindio en algunas regiones del subcontinente, alcanzando tasas de frecuencia de un 36,7% en mujeres y de un 13,1% entre los hombres de los grupos étnicos anteriormente citados (2,3). Asimismo, cabe destacar que este tipo de cuadros se presenta en un mayor porcentaje entre el sexo femenino; de hecho, se considera una patología que genera altos gastos económicos en cuanto a su diagnóstico y tratamiento (2,4,5). El 50-70% de los pacientes, además, son asintomáticos al momento del diagnóstico; también, su prevalencia aumenta de manera proporcional a la edad (2). Cabe destacar en este punto que el cólico biliar ocurre en un 70-80% de los pacientes con coledocistitis (2).

Por otro lado, la colecistitis aguda representa la principal complicación de la colelitiasis; al igual que esta última, esta condición es más común en mujeres en comparación con los hombres (2). Otra de las complicaciones presentadas por los pacientes es la coledocolitiasis, que como lo dice su nombre, ocurre cuando un lito migra hacia el conducto biliar común, esto sucede en el 10-20% de los pacientes con colelitiasis sintomática y su incidencia aumenta con la edad (2). La colecistitis acalculosa, por su parte, ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes que presentan colecistitis aguda (2).

## **Anatomía de la vía biliar**

La vesícula biliar es un órgano hueco, con forma de pera, localizado en el lóbulo inferior del hígado. Está conformada por un fondo, un cuerpo y su infundíbulo (2,6). Este órgano, además, juega un proceso importante esencial en el proceso digestivo en el almacenamiento de sales y ácidos biliares (2,6). Asimismo, es importante señalar que en lo que respecta a las vías biliares propiamente dichas, los conductos hepáticos izquierdo y derecho forman el conducto hepático común (el cual al unirse al conducto cístico forma el colédoco, el cual a su vez converge junto el conducto pancreático común en la ampolla de Vater, en la segunda porción del duodeno (1,6,7,8).

## **Patogenia**

### **Colelitiasis asintomática**

Los litos (o cálculos) en la vesícula se forman cuando los niveles de los componentes de la bilis (colesterol, bilirrubina, lecitina, fosfolípidos y ácidos biliares) exceden su punto de solubilidad (2). Dichos cálculos, además, están constituidos en un 90% de colesterol (mientras que el 10% restante de su composición corresponde a cálculos pigmentados que pueden ser de coloración negruzca o café) (2,9).

En cuanto a los cálculos de colesterol, los cuales constituyen la mayoría de entre los distintos tipos de litos biliares, estos se generan principalmente debido a la hipersecreción de la sustancia ya citada en relación con la lecitina y los ácidos biliares, esto puesto que la bilis se satura de colesterol y forma entonces lo que se conoce como “barro biliar” (el cual eventualmente precipita) (2). Debe señalarse también que la formación de este último está relacionada con la predisposición genética, hipersecreción hepática de colesterol, motilidad biliar dañada, daño en la motilidad y metabolismo intestinal e inflamación crónica que se puedan presentar entre los distintos tipos de pacientes que presentan la condición hasta aquí citada (2).

Asimismo, los cálculos pigmentados se forman principalmente por el metabolismo anormal de la bilirrubina (2). Estos, al ser de color negro, están relacionados con cambios en el metabolismo del grupo heme (10) o en la absorción de bilirrubina, ya que el aumento de las concentraciones de esta última conduce a la precipitación de bilirrubinato de calcio; los cálculos pigmentados café, por otro lado, están ligados a la precipitación de lípidos biliares, lo cual se encuentra usualmente relacionado a la vez a obstrucción mecánica de la vía biliar (9).

### **Cólico biliar**

Se trata del dolor visceral causado cuando los cálculos biliares o el barro biliar impactan el conducto cístico, ya que esto provoca que aumente la presión intraluminal de la vesícula y su pared se distienda. Ocurre principalmente después de las comidas (2).

### **Colecistitis aguda calculosa**

Ocurre en pacientes con colelitiasis o barro biliar, debido a que estas dos condiciones causan obstrucción del conducto cístico (eso mientras la producción de mucina en la vesícula continúa provocando distensión de la pared vesicular y compromiso del flujo sanguíneo y el drenaje linfático) (2, 10). En estos casos se

desarrolla isquemia, edema e inflamación vesicular (2), que depende del grado y duración de la obstrucción del conducto cístico (10). La colelitiasis aguda progresa en tres distintas fases; la primera se caracteriza por inflamación, edema y congestión de la pared biliar, la segunda por hemorragia y necrosis de la pared de la vesícula biliar y la tercera, llamada purulenta, se manifiesta con infiltración leucocitaria, tejido necrótico y supuración intraluminal e infección (10).

### **Colecistitis aguda acalculosa**

Se presenta en pacientes críticamente enfermos debido a trauma severo, quemaduras, sepsis, cirugías complejas recientes y en quienes requieren nutrición parenteral total (2,11). La fisiopatología específica se desconoce, sin embargo, se sabe que ocurre estasis biliar e isquemia en la pared vesicular como respuesta a la inflamación sistémica (2,12).

### **Colecistitis crónica**

Los mecanismos por los cuales es causada aún no han sido del todo descubiertos; sin embargo, se asocia la obstrucción ductal intermitente como causante de cambios inflamatorios y fibróticos. En ese sentido, se ha reportado que hasta un 13% de los pacientes no presenta cálculos biliares después de la colecistectomía (esto en caso de que dicha intervención quirúrgica haya sido practicada en ellos), por lo que esto sugiere que hay otros mecanismos no relacionados con la coledocolitiasis que son causantes de la condición expuesta (2,13).

### **Coledocolitiasis**

La coledocolitiasis se clasifica en primaria y secundaria, esto de acuerdo con los mecanismos de formación de cálculos que serán expuestos a continuación. Por ejemplo, cuando los cálculos biliares (principalmente los pigmentados café) se forman directamente en los conductos biliares, se trata de coledocolitiasis primaria; por el contrario, si el/los cálculos biliares migran desde la vesícula hacia el conducto biliar común se considera coledocolitiasis secundaria (2). Sea cual sea el caso, en ambas circunstancias ocurre obstrucción parcial o completa del paso de la bilis por el sistema ductal biliar debido a la presencia de un lito (2).

## **Introducción al diagnóstico y la semiología de las enfermedades de la vesícula y vía biliares no cancerígenas**

- **Colelitiasis:** la colelitiasis sintomática generalmente se presenta con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, el cual ocurre postprandialmente y usualmente debido al consumo de comidas altas en grasas. Puede asociar diaforesis, vómitos y náuseas. El ultrasonido transabdominal es el mejor método diagnóstico con una sensibilidad 84% y especificidad 99% (5,13).
- **Colecistitis:** patología que se desarrolla cuando un cálculo biliar obstruye totalmente el conducto cístico; todo esto conduce a una inflamación y distensión de la vesícula biliar, infección de la bilis y eventualmente isquemia (5,13). Durante el examen físico es común encontrar el signo de Murphy presente (el cual consiste en dolor que se presenta al palpar el hipocondrio derecho durante una inspiración profunda). Además, se puede presentar: ictericia, fiebre, leucocitosis, proteína C reactiva elevada y alteración de pruebas de funcionalidad hepáticas. En cuanto al diagnóstico, el ultrasonido abdominal evidencia datos de grosor aumentado de la pared de la vesícula biliar (mayor a 4mm) con una alta sensibilidad, el cual se asocia a edema de pared y gas en la pared de la vesícula biliar (5,10,11,12,13).
- **Coledocolitiasis:** enfermedad secundaria a la colelitiasis; esta engloba síntomas como dolor en hipocondrio derecho que puede irradiar a epigastrio, ictericia, coluria, hipocolia, vómitos y náuseas. El ultrasonido transabdominal continúa siendo la modalidad primaria de imagen para el tamizaje de esta patología, sin embargo, tiene una sensibilidad para detectarla bastante baja (23-80%). Se

pueden utilizar, además, otras técnicas de imagen como la colangiopancreatografía por resonancia magnética y el ultrasonido endoscópico, las cuales tienen una alta exactitud de diagnóstico. Por otro lado, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se considera el estándar de oro para el tratamiento de esta patología (5,13,14,15).

- **Colangitis:** la sintomatología clásica se presenta con la tríada de Charcot (fiebre, ictericia y dolor en hipocondrio derecho); si a esta última se le suman además condiciones tales como la alteración del estado mental e hipertensión, se habla entonces de la pentada de Reynolds. El estudio de imagen inicial es el ultrasonido abdominal, técnica por medio de la cual se logra apreciar un conducto cístico dilatado con datos sugestivos de obstrucción. La utilización de otros métodos de imagen para el diagnóstico de esta condición no es necesaria (15).

Profundización en la clínica, factores de riesgo y abordaje integral de las patologías biliares de etiología no oncogénica

Tanto la patogenia como la semiología son de gran ayuda a la hora de clasificar los trastornos de la vía biliar, con el fin de brindarle al paciente un tratamiento específico según las características del caso. De acuerdo con dichos elementos, la patología se puede dividir en cinco categorías (2):

## **Colelitiasis asintomática**

Como su nombre lo dice, el paciente no presenta signos ni síntomas de la patología y los exámenes de laboratorio son normales. Se diagnostica debido a hallazgos incidentales, producto de estudios radiológicos abdominales que se llevan a cabo por otras circunstancias médicas (2). De todos los individuos afectados, solo del 2 al 3% presenta dolor biliar al año del diagnóstico y este porcentaje aumenta al 10% a los 5 años (3). En estos casos no se realiza colecistectomía profiláctica de rutina, ya que el riesgo de iniciar con dolor biliar es bajo (13). Aunado a lo anterior, existen pacientes asintomáticos que sí requieren cirugía profiláctica (16), como aquellos que hayan sido sometidos previamente a trasplante de órgano sólido debido a que aumenta el riesgo de padecer colelitiasis a los 2 años post trasplante. También se recomienda la colecistectomía en personas con enfermedades hemolíticas crónicas. En cuanto a los pacientes en los que se practicó una cirugía bariátrica, el riesgo de producir litos aumenta por la pérdida de peso que sufren, pero la colecistectomía profiláctica no está indicada a menos que presenten síntomas de vía biliar (2).

## **Colelitiasis sintomática simple o cólico biliar**

Aproximadamente un tercio de los pacientes con colelitiasis va a presentar sintomatología de cólico biliar en su vida y entre quienes lo experimenten, más del 90% lo volverá a sufrir (2). La causa de la patología yace en una obstrucción intermitente del cuello de la vesícula biliar o del conducto cístico producto de la contracción vesicular, lo cual provoca dolor visceral fuerte en epigastrio y cuadrante superior derecho, de duración variable, sobre todo después de la ingestión de alimentos, en ocasiones acompañado de diaforesis, náuseas o vómitos y alivia tan pronto como la obstrucción sea resuelta gracias al proceso de relajación de la vesícula (13).

Es necesaria la toma de hemograma, pruebas de función hepática y perfil metabólico, ya que los resultados pueden variar el tratamiento por diagnóstico diferencial. Cabe destacar que en esta patología es usual la ausencia de leucocitosis, puesto que si la hay, el diagnóstico iría enfocado a una colecistitis aguda y no a cólico biliar (2). Por otra parte, se debe complementar con ultrasonido abdominal para evaluar el diámetro de la vía biliar si existe sospecha clínica y/o por laboratorio de obstrucción, ya que hay que descartar una posible colédocolitiasis (13).

En cuanto al tratamiento, si no se documenta alteración del diámetro de la vía biliar y la clínica apunta a dolor intermitente, se puede hacer uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como primera línea o iniciar

con opioides si existe contraindicación de AINES o si el dolor no cesa; sin embargo, el tratamiento definitivo es la colecistectomía electiva (2). Si el paciente no es candidato a cirugía, existe la posibilidad de utilizar ácido ursodesoxicólico, pero solo en aquellos casos en los que los litos sean de colesterol, que tengan un tamaño menor a 5mm, que la contracción vesicular no esté alterada y que el conducto cístico esté libre de obstrucción; sin embargo, la tasa de éxito es menor al 40% y la recurrencia a los 5 años post tratamiento se presenta en más del 50% de dichos pacientes. Otra opción existente para los pacientes no quirúrgicos es el uso de litotricia extracorpórea por ondas de choque, pero se deben cumplir los mismos requisitos explicados en el tratamiento oral y tomar en cuenta que la tasa de éxito varía del 68 a 84% (3).

## **Colecistitis aguda**

### **a) Colecistitis aguda calculosa**

Corresponde a la principal complicación de la colelitiasis (17). Al ser una patología que incluye tanto obstrucción como inflamación, su sintomatología es más florida y constante, con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, que puede ir acompañado de fiebre, vómito y náuseas. Cabe destacar que es esperable la aparición de leucocitosis (2). Además, es necesario contar con pruebas de función hepática en las que se puede encontrar un aumento en la fosfatasa alcalina (13). Una vez confirmado el diagnóstico por medio de sintomatología, laboratorios y pruebas de imagen, se debe clasificar la patología según su gravedad, tal y como se explica a continuación:

- No complicada: se observa obstrucción del conducto cístico, pero no hay presencia de complicaciones como perforaciones, gangrena o abscesos (10).
- Complicada: Hay presencia de absceso, perforación o proceso gangrenoso (10).

El tratamiento definitivo en los dos casos es la colecistectomía. Si el cuadro es no complicado, se puede llevar a cabo la cirugía en las primeras 24 a 72 horas del diagnóstico (10). Se prefiere el abordaje laparoscópico debido a que se obtiene una mejor recuperación postquirúrgica, lo cual se traduce en una estancia hospitalaria más corta (11,13). Además, se debe dar tratamiento para manejo del dolor con AINES y es necesario el uso de antibióticos tanto previo a la cirugía como de manera intraoperatoria, los cuales deben suspenderse luego del procedimiento (2,10,16). Algunas de las complicaciones postquirúrgicas que se pueden observar en estos casos son lesiones en el conducto cístico, sangrado e infecciones (10).

En los casos complicados, se debe valorar la intervención laparoscópica versus abierta, pero en ambos casos se debe llevar a cabo lo más pronto posible (10). Si existen complicaciones abdominales, es necesaria la colecistectomía abierta. Si no se contara con los recursos para operar en el momento o el paciente se encuentra muy inestable para la intervención, se debe realizar una colecistostomía percutánea guiada por radiólogo intervencionista (2). El tubo de la colecistostomía se mantendrá colocado hasta que el paciente se encuentre más estable para la cirugía o puede ser suspendido en 4 a 6 semanas cuando se compruebe por estudios de imagen que el conducto cístico se encuentra permeable (13). Si se decide esperar varias semanas, es necesario hacer la colecistectomía luego, ya que la tasa de recurrencia es alta (3), además de que aumenta el riesgo de presentar complicaciones como absceso postoperatorio y fugas del conducto cístico (10). En todos los casos catalogados como complicados, también es necesaria la antibioticoterapia tanto previamente como durante la cirugía, mientras que aquellos pacientes que presenten signos de sepsis o que no tuvieron un control inicial adecuado deben completar un ciclo de antibióticos de manera postoperatoria por al menos 4 a 7 días (10).

### **b) Colecistitis aguda acalculosa**

Esta patología, al presentarse en politraumas o pacientes gravemente enfermos que tienen estancias hospitalarias largas, es de esperar que sufran inflamación sistémica severa, que puede desencadenar procesos

patológicos en diversas zonas, por lo que una complicación de ello es la estasis biliar y hasta cuadros isquémicos en la vesícula biliar, lo cual lleva a colecistitis sin presencia de litos (13). Tanto la sintomatología como el proceso diagnóstico son similares a los que se presentan en la colecistitis calculosa, con la diferencia de que en la acalculosa, el hallazgo ultrasonográfico principal es el engrosamiento de la pared vesicular y no la presencia de litos (4).

Como es conocido, las personas que presentan la patología usualmente son pacientes crónicos, con morbimortalidad más alta y, por ende, de difícil manejo. En estos casos, también se valora el abordaje laparoscópico versus abierto según la estabilidad y complicaciones asociadas, tal y como se realiza en los casos de colecistitis aguda calculosa. Si el paciente cuenta con un riesgo preoperatorio bajo o aceptable, se puede llevar a cabo la cirugía lo más pronto posible (10).

Por otra parte, se prefiere hacer uso de un tubo de colecistostomía para el drenaje de la vesícula en pacientes críticamente enfermos y/o con un riesgo preoperatorio muy alto, ya que su inestabilidad hemodinámica no permite llevar a cabo la cirugía como primera opción (4,10). Aunado a lo anterior, como la fisiopatología no es obstructiva debido a litos, muchas veces después del abordaje percutáneo y con la mejora de las enfermedades de base de la persona, no es necesaria la intervención quirúrgica posterior, ya que el cuadro se resuelve (11); sin embargo, no están exentos de complicaciones como sangrado o infecciones (10).

## **Colecistitis crónica**

La base de esta patología es la inflamación crónica que resulta en un engrosamiento de la pared vesicular, acompañado de fibrosis e incluso cambios metaplásicos. Debido a que su fisiopatología todavía no es del todo clara, los signos y síntomas también varían y puede presentarse tanto con sintomatología de cólico biliar como con un cuadro similar al de colecistitis aguda, aunque es importante destacar que muchas veces el diagnóstico se da hasta que se examina histológicamente la vesícula biliar luego de una colecistectomía, ya que se encuentra como hallazgo dicha fibrosis (2).

Una de las variantes benignas de esta patología es la colecistitis xantogranulomatosa (CXG), en la que la fibrosis es extensa, pero la presentación de la misma puede ser aguda con dolor abdominal derecho y náuseas, o indolente con astenia y adinamia como sintomatología principal. En el 30% de los pacientes se presenta alguna complicación, ya sea fístulas a otras partes del sistema gastrointestinal como el estómago y duodeno, abscesos hepáticos o perforación vesicular (18).

Por otra parte, aproximadamente el 5% de los pacientes con colecistitis crónica presenta cambios premalignos (2) e incluso, en muchos casos de CXG es muy difícil la diferenciación de esta con un carcinoma vesicular, por lo que el tratamiento es la colecistectomía electiva (18). Si el paciente se encuentra estable, se procede a realizar un abordaje laparoscópico, pero si presenta complicaciones, se prefiere la colecistectomía abierta (18). En los últimos años se han hecho estudios sobre posibles abordajes en personas de alto riesgo que no sean candidatas a cirugía y se han encontrado resultados prometedores con la crioblación de la vesícula biliar a través de un tubo de colecistostomía; sin embargo, es necesaria una mayor investigación para aprobar estos procedimientos (19).

## **Coledocolitiasis**

Como se abordó con anterioridad, esta patología normalmente es consecuencia de una coledocolitiasis previa. La obstrucción biliar aguda provocada por la coledocolitiasis es considerada una emergencia, ya que pone en peligro la vida del individuo y por esta razón es que, en la mayoría de los casos, la descompresión de la vía biliar posterior a la estabilización del paciente es el tratamiento definitivo, pues si no se trata la patología aun en casos asintomáticos, existe la posibilidad de desarrollar complicaciones como pancreatitis aguda o colangitis (20). No obstante, dicho tratamiento va a depender del grado de sospecha clínica de coledocolitiasis

que tenga el paciente. Por ello, es necesario hacer una clasificación de riesgo para que el tratamiento sea dirigido según el caso (2).

Los pacientes catalogados con un “alto riesgo” de presentar colédocolitis, como aquellos con litos en el conducto biliar común, pruebas hepáticas alteradas con bilirrubina sérica total superior a 4 mg/dL o clínica de colangitis (12), deben someterse a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) tanto diagnóstica como de tratamiento antes de realizar la colecistectomía, para llevar a cabo la esfinterectomía y la extracción del lito primero, con el fin de evitar mayores complicaciones (20).

Aquellos clasificados en “riesgo intermedio” como los que presentan otras pruebas de función hepática alteradas y/o bilirrubina sérica total entre 1,8 y 4 mg/dL, un conducto biliar común dilatado de más de 6mm con vesícula biliar presente, una edad mayor a 55 años o clínica de litiasis pancreática (2), deben ser sometidos a otras pruebas para confirmar el diagnóstico como un ultrasonido endoscópico o una colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). Si alguno de estos procedimientos sale positivo, se procede a realizar una CPRE (13,14).

En el caso de los pacientes con “bajo riesgo” de presentar coledocolitis, como aquellos que no tienen ninguno de los factores mencionados con anterioridad, pero presentan sintomatología de coledocolitis, se procede a realizar una colecistectomía laparoscópica o abierta según el caso, sin que se necesite estudiar el árbol biliar con mayor detalle (2).

Finalmente, en algunos casos en los que los litos necesiten ser fragmentados por su gran tamaño, sobre todo aquellos que midan más de 10 mm, se pueden realizar varias sesiones de litotricia, pero si no se logra la extracción completa con esto o si coexiste una colangitis aguda severa, se procede a colocar un stent en el árbol biliar para un adecuado drenaje de la vía (20).

## CONCLUSIONES

La vesícula biliar es un órgano cuya función es almacenar y secretar la bilis producida por el hígado. Su patología es muy diversa, ya que los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar cuadros que requieran de hospitalización. La presentación clínica más común es la coledocolitis asintomática, la cual se presenta con mayor frecuencia entre pacientes de sexo femenino. Asimismo, se considera el ultrasonido abdominal el mejor método diagnóstico para la mayoría de las patologías descritas en esta revisión; sin embargo, el uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) resulta útil en algunas patologías. Aunado a todo lo anterior, además, la colecistectomía suele ser el mejor tratamiento curativo y definitivo para el paciente, ya que el objetivo (sea cual sea la situación que se esté presentando) es darle un manejo personalizado hasta poder llegar a realizarle dicho procedimiento quirúrgico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mehlhorn H. Biliary Disease. *Encycl Parasitol*. 2016;326-326.
2. Leikin JB. Gallbladder disorders: A comprehensive review. *Disease-a-Month*. 2021;1-37.
3. Sandoval Montero, J., & Díaz Mena, F. (2021). Manejo endoscópico de fugas biliares postquirúrgicas. *Revista Médica Sinergia*, 6(12): e741. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v6i12.741>
4. Bang JY, Sherman S. Cholelithiasis and cholecystitis. *Handb Liver Dis*. 2018:470-8.
5. Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The treatment of gallstone disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(9):148-58.

6. Montenegro KA. Principales patologías asociadas a la vía biliar y páncreas y la aplicación de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el diagnóstico y tratamiento de algunas de ellas. *Med Leg Costa Rica*. 2016;33(1):282-90.
7. Ramesh Babu CS, Sharma M. Biliary tract anatomy and its relationship with venous drainage. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2014 [consultado 01/04/2021];4(SUPPL1):S18-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2013.05.002>
8. Garg S, Kumar H, Sahni D, Yadav TD, Aggarwal A, Gupta T. Rare anatomic variations of the right hepatic biliary system. *Surg Radiol Anat* [Internet]. 2019 [consultado 31/03/2021];41(9):1087-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00276-019-02260-5>
9. Dynamed. Gallstones [Internet]. Gallstones. 2018 [consultado 31/03/2021]. p. 1-62. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN-T114033>
10. Gallaher JR, Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. Vol. 327, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2022. p. 965-75.
11. Yokoe, M., Hata, J., Takada, T., Strasberg, S. M., Asbun, H. J., Wakabayashi, G., Kozaka, K., Endo, I., Deziel, D. J., Miura, F., Okamoto, K., Hwang, T. L., Huang, W. S. W., Ker, C. G., Chen, M. F., Han, H. S., Yoon, Y. S., Choi, I. S., Yoon, D. S., ... Yamamoto, M. (2018). Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, 25(1), 41-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jhbp.515>
12. Fargo M V., Grogan SP, Saguil A. Evaluation of jaundice in adults. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):1648.
13. Chung AYA, Duke MC. Acute Biliary Disease. *Surg Clin North Am*. 2018;98(5):877-94.
14. Karagyozov P, Boeva I, Tishkov I. Role of digital single-operator cholangioscopy in the diagnosis and treatment of biliary disorders. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;11(1):31-40.
15. Pisano, M., Allievi, N., Gurusamy, K., Borzellino, G., Cimbanassi, S., Boerna, D., Coccolini, F., Tufo, A., di Martino, M., Leung, J., Sartelli, M., Ceresoli, M., Maier, R. v., Poiasina, E., de Angelis, N., Magnone, S., Fugazzola, P., Paolillo, C., Coimbra, R., ... Ansaloni, L. (2020). 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. In *World Journal of Emergency Surgery* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00336-x>
16. Feng X, Dong J. Surgical management for bile duct injury. *Biosci Trends*. 2017;11(4):399-405.
17. Bali MA, Pezzullo M, Pace E, Morone M. Benign biliary diseases. *Eur J Radiol*. 2017;93(May):217-28.
18. Frountzas M, Schizas D, Liatsou E, Economopoulos KP, Nikolaou C, Apostolou KG, et al. Presentation and surgical management of xanthogranulomatous cholecystitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2021;20:117-27.
19. McGregor H, Woodhead G, Patel M, Khan A, Hannallah J, Ruiz D, et al. Gallbladder Cryoablation for Chronic Cholecystitis in High-Risk Surgical Patients: 1-Year Clinical Experience with Imaging Follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(5):801-7.

20. Fairchild AH, Hohenwarter EJ, Gipson MG, Al-Refaie WB, Braun AR, Cash BD, et al. ACR Appropriateness Criteria ® Radiologic Management of Biliary Obstruction. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(5):S196-213.

## Inducción de secuencia rápida: Revisión bibliográfica.

### Rapid Sequence Induction: Literature review.

Pedro Ignacio Quiros Portuguez <sup>1</sup>, Irina Calderón Vega <sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Médico general, Caja costarricense de seguro social, Cartago Costa Rica.

<sup>2</sup> Médico general Trabajador independiente, San José Costa Rica.

Contactos: pedroq2622@hotmail.com icvga@hotmail.com

## RESUMEN

La inducción de secuencia rápida es una técnica que se realiza durante la inducción anestésica en un contexto de urgencia, ya que el control de la vía aérea es fundamental y su principal objetivo es disminuir los riesgos que se asocian con la broncoaspiración, ya que la aspiración gástrica se considera el mayor riesgo durante esta técnica, por ende, es necesario evaluar este riesgo de broncoaspiración que presenta el paciente por ser un procedimiento de alto riesgo, se debe asegurar con rapidez y seguridad la vía respiratoria con el tubo endotraqueal; esto porque la instrumentalización de la vía aérea tiene un efecto en el sistema autónomo que genera diversas respuestas fisiológicas tanto simpáticas como parasimpáticas que afectan la estabilidad de los pacientes. Se debe realizar una preparación y planificación cuidadosa, un adecuado uso de fármacos anestésicos y una correcta relajación muscular, hay que valorar que la elección de los fármacos depende de la estabilidad hemodinámica del paciente y las diversas enfermedades de base que presente. En un paciente crítico, el manejo de vía aérea es fundamental, la correcta realización de la técnica depende de las características del paciente, los equipos y la destreza del individuo que lo realiza.

**Palabras Clave:** anestesia, inducción, anestésicos, broncoaspiración e intubación.

## ABSTRACT

Rapid sequence induction is a technique performed during anesthetic induction in an emergency setting since airway control is essential, and its main objective is to reduce the risks associated with bronchoaspiration, since aspiration gastric is considered the greatest risk during this technique, therefore, it is necessary to evaluate this risk of bronchoaspiration presented by the patient because it is a high-risk procedure, the airway must be quickly and safely secured with the endotracheal tube, because the Instrumentation of the airway has an effect on the autonomic system that generates various physiological responses, both sympathetic and parasympathetic, that affect the stability of patients. Careful preparation and planning must be carried out, as well as an adequate use of anesthetic drugs and correct muscle relaxation, it must be appreciated that the choice of drugs depends on the hemodynamic stability of the patient and the various underlying diseases that they present. In a critical patient, airway management is essential, the correct performance of the technique depends on the characteristics of the patient, the equipment, and the skill of the individual who performs it.

**Keywords:** anesthesia, induction, anesthetics, aspiration and intubation.

### Cómo citar:

Quiros Portuguez, P. I., & Calderon Vega, I. . Inducción de secuencia rápida: Revisión bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 17-26. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.377>

**Recibido:** 11/oct/2021

**Aceptado:** 02/Mar/2022

**Publicado:** 17/Jun/2022



Los autores declaran no tener conflicto de interés ni recibieron ninguna fuente de financiamiento.

## **INTRODUCCIÓN**

En anestesia, existe una técnica que se usa para asegurar la vía respiratoria de un paciente en situaciones donde se requiere su control de urgencia, esto se denomina inducción de anestesia en secuencia rápida. También se ha llamado inducción e intubación de secuencia rápida, se considera el método estándar en individuos con función circulatoria preservada. Su aplicación puede realizarse tanto en emergencias como en situaciones selectivas, suele utilizarse para disminuir el riesgo de broncoaspiración de contenido gástrico, este siendo su objetivo principal, saltándose la ventilación intermedia que se realiza en una inducción clásica, aumentando la probabilidad de éxito de intubación (1,2,3,4). El primer intento siempre debe ser el mejor (5).

Entre más intentos de intubación se realicen aumenta el riesgo de eventos adversos, se considera que al menos tres intentos de intubación son seguros y a partir de estos se denomina vía aérea difícil. Aunque en diversos estudios se ha demostrado que a partir de dos intentos hay mayor cantidad de eventos no deseados como hipoxia, intubación esofágica, aspiración contenido gástrico, bradicardia y parada cardíaca (5).

Se describe como una serie de procesos que van desde la administración simultánea de un sedante potente y un agente bloqueador neuromuscular para generar sedación y parálisis motora para poder realizar de forma adecuada la intubación endotraqueal (3).

Generalmente consiste en colocar una sonda nasogástrica antes de inducción para la descompresión gástrica, preoxigenar en posición elevada de cabeza, administración rápida de un hipnótico, luego succinilcolina, evitar la ventilación intermedia e implementar la presión del cartílago cricoides, pero esta última es controversial y muchos optan por dejarla de usar ya que el beneficio es bastante cuestionable (2,6).

Materiales y métodos: Dicha revisión bibliográfica se realizó mediante la obtención de estudios y artículos seleccionados de diferentes plataformas de datos como: EBSCO, Scielo, Cochrane Library y Medline, los artículos son basados en hechos médicos científicos, las bibliografías utilizadas tienen un período de publicación entre 2018-2021, en los respectivos motores de búsqueda se utilizan términos como "inducción de secuencia rápida, anestesia contexto de urgencia, fármacos de inducción". Se implementó literatura en inglés y español, y se excluyeron publicaciones antiguas anteriores al año 2017.

## **Indicaciones de secuencia rápida de inducción**

Antes de realizar esta técnica hay que determinar si es necesaria, ya que es un procedimiento de alto riesgo, comparado con la inducción convencional. Los riesgos incluyen un aumento de la presión intracraneal o intraocular, inestabilidad cardiovascular, trauma vía aérea, y mayor presencia de conciencia e intubación fallida. La decisión de realizarse se debe basar en el riesgo de broncoaspiración gástrica, que es difícil de determinar. Se debe reducir el riesgo que se encuentra asociado con la intubación de emergencias, esto se lleva a cabo evitando la anestesia general si no es totalmente esencial (1,7).

Se enlistan las siguientes indicaciones: Glasgow  $\leq 8$ , hematoma en cuello de carácter sofocante, obstrucción de la vía aérea, trauma vía aérea, trauma maxilofacial, individuo agitado que requiera administración de sedación, trauma de tórax asociado a hipotensión, hipoxia posterior a la reanimación, paro cardíaco, edema de la vía aérea ya sea por contexto de anafilaxia o quemadura de vía aérea, shock cervical, shock severo, insuficiencia respiratoria y elevación PaCO<sub>2</sub> >40mmHg con disminución del pH (1).

## **Contraindicaciones**

Falta de entrenamiento en la técnica práctica, pero se considera relativa porque puede ser realizada por médicos que posean el conocimiento a nivel teórico, se debe anticipar una vía aérea difícil, priorizando

aquellos escenarios donde la oxigenación de rescate es difícil o no se pueda realizar de ninguna forma, cuando no se tolera la apnea y se debe realizar una intubación con cierto nivel de conciencia, usando solo anestesia tópica y una sedación ligera (4).

## **Factores para determinar una vía aérea de alto y moderado riesgo**

Riesgo elevado de broncoaspiración, se determina por presencia de distensión gástrica, íleo, obstrucción intestinal, contenido sólido o volumen mayor a  $>1.5$  ml/kg y pacientes politraumatizados. Antes de realizar una inducción de secuencia rápida se recomienda colocar una sonda gástrica para aspirar y mantener una aspiración constante, si ya está colocada se realiza lo descrito anteriormente. Si es imposible la colocación de la sonda se debe valorar la intubación en ventilación espontánea o realizar la secuencia de inducción rápida según la probabilidad de éxito que se estime (2,8). La utilización de una sonda nasogástrica se debe individualizar, según la condición del paciente y el contexto de la situación (2).

Si presenta un riesgo moderado de broncoaspiración, se realiza intubación por medio de secuencia rápida usando la maniobra de Sellick (8).

## **Respuesta fisiológica a la instrumentalización de la vía aérea**

Cuando se realiza instrumentación de la vía aérea, tanto la laringoscopia como la intubación endotraqueal afectan los reflejos protectores de la vía aérea, generando hipertensión arterial, taquicardia sobre todo cuando se usa anestesia general muy ligera, estos cambios hemodinámicos suelen atenuarse con la administración de ciertos fármacos como lidocaína, opioides o bloqueadores beta o con planos un poco más profundos de anestesia mediante la inhalación unos minutos previos al procedimiento (9).

Ocurre estimulación de toda la red simpática y parasimpática que se ubica en faringe y tráquea, ya que la estimulación simpática aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y un aumento de la presión intracraneal, y la estimulación parasimpática puede inducir un broncoespasmo, a esto se le agrega el riesgo del reflejo nauseoso y la tos por estimulación directa de las estructuras (10).

## **Serie de inducción de secuencia rápida**

La inducción de secuencia rápida genera una pérdida de los reflejos que protegen la vía aérea superior y esto se asocia a broncoaspiración, este riesgo incrementa en situaciones de emergencia porque existe un incumplimiento del ayuno preoperatorio y retraso del vaciamiento gástrico. En esta situación de emergencia es donde se elige una secuencia de inducción rápida para minimizar el riesgo, se utiliza un hipnótico de acción corta, relajante muscular y la maniobra de Sellick, esta última lo que genera es compresión del esófago entre el cricoides y la quinta vértebra cervical, esta se usa desde hace más de 45 años, suele recomendarse, pero es muy poco documentada su eficacia (7,11,12). Existe otra técnica que se denomina BURP, este método desplaza el cartílago tiroideo hacia atrás, esto resulta que la laringe se presione en contra de cuerpos cervicales 2 cm hacia posición cefálica y cuando se presente resistencia se desplaza 0.5-2cm a la derecha, esta maniobra genera una mayor visualización de las cuerdas vocales y no se asocia a disfagia, disfonía, cervicalgia, o odinofagia en el postoperatorio (7,11).

A esta técnica se le puede modificar o realizar omisión de los elementos de la inducción basando en condiciones propias del paciente como alergia a medicamentos, o los efectos como hipertermia maligna o hiperpotasemia que es generada por la utilización de relajante muscular como rocuronio en dosis altas, se contraindica la presión cricoidea cuando existe lesión laríngea, o cuando existe fracturas inestables a nivel de las vértebras cervicales, ya que puede exacerbar el daño (7).

Para la secuencia de inducción rápida se establecen los pasos y el tiempo adecuados en que deberían realizarse:

1. Preparación → 10 minutos preintubación (4)
2. Preasignación → 5 minutos preintubación (4)
3. Pretratamiento → 3 minutos preintubación (4)
4. Parálisis con inducción (4)
5. Posición y protección contra la broncoaspiración → 30 segundos después de la inducción (4)
6. Intubación endotraqueal: 45 segundos posterior a la inducción (4)
7. Postintubación → 60 segundos después de la inducción (4)

## **Preparación**

Permite la memorización y disminuye la posibilidad de que se pasen por alto aquellos recursos que pueden resguardar la vida del paciente, se debe tener en cuenta que no todos los pasos o equipos que se suelen sugerir son apropiados para todos los pacientes (1). Se designan las funciones de cada miembro del equipo, se organizan los materiales de trabajo, se evalúa la vía respiratoria del paciente para determinar si es una vía aérea difícil y siempre pensar en un plan de intubación alternativo (4).

Acá se hace énfasis en succión, se realiza por la persona que ejecutará la laringoscopia, se brinda oxigenación a alto flujo con mascarilla con cualquier dispositivo que esté disponible, se preparan los fármacos, se incluyen aquellos que se usan como pretratamiento, inducción, bloqueadores musculares y se tienen a mano los que se utilizan en caso de emergencia como los antiarrítmicos y vasopresores, por último se evalúa si el paciente presenta características de una vía aérea difícil (1,4). Esto se evalúa de la siguiente manera:

Se observa el cuello, boca y vía aérea interna del paciente. Se aplica la conocida regla de 3-3-2, se analiza la apertura oral colocando tres dedos entre los incisivos superiores e inferiores, tres dedos entre el mentón y la parte superior del cuello y dos dedos entre el cartílago tiroideos y el suelo mandibular, esto es indicativo de proporciones adecuadas para realizar intubación (4,7,13).

Se deben evaluar las estructuras internas de la faringe por medio de la escala de Mallampati, la cual se divide en grados: (4,7)

- I. Se visualiza paladar blando, úvula y pilares
- II. Se visualiza paladar blando y úvula
- III. Se visualiza paladar blando y la base de la úvula
- IV. No se puede observar paladar blando

Los grados III y IV indican una vía aérea difícil (4). Otros puntos que hay que tomar en cuenta son la presencia de obstrucción de la vía aérea y la movilidad del cuello, porque puede existir limitación de la flexión y extensión (4,13).

## Preoxigenación

Se realiza una oxigenación apneica que es la administración de oxígeno al 100% a la orofaringe o nasofaringe, con el objetivo de proporcionar flujo masivo a los alveolos pulmonares durante la apnea. Esto mejora la saturación de oxígeno, porque el alto flujo de oxígeno desplaza el nitrógeno que se encuentra en los alveolos, sustituyéndolo; esto genera que la capacidad funcional de los pulmones aumente la reserva de oxígeno, por ende, los pacientes toleran más la apnea sin presentar clínica de desaturación, aumentando la seguridad y evitando ventilaciones asistidas, posterior a la parálisis ya que incrementa el tiempo de desaturación, disminuyendo la probabilidad de desarrollar hipoxia, esto se considera una práctica estándar (1,4,14). La única forma de extender el tiempo de apnea es realizar una preoxigenación adecuada (6).

Esta se logra con la administración de oxígeno de alto flujo por 3-5 minutos, se usa una mascarilla de no reinhalación, otra forma de conseguir esto es realizar ocho respiraciones máximas durante un minuto, ya sean espontáneas o asistidas. Lo que se desea conseguir es una meta de una saturación mayor a 93% (4).

Existen factores que provocan mal sellado para la utilización de la máscara durante preoxigenación como la obstrucción supraglótica que se produce en la obesidad, edad >55 años, la presencia de rigidez o resistencia durante la ventilación, esto impide una correcta saturación de oxígeno (4,14).

Se ha determinado que la elevación de la parte superior del cuerpo genera una ventaja durante la preoxigenación, porque facilita la respiración espontánea y dificulta la regurgitación pasiva. Por ende, se debe realizar cuando sea posible en cada inducción. En la actualidad, la elevación de la cabeza se estableció de uso clínico rutinario, pero la evidencia científica es bastante limitada (2).

En situaciones electivas existe una tolerancia a la apnea durante la secuencia de inducción rápida que es aproximadamente de tres minutos, en el individuo que se encuentra crítico no ocurre así, ya que existe sinergismo de su condición clínica debido a los trastornos pulmonares, alteración V/Q, anemia, bajo gasto cardíaco, obesidad, dolor, estado mental alterado, en ellos el riesgo de hipoxia y colapso es mayor, saturaciones periféricas <70% se asocian a lesión cerebral hipóxica, arritmias, parada cardíaca y muerte (14).

Se debe considerar las personas con elevación del diafragma ya sea por embarazo, obesidad o por un aumento de presión intrabdominal porque poseen una capacidad residual menor, haciendo que la preoxigenación sea menos efectiva (4).

## Tratamiento

Con respecto a la farmacoterapia, está representada por diversos pasos como: la preinducción, inducción (sedación) y parálisis (3).

### Preinducción

Se administran medicamentos antes de realizar inducción y relajación, el objetivo de estos es mitigar los efectos adversos que genera la intubación (4,12).

Con respecto a la preinducción, lo que se busca es reducir la respuesta presora; esto quiere decir que se busca controlar la liberación de catecolaminas que desencadenan hipertensión y taquicardia, generado por la manipulación de la vía aérea, o también para prevenir un evento adverso de un medicamento previamente administrado durante la secuencia (3,12).

La utilización de opioides suele considerarse antes de la inducción debido a que ayuda a reducir la dosis de los fármacos hipnóticos circulatorios; y disminuye la estimulación hemodinámica durante la técnica de intubación (2).

Los opioides presentan propiedades sedantes y analgésicas, útil adyuvante en la intubación endotraqueal de pacientes que presentan dolor intenso. El que más se utiliza es fentanilo, se dosifica para inducción de 1-3mcg/kg, el tiempo de inicio del efecto es de 2-3 minutos con una duración de 30 a 60 minutos. Como efecto adverso puede generar tórax leñoso; rigidez de la pared torácica; cuando se administran grandes bolos pero resuelve con miorrelajantes. Puede causar bradicardia e hipotensión leve. Suele atenuar la respuesta simpática que genera la técnica de intubación con laringoscopia (10,12).

Generalmente se recomienda el uso de fentanilo en personas normotensas o hipertensas, ya que disminuye el impacto en la respuesta simpática que causa esta técnica, no se debe de usar en pacientes con hipotensión. Las prácticas actuales no recomiendan la utilización de lidocaína y los agentes no despolarizantes en dosis bajas porque no existe evidencia que lo respalde en la actualidad (10).

## Inducción y parálisis

La inducción y la utilización de fármacos paralizantes facilita el proceso de la intubación (3). Hay que considerar que la elección de los medicamentos hay que adaptarlos al escenario clínico, contexto agudo y compromiso cardiovascular. Este enfoque permite minimizar la cantidad que se requiere de un agente de inducción comparado con una técnica convencional con el objetivo de evitar los efectos hipotensores y complicar la situación clínica del paciente (1).

La sedación se indica en todos los casos menos en pacientes con un Glasgow de tres o menos o si el paciente está en paro cardiorrespiratorio. Los que más se implementan son las benzodiazepinas (midazolam), pero existen otros como el tiopental, etomidato, propofol y ketamina (4,13).

### Preparación de medicamentos

Clásicamente se utilizan cuatro fármacos para inducir anestesia: propofol, ketamina, etomidato y midazolam (7).

**Propofol:** dosificación de 1-3mg/kg en pacientes hemodinámicamente estables. En aquellos hipovolémicos o de edad avanzada se administra 0,5-1 mg/kg, esto suele ser suficiente, el tiempo de acción en estos pacientes aumenta porque existe un bajo gasto cardíaco. El inicio de acción es rápido y de corta duración, precaución en la presencia de hipotensión ya que disminuye la PAM del paciente, y esto disminuye la capacidad de mantener el flujo cerebral. Suprime los reflejos laríngeos, lo que mejora las condiciones de intubación comparándolo con otros agentes inductores. No posee efecto analgésico, se deben administrar fármacos adicionales para dolor y comodidad (1,4,6,7,10,13).

**Ketamina:** dosificación de 1-2mg/kg, causa elevación de la frecuencia cardíaca y cambios en la presión arterial, esto es variable, pero si el uso es moderado, las secreciones aumentan lo que incrementa la probabilidad de broncoaspiración, se debe anticipar succión o premedicar con un medicamento para evitar la sialorrea como la atropina o glicopirrolato (1,7,10).

**Etomidato:** dosificación de 0,5mg/kg, presenta efectos hemodinámicos bastante limitados, uso limitado por la supresión suprarrenal y la disponibilidad en diversos países. Tiene la propiedad de disminuir el flujo sanguíneo cerebral y la demanda metabólica del cerebro conservando la presión de la perfusión cerebral al mismo tiempo, una desventaja es que no posee propiedades analgésicas, por ende, la neuro excitación es algo de tener en cuenta si no se mitiga adecuadamente (1,7,10).

**Midazolam:** dosificación de 0,1-0,2 mg/kg, el tiempo de acción es muy prolongado, es adecuado en pacientes obnubilados que requieren amnesia más que anestesia como tal. Presenta un inicio y disminución de acción

rápido de forma inicial, con una vida media de una hora, pero su acumulación en el cuerpo genera un despertar tardío. Como beneficios adicionales presenta propiedades ansiolíticas y anticonvulsivas (1,7,10).

## **Agentes bloqueadores neuromusculares y agentes de reversión**

Los bloqueadores neuromusculares se dividen según su mecanismo de acción en agentes despolarizantes y no despolarizantes. Los despolarizantes como la succinilcolina imitan a la acetilcolina en el receptor nicotínico de la placa motora, generando despolarización sostenida que no permite la contracción y los agentes no despolarizantes como el vecuronio o rocuronio donde su función es actuar como inhibición competitiva (4,7).

Succinilcolina es el fármaco paralizante más utilizado en esta técnica por su rápido efecto y la corta duración que posee, esto cobra importancia cuando requiere evaluación neurológica temprana. La dosis de inducción es de 1,5mg/kg, su inicio se logra en 45 segundos y la duración del efecto 6-10 minutos. Genera fasciculaciones, parálisis y condiciones para una correcta intubación (4). A pesar de sus efectos adversos y las contraindicaciones, una de las más frecuentes es la hiperpotasemia. Un efecto adverso que en ocasiones no es conocido es la bradicardia que induce, sobre todo con la aplicación de una segunda dosis o cuando se administra a población pediátrica (3,4,7,13). Es el único agente despolarizante que se encuentra en el mercado (15).

Rocuronio: a dosis altas con un intervalo de 0,9-1.6mg/kg alcanza una relajación profunda en 45-60 segundos. Presenta una desventaja que es la faltante de fasciculaciones, por ende, se deben implementar otros métodos para identificar una parálisis laríngea adecuada, su efecto prolongado de acción debe tenerse presente si es una vía aérea difícil y si no hay agente para su reversión disponible. Un beneficio es que tiene un agente de reversión específico denominado Sugammadex que se une al rocuronio, lo que hace que no se encuentre disponible para unirse a la unión neuromuscular revirtiendo el efecto. Esto es útil cuando queremos una reversión electiva posterior a la extubación o para restaurar la función neuromuscular en una vía aérea difícil. Su dosis es de 16mg/kg para conseguir una reversión rápida y eficaz (1,4,7).

Los medicamentos siempre se eligen de acuerdo con las características clínicas del paciente, si existe hipotensión se elige propofol, que suele ser el más utilizado. Cuando el paciente hace alusión a alguna complicación, se usa más el etomidato o la ketamina. Con respecto a los opioides, no formaban parte de la lista de fármacos pero su uso se ha ido incrementando durante los años, se suelen usar los de acción rápida como alfentanil, remifentanil o fentanilo (15).

## **Posición y protección**

Es fundamental el posicionamiento de cabeza y cuello, se debe alinear en los tres ejes (oral, faríngeo y laríngeo) usando la maniobra de olfateo, acá se hiperextiende la cabeza con respecto a cuello y se flexiona con respecto al tronco. El objetivo es optimizar la visión directa de la laringe. En el contexto de trauma espinal no se puede realizar (1,4,6,8).

Se sugiere la maniobra de Sellick como medida de protección de vía aérea, con tal de prevenir broncoaspiración durante la intubación, acá se comprime el cartílago cricoides anteroposterior con los dedos índice y pulgar. Esto genera oclusión esofágica, la evidencia indica que sí existe dificultad a la hora de realizar la intubación o existe alteración a nivel de la laringoscopia no se debe implementar esta práctica. En la actualidad, muchos profesionales abandonaron la práctica por falta de evidencia que justifique los beneficios para implementarla (1,4,5).

La literatura describe que la sociedad de Vía Aérea Difícil sí recomienda el uso rutinario de la presión cricotiroidea de forma rutinaria, pero las asociaciones escandinavas o alemanas no lo recomiendan y hacen la indicación que solo debería usarse en aquellos casos de alto riesgo (6).

Es muy cuestionada actualmente, la razón es que diversos estudios indican que no ocluye el esófago, sino que lo desplaza, lo que complica la visión a la hora de realizar la intubación, dificultándola, mientras que otros estudios hacen referencia que se aplica fuerza inconsistente e incorrecta debido a que el personal no es capacitado de forma correcta (15).

## **Intubación**

Cuando se coloca el tubo endotraqueal, el manguito se infla de forma inmediata y se debe confirmar la posición correcta, por medio de la capnografía con curva que es el estándar de oro para confirmar correcta colocación y en segundo lugar verificar el paso del tubo endotraqueal por la glotis (1,2,4,13).

## **Postintubación**

Posterior al procedimiento, se comprueba la correcta colocación del tubo endotraqueal. Aquí es donde se maneja la enfermedad base y se da su respectivo tratamiento, se brinda una correcta sedación, analgesia y relajación muscular, se deben ajustar los parámetros de ventilación mecánica y monitorizar los signos vitales con regularidad sin perderlos de vista. Por último, se debe realizar una radiografía de tórax para descartar complicaciones (4,13).

## **CONCLUSIÓN**

Cuando un paciente presenta una falla respiratoria se debe realizar una valoración muy rápida y específica, porque permite identificar el tipo de vía aérea que se va a manipular y tener en cuenta las características propias del paciente, es necesario poseer destreza y control del tiempo sobre todo si se identifica una vía aérea difícil. Conocer las características del paciente es necesario ya que se necesita evaluar su condición clínica para brindar farmacoterapia y realizar de forma eficaz la inducción de secuencia rápida.

Los medicamentos ayudan a tolerar la técnica de intubación y controlar la respuesta fisiológica que causa la intubación orotraqueal. Se debe usar el que mejor conozca la persona que realizara la inducción, siendo la recomendación más importante. Aparte, la dosificación de cada uno a lo que hay que realizar énfasis en shock, dosis muy pequeñas de hipnóticos son suficientes, porque con facilidad pueden generar colapso circulatorio o para cardíaco. Siempre los fármacos de reanimación deben estar disponibles.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Wythe S, Wittenber M, Gilbert-Kawa E.: Rapid sequence induction: an old concept with new paradigms. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019; 80 (4):C58-C61.
2. Hinkelbein J, Kranke P. Rapid Sequence Induction. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018;53:631-634.
3. Groth CM, Acquisto NM, Khadem T. Current practices and safety of medication use during rapid sequence intubation. *Journal of Critical Care*. 2018;45: 65-70.
4. Ferlini MA. Secuencia de intubación rápida en el Servicio de Emergencias: una revisión bibliográfica. *Revista Ciencias de la Salud*. 2020; III(V).
5. Díaz-Guio Y, Salazar DF, Navarrete FM, Cimadevilla-Calvod B, Díaz-Guio DA. Vía aérea difícil en el paciente crítico, mucho más que habilidades técnicas. *Acta Colombiana Cuidado Intensivo*. 2018;18(3):190-198. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2018.04.003>

6. Sastre JA, López T, Gómez-Ríos MA, Garzón JC, Mariscal ML, Martínez-Hurtado E, et al. Práctica actual de la inducción de secuencia rápida en adultos: una encuesta nacional entre anesthesiólogos en España. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2020;381-90. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.007>
7. López EIZ, Nieto ORP, Martínez MAD, Díaz JSS, Orozco RS, Gutiérrez MAG, et al. Secuencia inducción rápida en paciente crítico. *Acta Colombiana Cuidado Intensivo*. 2019;23-32
8. López AM, Belda I, Bermejo S, Parra L, Áñez C, Borràs R, et al. Recomendaciones para la evaluación y manejo de la vía aérea difícil prevista y no prevista de la Societat Catalana d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor, basadas en la adaptación de guías de práctica clínica y consenso de expertos. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2020;67(6): 325-42. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2019.11.011>
9. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 6a ed. McGraw-Hill Education; 2018.
10. Kramer N, Lebowitz D, Walsh M, Ganti L. Rapid Sequence Intubation in Traumatic Braininjured Adults. *Cureus*. 2018;10(4):1-7. DOI 10.7759/cureus.2530
11. Birenbaum A, Hajage D, Roche S, Ntoub A, Eurin M, Cuvillon P, et al. Effect of Cricoid Pressure Compared With a Sham Procedure in the Rapid Sequence Induction
12. Jiménez AC, Durán SG, Alvarado GV. Secuencia de intubación rápida: una revisión de la literatura. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(11).
13. Avery P, Morton S, Raitt J, Lossius HM, Lockey D. Rapid sequence induction: where did the consensus go? *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2021;29(64). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13049-021-00883-5>
14. Lodenius A, Piehl J, Ostlund A, Ullman J, Jonsson Fagerlund M. Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE) vs. facemask breathing pre-oxygenation for rapid sequence induction in adults: a prospective randomised non-blinded clinical trial. *The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland*. 2018;73: 564-571.
15. Lobo DM, Escobar IC, Díaz IM. Eficacia de tres dosis de succinilcolina en la inducción de secuencia rápida. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2019;18(1).



## El abordaje terapéutico del asma desde su base fisiopatológica. Therapeutic approach to asthma from its pathophysiologic.

Daniel Leiva Rojas<sup>1</sup>, Braulio Zuñiga Alemán<sup>2</sup>, Jorge Suárez Gordillo<sup>3</sup>, Graciela Aguilar Palacios<sup>4</sup>  
José Andrés Rojas Jara<sup>5</sup>

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

Contacto:dleiva28@hotmail.com

### RESUMEN

El asma es una enfermedad frecuente; este artículo abarca el manejo integral de esta patología que se puede presentar en todos y cada uno de los servicios de salud, desde consulta de crónicos como en emergencias, incluso puede llevar al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos. Debido a estas razones, el tema es de importante relevancia clínica, ya que a pesar del abordaje terapéutico, es de interés dar una adecuada resolución. El asma es una enfermedad crónica prevalente que se ha visto relacionada a múltiples factores causales, por lo cual se ha catalogado como poligénica, de interés social, médico y económico. En todos estos aspectos afecta de manera significativa al individuo y consecuentemente a una importante cantidad de la población mundial, que debido a sus complicaciones, provoca muertes anuales de forma directa o indirecta. Es fundamental el manejo diario por parte del personal profesional en salud en cuanto a la base fisiopatológica de cada fármaco en esta patología. A partir de la investigación bibliográfica, se expondrá de manera más actualizada para el abordaje adecuado de esta patología..

**Palabras clave:** Asma fisiopatología espirometría.

### ABSTRACT

Asthma is a frequent disease that will be covered in this article and its integral treatment. This disease can be seen in each and every one of the health services, from chronic consultations to emergencies. It can even take the patient to the intensive care unit. Due to these reasons, the subject is of important clinical relevance and despite the therapeutic approach that the clinicians have, it is of interest to provide an adequate resolution and an integral approach to the pathology. Asthma is a prevalent chronic disease that has been related to multiple causal factors, which is why it has been classified as polygenic, of social, medical and economic interest. In all these aspects, it significantly affects the individual and consequently a significant amount of the world population. This affections are due to its complications, which directly or indirectly cause annual deaths. The therapeutic approach will be exposed, as well as an explanation of its pathophysiological bases and the function of the medications used to treat this pathology.

**Keywords:** asthma, pathophysiology, spirometry.

#### Cómo citar:

Leiva Rojas, D., Zuñiga Alemán, B., Suárez Gordillo, J., Aguilar Palacios, G., & Rojas Jara, J. A. El Abordaje terapéutico del asma desde su base fisiopatológica. Revista Ciencia Y Salud, 6(3). Pág. 27-34. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.386>

**Recibido:** 28/Oct/2021

**Aceptado:** 09/May/2022

**Publicado:** 17/Jun/2022



## INTRODUCCIÓN

El asma se define como una enfermedad de la vía aérea, la cual se caracteriza por inflamación crónica, asociada a hiperreactividad traqueobronquial, con obstrucción variable y reversible del flujo de aéreo (1). Usualmente el asma se presenta en picos de edad en los cuales se debe brindar un abordaje expedito en crisis y un control crónico adecuado para evitar recaídas de la enfermedad. Los picos de edad se dan desde la edad pediátrica, donde la prevalencia es mayor en el sexo masculino y después de los 20 años se llega a igualar la prevalencia según sexo, hasta la cuarta década de vida, donde la prevalencia en el sexo femenino, Para efectos de este artículo de revisión, no se tomará en cuenta al paciente menor de doce años, debido a que el abordaje terapéutico varía respecto a la población adulta. En esta revisión, se dará una perspectiva fisiopatológica y terapéutica; y esta última con énfasis en paciente adulto mayor a dieciocho años

## Materiales y Métodos

Se trata de un artículo de revisión, en el cual se consultaron bases de datos de artículos en inglés como en español como: UpToDate, Scielo, PubMed y The New England Journal of Medicine, utilizando palabras claves como: asma, alérgenos, fisiopatología, broncoespasmo.

En la siguiente revisión se hará referencia a la epidemiología, fisiopatología y abordaje terapéutico farmacológico.

## Epidemiología

Es una de las enfermedades crónicas más comunes que globalmente afecta a trescientos millones de personas alrededor del mundo con alrededor de doscientos cincuenta mil muertes anuales (2). La prevalencia es de 10-12% en adultos y de 15% en niños; se relaciona a atopía y otras enfermedades alérgicas (3).

Al abarcar factores epidemiológicos, se debe tener en cuenta factores de riesgo, los cuales brindan una perspectiva clara de cuáles se deben atacar para disminuir exacerbaciones en el manejo preventivo. Los desencadenantes más frecuentes son los siguientes: atopía, predisposición genética, mecanismos ambientales y contaminación, infecciones virales y bacterianas, dieta y obesidad, fármacos, asma intrínseca, exposición ocupacional, alérgenos y otros.

A continuación, se explicará con brevedad algunos de estos factores de riesgo para el asma y su aparición.

**Atopía:** Es el factor de mayor riesgo, además de ser el principal desencadenante, la atopía se asocia a otras enfermedades, particularmente a rinitis alérgica, que puede ser encontrada en el 80% de los pacientes asmáticos y enfermedad eczematosa (dermatitis atópica) (2).

**Alérgenos:** Los alérgenos inhalados como el polvo, polen, además de mascotas, particularmente los gatos, se ven implicados en la sensibilización alérgica del asma y generalmente como desencadenantes durante la niñez. Se ha notado que, aunque los gatos son un alérgeno importante, si hay introducción de manera temprana (edades tempranas) a la vida del paciente puede ser un factor protector como inductor a tolerancia (4).

**Obesidad:** El asma se relaciona a la obesidad y generalmente en índices de masa corporal (IMC) mayores a 30kg/m<sup>2</sup>, además de dificultar su control crónico.

Esta relación se ha notado debido a que la obesidad es un estado proinflamatorio, además de provocar dificultades mecánicas ventilatorias, provocando factores restrictivos extrapulmonares (5).

**Predisposición Genética:** La asociación familiar es un factor de riesgo de alto grado.

El asma es poligénica, dentro de los hallazgos se han encontrado polimorfismos en el gen del cromosoma 5q, incluyendo los linfocitos T helper tipo 2 (Th2), interleucinas (IL) -4, IL-5, IL-9 y la IL-13 las cuales se asocian a atopía (2).

## **Etiología**

El asma es una enfermedad sindrómica, es decir, está acompañada de signos y síntomas que orientarán al diagnóstico clínico, sin embargo, se cuenta con estudios y pruebas como la espirometría para su adecuado diagnóstico, además de seguimiento en caso de crisis o estatus asmático.

## **Fisiopatología**

Cuando se produce un episodio de broncoespasmo, este se realiza mediante la activación de los mastocitos mediados por alérgenos estimulados por inmunoglobulina E, los mastocitos que se degradan y al degradarse producen histamina y leucotrienos que son sustancias broncoconstrictoras. Otras sustancias broncoconstrictoras envueltas en esta patología son prostaglandina D2, algunas citosinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neutrófilos.

En estudios anatomopatológicos se ha demostrado en la vía aérea infiltrado de neutrófilos (linfocitos T), eosinófilos y mastocitos con consecuente engrosamiento de la membrana y pérdida de la integridad epitelial, hiperplasia con células calciformes y tapones de moco (2,5).

## **Diagnóstico**

El diagnóstico se debe obtener mediante la valoración clínica y examen físico en busca de signos y síntomas que orienten hacia esta patología; cuando se sospecha de esta etiología, se debe seguir un algoritmo diagnóstico. Esto nos debe conducir hacia una espirometría que nos revelará el patrón de la vía aérea que tiene nuestro paciente, este patrón será normal (basado en un índice de Tiffeneau (IT) que su valor normal es de 80% y patrón obstructivo se define por un IT menor a 70%.) El IT va a ser dado por FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) dividido entre CVF (capacidad vital forzada) (6).

Al contar con un patrón normal, se realiza una prueba de provocación, con una prueba broncoconstrictora, si esta es negativa descartaría el asma, pero si es positiva nos confirma el diagnóstico (7,8). Si la prueba de espirometría nos muestra un patrón obstructivo de la vía aérea se debe realizar un test broncodilatador, si es negativo se realiza un test de provocación como se describe en el párrafo anterior; de lo contrario al ser positivo el test broncodilatador nos brinda el diagnóstico de asma.

- Para mayor claridad en cuanto al algoritmo diagnóstico, se resume de la siguiente manera:

Historia clínica y examen físico que sugiera la enfermedad, posteriormente se debe realizar espirometría, donde se pueden obtener dos resultados, test normal y patrón obstructivo.

Si el test es normal, se debe realizar un test de provocación que puede dar como resultado negativo, descartando el asma; o puede ser positivo que diagnostica el asma.

Si el test es de patrón obstructivo, se realiza posteriormente test de broncodilatación dando dos resultados; negativo o positivo. Si es negativo, posteriormente se realiza test de provocación. Si es positivo se diagnostica el asma.

Se debe tomar en cuenta que, en la exploración física, los primeros signos en aparecer son la taquipnea con frecuencias respiratorias mayores a 18 rpm, además de sibilancias y en casos graves, el uso de músculos accesorios con fatiga muscular.

Oximetría de pulso es un método no invasivo y de fácil acceso basado en espectrofotometría; nos brinda la saturación de oxígeno, sin embargo, no nos brindara información de PaCO<sub>2</sub> ni pH (9).

En la gasometría arterial se puede apreciar hipoxemia (PaO<sub>2</sub> menor a 80mmhg) con alcalosis respiratoria debido a la hiperventilación. La normo o hipercapnia son factores de mal pronóstico especialmente si se asocia a acidosis respiratoria (9,10).

La radiografía de tórax se utiliza para descartar diagnósticos diferenciales en su gran mayoría, aunque puede mostrar datos de hiperinsuflación. La espirometría mostrará un patrón obstructivo. Sin embargo, el pico flujo mostrará la variabilidad y el posible grado de obstrucción bronquial, además permite mostrar la respuesta al tratamiento; es una medición que cambia respecto a talla, edad y sexo.

El electrocardiograma se utiliza para diagnóstico diferencial y descartar complicaciones medicamentosas debidas al tratamiento, así como prevención en caso de mostrarlas previo al inicio del tratamiento agudo (11).

## Tratamiento

El abordaje terapéutico de los pacientes se debe hacer como las demás patologías, a partir de una serie de medidas generales. Además de enfocarse en revertir la base fisiopatológica del asma que es la broncoconstricción, edema y producción de moco. (12). Como se indica a continuación:

- Medidas generales y tratamiento preventivo (16) (13).
- Uso adecuado del inhalador.
- Ventilación adecuada en el hogar del paciente.
- Evitar exposición al humo, así como polvo.
- Actividad física controlada.
- Retirar artículos, prendas o alérgenos que sean detonantes de crisis.
- Plan de acción de asma, que se elabora enumerando el número de crisis semanales, así como necesidad del uso de inhaladores durante el día o la noche; y con este plan, catalogar si el asma es controlada, parcialmente controlada o exacerbada.
- Uso de corticoides inhalados continuos.
- Uso de broncodilatadores inhalados en caso de crisis.
- Se debe monitorizar el paciente.

**Asegurar la vía aérea:** Si el paciente ingresa hablando es un buen pronóstico de que tiene su vía aérea segura. Sin embargo, las frases entrecortadas con respiración bucal nos deben hacer sospechar de mal pronóstico.

Se debe asegurar una vía periférica para administración de tratamiento e hidratación de ser necesario. Mantener sentado el paciente para favorecer una adecuada ventilación/perfusión (V/Q) además de disminuir el peso

que el tórax ejerce sobre los pulmones y que al estar sentado o semisentado permite un mejor manejo de secreciones (13)(14).

Procurar una protección gástrica y profilaxis de patologías tromboembólicas.

**Oxígeno:** Se debe implementar con preferencia en casos de insuficiencia respiratoria ( $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ , y el uso de dispositivos de oxígeno suplementario dependerá de la demanda del paciente con una meta de  $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$  y saturaciones por arriba de 94%. (14)(15).

**Beta-agonistas:** Se cuenta con dos tipos, de acción larga y corta. Es la primera línea de tratamiento los de acción corta, siendo de elección el salbutamol (SBT) por ser beta2 selectivo. A nivel del bronquio se encuentran receptores beta2 y se induce la broncodilatación, permitiendo relajación del músculo liso bronquial y disminución del edema. También muestra efecto sobre los mastocitos, inhibiéndolos; hay una disminución efecto broncoconstrictor. Los de beta agonistas de corta duración (SABA) tienen un efecto alrededor de 3.6 hrs y los de larga duración (LABA) sobre las 12 horas de acción. Como efectos secundarios se tienen: taquicardias, arritmias, hipocalemias, hiperglicemia, empeoramiento de la relación V/Q y alteraciones/variaciones en la presión arterial (15) (16).

**Anticolinérgicos:** Mediante disminución del tono muscular, producen broncodilatación del músculo liso bronquial, mediado por receptores parasimpático-miméticos. El más utilizado es el bromuro de ipratropio (9,15).

**Corticoesteroides:** Tienen una alta importancia. Los más efectivos para el control del asma son los corticoesteroides inhalados; además en crisis también tienen alta importancia al aplicarse de manera sistémica intravenosa porque aumentan la respuesta beta a nivel bronquial, disminuyen secreción mucosa e inflamación bronquial. Reduce eosinófilos en la vía aérea y el septum, además de disminuir el número de linfocitos T activados en la membrana de los mastocitos. Su mayor efecto se produce al anular la transcripción de múltiples genes que codifican las proteínas inflamatorias como citocinas, quimicinas, moléculas de adhesión y enzimas inflamatorias. Los efectos secundarios son: hiperglicemia, hipocalemia, hipertensión, miopatía, delirio y cuando es de uso prolongado inmunosupresión (12).

**Dosis:** Metilprednisolona 1mg/kg/8h. Prednisona 40-50mg por día 5-7 días (1).

**Sulfato de Magnesio:** Produce bloqueo de canales de calcio y de acetil-colina nivel de la unión neuromuscular, produciendo relajación de la musculatura respiratoria y broncodilatación. Dentro de los efectos secundarios se encuentran: hipotensión, rubor, sedación, arreflexia, debilidad, depresión respiratoria y arritmias en niveles mayores a 5mmol/dl

**Dosis:** 5-10mmol diluidos en solución salina (S.S) 0,9% 100cc en 20 minutos. Dosis máxima 40mmol en 24hrs (4,9).

**Adrenalina:** No ha demostrado beneficios, a menos de que el broncoespasmo se relacione a anafilaxia.

**Ketamina:** Es un agente anestésico que en caso de llevar a ventilación mecánica invasiva (VMI) es de utilidad porque produce broncodilatación por su efecto simpaticomimético y efecto hipertensor en casos de disminución de la presión arterial, producto de la intubación endotraqueal. Los efectos secundarios son: en dosis de infusión se puede observar aumento de la secreción bronquial con corazones hiperdinámicos (4)

**Dosis:** 0.5-1mg/kg.

**Antibióticos:** Sólo en caso de infección (17).

**Mucolíticos:** Contraindicados porque empeoran obstrucción del flujo aéreo (7,10,12,17).

**Antileucotrienos:** Los Cistenil-leucotrienos son potentes broncoconstrictores, incrementan eosinófilos e inflamación a partir de la activación de los receptores de linfocitos T1. Los antileucotrienos como el Montelukast bloquean los receptores de linfocitos T1. Son menos efectivos que los corticoesteroides inhalados.

**Cromomas:** Son inhibidores de los mastocitos e inhibidores de gatillos que desencadenan el asma como alérgenos (12).

**Anti IgE:** Bloquean anticuerpos circulantes de IgE. Un ejemplo de estos medicamentos es el Omalizumab (aprobado en pacientes mayores de 6 años con asma moderada o grave). Reduce número de exacerbaciones y mejora el control.

## Complicaciones

En este aspecto se pueden observar las siguientes: sobreinfección, por el mecanismo fisiopatológico envuelto en el asma, facilita infecciones agregadas en el asma. Al no tener un control adecuado, o de lo contrario teniendo un control adecuado y aun así presentar importante sintomatología aumentará las consultas a los servicios de emergencias. En casos graves se pueden observar estancias en unidades de cuidados intermedios o intensivos, asociados o no a VMI y hasta la muerte (10).

## Pronóstico

Generalmente, el asma tiene un buen pronóstico cuando el paciente diagnosticado se apega a su tratamiento con seguimiento estricto y continuo de su patología, porque le brindará un mejor control crónico de su enfermedad, disminuyendo comorbilidades y complicaciones (9).

## CONCLUSIÓN

La patología abordada en este artículo es muy frecuente; en los servicios de emergencias es tratada continuamente. A pesar de encontrarnos en medio de una pandemia respiratoria, esto ha disminuido consultas de pacientes asmáticos debido al mejor manejo ambulatorio, no se debe dejar de lado la importancia y relevancia que tiene el manejo de esta patología a nivel del servicio de emergencias en crisis o estatus asmáticos o para control crónico a nivel de centros de salud que en nuestro medio se trata a nivel de EBAIS (1,5).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kim Jieun, Mukovozov Ilya. Respirology, Asthm. 2017. Toronto Notes 33rd edition.
2. J. Barnes Peter. Asthma, Diseases of the respiratory Sistema. 2018. Harrison´s principles of internal medicine 20th edition.
3. Martos Gusbert Natalia, Pascual Guardia Sergi, Antón Santos Juan Miguel. Asma. 2021. Manual AMIR neumología y cirugía torácica (2. Edicion)
4. Mateos Rodríguez Minerva, Rubio Mateo-Sidron. Neumología, Asma bronquial y estatus asmático 2020. Medicina Intensiva.
5. Ron M. Walls, Robert S. Hockberger, Marianne Gausche-Hill. 2018. Rosens´s Emergency Medicine, Concepts and clinical practice 9th Edition.

6. Reddel Helen, Boulet Louis-Philippe, Yorgancioglu Arzu, Decker Rebecca. Abril 2021. Pocket guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 year.
7. Bibiano Guillén Carlos, Garcia Saenz Maria Teresa, Ibero Esparza Carlos, Mir Motero María, Pacheco Puig Rodrigo. 2018. Manual de Urgencias (3era edición).
8. Moral Gil Luis, Asensio de la Cruz Óscar, Lozano Blasco Jaime. 2019. Asma: aspectos clínicos y diagnósticos.
9. Álvarez Gutierrez Javier, Blanco Aparicio Marina, Plaza Vicente, Cisneros Carolina, García Rivero Juan Luis, Padilla Alicia, Pérez del Llano Luis, Pérpiña Miguel, Soto Campos Gregorio. 2020. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020.
10. Caballero Rabasco María Araceli. 2020. Resumen actualización 2020 de las recomendaciones ATS/ERS sobre asma grave.
11. Álvarez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, Llano LP-de, Perpiña M, Soto Campos G, Consensus document for severe asthma in adults. 2020 update, open respiratory archives (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.005>
12. Santilán-Doherty Patricio. Guía Mexicana de asma 2017. 2017. Neumología y Cirugía de tórax.
13. Reddel Helen, Boulet Luois Phillippr, Decker Rebecca. Pocket guide for asthma management and prevention. Updated 2021. GINA Global initiative for asthma.
14. Santos Herrera Yamilet, Arredondo Bruce Alfredo Enrique, Arredondo Rubido Alfredo. Caracterización de adultos mayores con diagnóstico de asma bronquial. 2018. Revista electrónica Dr Zoilo E. Marinello Vidaurreta.
15. Román Rodríguez Miguel, Ginel Mendoza Leovigildo, Blanco Aparicio Marina, Rodríguez Rodríguez Mercedes, Bárcena Caamaño Mario. Qué no se debe hacer en el manejo terapéutico del asma bronquial. Recomendaciones por consenso Delphi para los médicos que tratan el asma. 2021. Elsevier
16. Shawn D. Aaron, Philippe Boulet Louis, Reddel K. Helen, Gershon Andrea S. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. 2018. ATS journals.
17. Normansell Rebecca, Sayer Ben, Watrson Samuel, J.Dennett Emma, Del Forno Manuela. Dunleavy Anne. Antibióticos para las exacerbaciones del asma. Cochrane Library. 25 June 2018.



## Presencia del antígeno CD34 como marcador.

### Presence of the CD34 antigen as a marker.

Ana María Uribe Molina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Contacto: [ana.uribem@upb.edu.co](mailto:ana.uribem@upb.edu.co)

## RESUMEN

El trasplante de médula ósea, que también se conoce como trasplante de células madres hematopoyéticas, se suele utilizar para en el tratamiento y hasta curación de diferentes tipos de enfermedades, con la finalidad de poder recuperar la función completa de la médula ósea. Las células madres se encuentran a nivel de sangre del cordón umbilical, en la placenta y sangre periférica, de donde se extraerán y se van a criopreservar a temperaturas bajas, con el objetivo de mantener su viabilidad y funcionalidad. Las células con el antígeno CD34+ tienen una alta relación con las células madres hematopoyéticas, que se va a expresar en las fases iniciales de la diferenciación sanguínea. Su relación con las células progenitoras hematopoyéticas y el alcance que tiene para llegar a la médula ósea, posterior al trasplante de médula ósea; pueden determinar que hacer un recuento de células madres con el antígeno CD34+ daría un panorama de cómo se está dando el proceso posterior del trasplante.

**Palabras Clave:** Trasplantes, CD34, Médula ósea y Hematopoyesis.

## ABSTRACT

Bone marrow transplantation, which is also known as hematopoietic stem cell transplantation, is often used for the treatment and even cure of different types of diseases, in order to recover the full function of the bone marrow. The stem cells are found in the blood of the umbilical cord, in the placenta and peripheral blood, from where they will be extracted and cryopreserved at low temperatures, in order to maintain their viability and functionality. The CD34 + antigen has a high relationship with hematopoietic stem cells, which will be expressed in the initial phases of blood differentiation. Its relationship with hematopoietic progenitor cells and its scope to reach the bone marrow, after bone marrow transplantation; It can be determined that making a stem cell count with the CD34+ antigen can give an overview of how the subsequent transplant process is taking place.

**Keywords:** Transplants, CD34, Bone marrow and Hematopoiesis.

### Cómo citar:

Uribe Molina, A. M.  
Presencia del antígeno  
CD34 como marcador.  
Revista Ciencia Y Salud,  
6(3), Pág. 35-42. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.401>

Recibido: 27/Nov/2021

Aceptado: 23/May/2022

Publicado: 17/Jun/2022



## INTRODUCCIÓN

El trasplante de médula ósea (TMO) es un procedimiento terapéutico que consiste en reemplazar la médula ósea con células afectadas del paciente por médula ósea con células sanas totipotenciales; este tejido puede ser obtenido de manera alogénica o autóloga por el paciente (1,2). Los TMO suelen darse como una alternativa terapéutica en pacientes que están cursando enfermedades que afectan las células de la médula ósea como son la anemia drepanocítica, anemia aplásica o en casos de cáncer como son los linfomas, leucemias, mieloma múltiple y mielodisplasia (3,4).

Al ser una intervención delicada, se deben tomar todas las medidas de seguridad y prevención necesarias para evitar complicaciones al momento del trasplante, por lo que es indispensable saber si el trasplante es exitoso o no, para poder continuar con el tratamiento (3). Por esto, en este caso se busca medir los niveles de células madre con antígeno CD34 en sangre periférica para evaluar cómo se está dando el curso del trasplante, debido a que este antígeno se encuentra en la superficie de células sanguíneas, por lo cual al ser detectado en sangre estaría indicando la formación de células totipotenciales, que cuentan con los elementos necesarios para producción de médula ósea (4,5).

El objetivo de este artículo es realizar una revisión del tema, en relación con la importancia que tiene el biomarcador CD34 + en el proceso de trasplante de médula ósea, ya que este puede ser útil para saber cómo será el desenlace del procedimiento, y de ser necesario poder intervenir de manera oportuna.

## MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos: Elsevier, PubMed, Medline, NNN Consult, Science direct, Lilacs y Scielo; con los siguientes términos de búsqueda: células con antígenos CD34, trasplante de médula ósea, y células progenitoras, rechazo, aceptación, incidencia. Se seleccionaron 15 artículos, publicados entre los años 2015 - 2021. Se realizó una revisión de la literatura y se tomaron en cuenta los artículos que más aportaron al artículo de revisión.

## DEFINICIÓN DE TMO:

El trasplante de médula ósea que también se conoce como trasplante de células madres se suele usar para tratar diferentes tipos de enfermedades que se relacionan con el sistema hematopoyético, con la finalidad de poder recuperar la función completa de la médula ósea (6). Este puede ser usado en diferentes ocasiones y con ciertas indicaciones, como fue mencionado con anterioridad, para reemplazar las células de la médula ósea dañadas por células sanas de la médula ósea; a su vez ayuda en los pacientes que están recibiendo altas dosis de quimioterapia o radioterapia para así recuperar los daños que se están produciendo a nivel de la médula ósea (1,4,7,8).

Para la obtención del tejido necesario para el trasplante de médula ósea existen tres posibles fuentes de células madres, estas son:

- Médula ósea
- Sangre periférica
- Sangre de cordón umbilical

Las células madres que se obtienen de la médula ósea para los trasplantes se obtienen a través de 2 a 4 pequeños orificios que se realizan en la piel a nivel de ambas crestas ilíacas posteriores, en donde se realiza la aspiración para obtener células madres y diferentes progenitores de la sangre (1,9,10). Al ser un procedimiento

incómodo y doloroso para el paciente, se puede hacer con anestesia epidural o general. Este medio se emplea cuando se hace imposible la recolección de sangre periférica, o cuando el paciente se encuentra cursando una anemia aplásica (11). El material obtenido mediante este procedimiento puede ser utilizado de manera inmediata por vía intravenosa o puede ser criopreservado para un uso posterior (2,4,5).

En la sangre periférica en condiciones normales no se encuentran con tanta facilidad células madres circulantes. Pero dado el caso que se necesite, es posible estimular la movilización de células madres de la médula ósea hacia la circulación periférica. Para que se pueda dar dicha movilización, los donadores deben pasar por un procedimiento 4 a 5 días previos a la extracción, en el cual se les aplicará una inyección diaria de factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) (1,3,9).

Las células madres se pueden encontrar a nivel de sangre del cordón umbilical y en la placenta, de donde se extraerán y se van a criopreservar en bancos, en donde se van a almacenar hasta que el paciente necesite de ellos (10,11). El gran problema de la obtención de la médula ósea de esta manera, es que, aunque se tenga una alta concentración de células madres a este nivel, la cantidad de volumen es limitado, por lo cual este es preferible usarlo en caso de niños y adolescentes que necesitan el trasplante (5,12).

A su vez, como existen diferentes fuentes de donde se puede obtener el tejido necesario para el trasplante, existen diferentes tipos de donantes, entre ellos están:

- Autólogo
- Alogénico
- Singénico

Los trasplantes de tipo autólogo son aquellos donde las células madres se obtienen del mismo paciente, quien será el que recibe el trasplante (4). En estos casos lo que se pretende es que se va a recuperar la función de la médula ósea por medio de altas dosis de quimioterapia y radioterapia, para así eliminar las células neoplásicas que puede tener el mismo paciente (6). Algo importante que se debe tener en cuenta con este tipo de trasplante es que se puede producir lo que se conoce como mieloablación, debido a que la quimioterapia y radioterapia pueden causar la destrucción de las células sanas de la médula ósea del mismo paciente, que va a llevar a que el paciente curse con una pancitopenia (1,9,11).

Los trasplantes alogénicos tienen la finalidad de eliminar las células anómalas del paciente por medio de quimioterapia y radioterapia, las cuales pueden eliminarlas de manera parcial o completa, para así poder sustituirlas por células sanas procedentes de un donante sano que puede estar o no relacionado con el paciente (4).

En el caso del trasplante alogénico, existe uno que se conoce como trasplante singénico, el cual solo se puede hacer si el paciente cuenta con un hermano gemelo univitelino y se haría el mismo proceso para la realización del trasplante como se haría en el caso de uno de tipo alogénico (10,12). En este tipo de trasplante se debe estar muy seguros de que el receptor haya eliminado todas las células cancerosas, ya que existe un mayor riesgo de recaídas de la enfermedad posterior al trasplante, debido a que el sistema inmune del donador y receptor son similares (1,4,8).

## **INDICACIONES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE PERIFÉRICAS:**

Los trasplantes de médula ósea tienen diferentes indicaciones, dependiendo del origen y del tipo de trasplante que se va a realizar. Pero a grandes rasgos, estos suelen estar indicados cuando el paciente se encuentra en tratamientos agresivos o prolongados de quimioterapia o radioterapia, en ciertos trastornos del sistema inmunológico como es la neutropenia congénita, a su vez en enfermedades hereditarias como

en el caso de la talasemia, y cuando hay deficiencia de glóbulos rojos o blancos debido a una anemia aplásica, mielomas, leucemias o linfomas (4) (6).

Teniendo en cuenta los criterios generales de cada enfermedad, se han establecido indicaciones de qué tipo de trasplante usar de acuerdo con cada una de las enfermedades que lo requiera (5).

A su vez, se debe determinar cuál es la fuente del tejido más pertinente para el trasplante, para esto no solo se debe tener en cuenta la enfermedad del paciente, sino también diferentes factores como el estadio de la enfermedad, la disponibilidad de donadores, el grado de compatibilidad, la edad del paciente, el estado general de este, su índice de masa corporal y si hay existencia de otras enfermedades (6,12).

Existe una tecnología diferente para la realización de la extracción de médula ósea desde la cadera de un paciente, también se puede realizar desde diferentes huesos largos como el esternón o el fémur, este consiste en anestesiarse la zona donde se hará la punción, posterior a esto con una aguja especializada se extraerá la médula ósea del paciente (9,10).

## **PRESENTACIONES HEMATOLÓGICAS DEL ANTÍGENO CD34+ EN LOS TMO Y SUS EFECTOS:**

Las células madres CD34+ son glicoproteínas que hacen parte de los marcadores específicos de membrana, la cual tiene una alta relación con las células madres hematopoyéticas y se encuentra presente en las fases iniciales de la diferenciación sanguínea. Disminuye de manera paulatina en función de la maduración de la célula hasta que desaparece en las últimas fases de diferenciación de un linaje determinado (1,4).

En diferentes estudios que se realizaron en relación con el estado de células madres hematopoyéticas, se ha logrado identificar que el antígeno CD34 + tiene una alta afinidad para identificar cómo va el proceso de hematopoyesis e indicar cómo se está dando el desenlace del trasplante (12). Este antígeno presenta una alta concentración de implantación al momento de los trasplantes, tanto de tipo autólogo y alogénicos; ya que al momento de ser trasplantado, el antígeno va a tener la capacidad de alcanzar la médula ósea (13). Por este motivo, es que el CD34 + es el biomarcador de elección para identificar y cuantificar las células madres hematopoyéticas que provienen de la médula ósea y cordón umbilical (5,14).

La medición del marcador CD34 + se hace a través de citometría de flujo, el cual es un procedimiento de laboratorio que se utiliza para cuantificar el número de células e identificar ciertas características de las células, de un tejido, médula ósea o muestra de sangre (5,15,16).

Se ha encontrado en diferentes estudios clínicos (3,5,13,14,16,17,19,20), donde a los pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea, se les ha cuantificado antígeno CD34 +, y se ha evidenciado la relación existente entre el recuento de este marcador con el éxito de los pacientes al haberse realizado el trasplante de médula ósea (14,17).

En el estudio realizado en Colombia por la Universidad de Antioquia en el año 2016, Suárez, et. al (17), se encontraron una relación proporcional entre el éxito de recolección de progenitores de trasplantes de médula ósea y la cantidad de células CD34 +; para esto, proponen que se deben tener más de 15 células CD34+/QL cuantificadas por citometría de flujo en sangre periférica (6,17). A su vez, en un estudio realizado por la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula, Sharrack, et. al (20), se estudió la medida de la dosis

efectiva de CD34+ en los resultados clínicos posteriores al trasplante de médula ósea, donde se encontró que, aunque no se tenga una relación directa entre los CD34+ y los resultados clínicos, sí se tienen dosis bajas de CD34+, el paciente va a presentar un rendimiento menor (5,13,15,19).

## CONCLUSIONES:

El cuantificar las células CD34+ logra dar un panorama de cómo se está dando el proceso posterior del trasplante y cómo se están dando los diferentes estados clínicos del paciente. A su vez, se menciona que una apropiada cuantificación de células de CD34 + en sangre periférica del donador, indica que se hizo una buena recolección de células progenitoras hematopoyéticas para usarse en un trasplante (21).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Trasplante de células madre o médula ósea [Internet]. Cancer.org. [citado el 18 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/trasplante-de-celulas-madre.html>
2. Trasplante de células madre hematopoyéticas [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%ADa-y-trastornos-al%C3%A9rgicos/trasplante/trasplante-de-c%C3%A9lulas-madre-hematopoy%C3%A9ticas8>.
3. Rostami T, Maleki N, Kasaeian A, Nikbakht M, Kiumarsi A, Asadollah Mousavi S, et al. Co-transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells with hematopoietic stem cells does not improve transplantation outcome in class III beta-thalassemia major: A prospective cohort study with long-term follow-up. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2021;25(3):e13905. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179398/>
4. Pantoja MD, Romero-Ramírez H, Alba JCR. Células Madre Hematopoyéticas: origen, diferenciación y función. *Rev Med UV* [Internet]. 2015 [citado el 18 de noviembre de 2021];15(1):29-37. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=61288>
5. Cedeño Cevallos MA, Godoy Villalva AS, Rojas Realpe RR, Hernandez Almeida ME. Trasplante de células madres hematopoyética. Tratamiento de neoplasias malignas. Anál comport las líneas crédito través corp financ nac su aporte al desarro las PYMES Guayaquil 2011-2015 [Internet]. 2019 [citado el 18 de noviembre de 2021];4(1):4-12. Disponible en: <https://recimundo.com/-recimund/index.php/es/article/view/709>
6. Woods EJ, Benson JD, Agca Y, Critser JK. Fundamental cryobiology of reproductive cells and tissues. *Cryobiology* [Internet]. 2004;48(2):146-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011224004000288>
7. Ávila-Portillo LM, Madero JI, López C, León MF, Acosta L, Gómez C, et al. Fundamentos de criopreservación. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [Internet]. 2006 [citado el 20 de mayo de 2022];57(4):291-300. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342006000400008](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342006000400008)
8. Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/aspiracion-de-la-medula-osea>

9. Aspiración y biopsia de médula ósea [Internet]. Middlesex Health. 2019 [citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/pruebas-y-procedimientos/aspiraci-n-y-biopsia-de-m-dula-sea>
10. Zhu J, Inomata T, Fujimoto K, Uchida K, Fujio K, Nagino K, et al. Ex vivo-induced bone marrow-derived myeloid suppressor cells prevent corneal allograft rejection in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2021 [citado el 19 de noviembre de 2021];62(7):3. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2772663>
11. Ali N, Butt A, Altaf B, Adil SN, Shaikh MU. Transplant in aplastic anemia using combined granulocyte colony-stimulating factor primed blood and bone marrow stem cells: A retrospective analysis. *Transplant Proc* [Internet]. 2021;53(1):386-90. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041-1345\(20\)30611-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041-1345(20)30611-4)
12. Maffini E, Labopin M, Blaise D, Ciceri F, Gülbas Z, Deconinck E, et al. CD34+ cell dose effects on clinical outcomes after T-cell replete haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia using peripheral blood stem cells. A study from the acute leukemia working Party of the European Society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Am J Hematol* [Internet]. 2020;95(8):892-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303111/>
13. Sonoda Y. Human CD34-negative hematopoietic stem cells: The current understanding of their biological nature. *Exp Hematol* [Internet]. 2021;96:13-26. Disponible en: <https://www.exphem.org/action/showPdf?pii=S0301-472X%2821%2900038-2>
14. Elmariah H, Naqvi SMH, Kim J, Nishihori T, Mishra A, Perez L, et al. Impact of infused CD34+ stem cell dosing for allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide [Internet]. *Researchgate.net*. [citado el 19 de noviembre de 2021]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/349760239\\_Impact\\_of\\_infused\\_CD34\\_stem\\_cell\\_dosing\\_for\\_allogeneic\\_peripheral\\_blood\\_stem\\_cell\\_transplantation\\_with\\_post-transplant\\_cyclophosphamide](https://www.researchgate.net/publication/349760239_Impact_of_infused_CD34_stem_cell_dosing_for_allogeneic_peripheral_blood_stem_cell_transplantation_with_post-transplant_cyclophosphamide)
15. Ma Y-R, Zhang X, Xu L, Wang Y, Yan C, Chen H, et al. G-CSF-primed peripheral blood stem cell haploidentical transplantation could achieve satisfactory clinical outcomes for acute leukemia patients in the first complete remission: A registered study. *Front Oncol* [Internet]. 2021;11:631625. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33791217/>
16. Marsán Suárez V, del Valle Pérez LO, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C. Metodología y aplicaciones de la citometría de flujo para el inmunofenotipaje de las leucemias agudas. *Rev cuba hematol inmunol hemoter* [Internet]. 2015 [citado el 19 de noviembre de 2021];31(3):242-53. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892015000300003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000300003)
17. Combariza JF, Hospital Pablo Tobón Uribe, Barco G, Estrada Á, Jaramillo S, Arango M, et al. Recuento de células CD34+ en sangre periférica como predictor de adecuada recolección de progenitores hematopoyéticos para trasplante autólogo. *IATREIA* [Internet]. 2016 [citado el 20 de noviembre de 2021];29(4):424-32. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/22599>
18. Crippa S, Santi L, Berti M, De Ponti G, Bernardo ME. Role of ex vivo expanded mesenchymal stromal cells in determining hematopoietic stem cell transplantation outcome. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021;9:663316. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2021.663316>
19. Sharrack B, Saccardi R, Alexander T, Badoglio M, Burman J, Farge D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune

Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE) [Internet]. Ebmt.org. [citado el 20 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31558790/>

20. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, et al. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States [Internet]. Nih.gov. 2017 [citado el 20 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606646>

21. Protheroe RE, Bird JM, Marks DI. International variations in the use of haematopoietic cell transplantation for haematological malignancies: the effects of national transplant indications tables and differing access to therapies. Br J Haematol [Internet]. 2017 [citado el 20 de noviembre de 2021];179(1):5-7. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/63f08814c8eb118b87ea16fef3df1955089acb6c>



## Velocidad de eritrosedimentación: Revisión bibliográfica.

### Erythrocyte sedimentation rate: Review article.

Yokarime Mónica Rivera Solís<sup>1</sup>, Eugenia María Vargas Cabezas<sup>2</sup>

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

Contacto: eu.vargasc@gmail.com

## RESUMEN

La Velocidad de Eritrosedimentación (VES) es un estudio de laboratorio con alrededor de un siglo de conocerse, que se utiliza como medición indirecta de los reactantes de fase aguda, por lo que resulta clínicamente relevante en el diagnóstico de algunas patologías infecciosas, inflamatorias, reumatológicas y oncológicas principalmente. No obstante, es una prueba que carece de sensibilidad y especificidad; existen muchos factores tanto fisiológicos como patológicos, incluso medicamentos, que pueden llevar a alteraciones en sus valores, por lo que es importante para la práctica médica tener una adecuada comprensión del estudio y sus limitaciones, para realizar una apropiada interpretación de los resultados que se obtienen en la práctica. Actualmente aún se utiliza como parte de los criterios diagnósticos de algunas enfermedades, su elevación extrema orienta hacia diagnósticos de patología severa, y en la práctica de seguimiento y criterios de remisión de ciertas enfermedades continúa siendo relevante, particularmente en zonas de bajos recursos, debido a su bajo costo. Sin embargo, se puede dar su elevación en algunos casos sin que se logre identificar una causa, por lo que debe manejarse con cuidado.

**Palabras clave:** velocidad de eritrosedimentación proteína C reactiva inflamación infección.

#### Cómo citar:

Vargas Cabezas, E. M., & Rivera Solís, Y. M. Velocidad de eritrosedimentación: revisión bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud, 6(3). Pág. 43-50. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.405>

Recibido: 30/Nov/2021

Aceptado: 05/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022

## ABSTRACT

The Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) is a laboratory study that has been known for almost a century, used as an indirect measurement of the acute phase reactants, giving it clinical relevance in infectious, inflammatory, rheumatologic and malignant diseases. However, it is a study that lacks sensitivity and specificity; there are multiple factors, physiological and pathological, and even drugs, which can lead to alterations in the results of this test. Thus, it is important in medical practice to have an adequate understanding of the study and its limitations, to be able to interpret the results appropriately. The ESR is currently still used as part of the diagnostic criteria of different diseases, its extreme elevation suggests the diagnosis of severe disease, and it remains relevant in the follow-up of certain diseases, and even as remission criteria for others, particularly in low resource areas, given its low cost. However, the ESR can be elevated in some cases in which no identifiable cause is found, and should thus be continued to be handled with care.

**Keywords:** erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein, inflammation, infection



## INTRODUCCIÓN

En la práctica médica se tienden a usar ciertos marcadores y reactantes de fase aguda como la VES, que son de gran utilidad, pero es importante saber realmente interpretarlos, ya que no son diagnósticos, sino adyuvantes en el abordaje del paciente con una patología de fondo. Se utilizan dichos estudios para orientar los diagnósticos, particularmente en patologías infecciosas, autoinmunes e inflamatorias. Hay causas fisiológicas para el aumento de esta, como lo es el embarazo, y también hay muchos factores que pueden alterar los valores de la VES, por lo que es muy importante saber interpretar los resultados en la práctica médica y no tomar ningún valor como definitivo, ya que esto puede perjudicar a un paciente(1,2). Al no usar el estudio apropiadamente, existe riesgo de falsos positivos, que conlleva a mayor realización de estudios, recibir una terapia que no amerita, o falsos negativos que lleven a descartar un diagnóstico(3). Además, este es un estudio que tiene más de un siglo de usarse(4), y existen muchas opiniones respecto a su relevancia en la práctica médica actual, ya que se pone en duda su utilidad, al existir pruebas cada vez más dirigidas, sensibles y específicas para realizar muchos diagnósticos.

## Materiales y Métodos:

El presente es un trabajo de investigación de tipo revisión bibliográfica, en el cual se utilizó artículos científicos de las bases de datos SciELO, Science Direct, JAMA, BMJ, PubMed y Clinical Key. Los artículos utilizados son en idioma inglés y español.

## Definición

La VES es un estudio de laboratorio que mide la velocidad con la cual se sedimentan los glóbulos rojos en una muestra de sangre, en un periodo de tiempo determinado. Se reporta en mm/h(5). Fue descrita por primera vez hace más de un siglo por Robin Fåhræus, sin embargo, persiste siendo de utilidad clínica(4,6). Esta se puede tomar dejando la muestra por una hora y realizando la medición, sin embargo, ahora hay técnicas de centrifugación con detección mediante láser de la tasa de sedimentación, que permiten obtener un resultado en 5 minutos(5).

Es una medida no específica de la reacción de fase aguda inflamatoria. Hay muchos factores que pueden influenciarla, por lo que es importante conocerlo a la hora de tomar decisiones clínicas, pues no es específica para un único proceso, pero es una guía útil.

## Fundamento fisiológico del estudio

El principio fundamental de la VES es la velocidad de aglutinación de los glóbulos rojos y su sedimentación posterior. Este estudio tiene tres partes(7):

- Formación del rouleaux de glóbulos rojos: estos se acercan entre sí y se unen por fuerzas débiles de van der Waals en los primeros 10 minutos.
- Caída rápida: hay aglutinación de glóbulos rojos con otras moléculas sanguíneas, con unión más fuerte, durante los siguientes 40 minutos.
- Caída lenta: disminuye la tasa de caída de glóbulos rojos mientras se acumulan al fondo del tubo.

## Métodos de medición

El gold standard para medir la velocidad de eritrosedimentación es el método Westergren. Sin embargo, también existen otros como el método Wintrobe, Wintrobe inclinado a 45 grados y micro métodos empíricos. De los mencionados métodos manuales solamente el Wintrobe ha demostrado tener confiabilidad similar a método Westergren. Actualmente en laboratorio clínico se realiza el método automatizado que ofrecen los equipos de hematología debido al gran volumen de muestras analizadas día a día(6).

En neonatos, la técnica de micro medición es útil ya que el estudio sólo requiere algunas gotas de sangre. Además, no se ve influenciado por la edad gestacional, el peso al nacer ni el género en niños. Se ha visto que tiene correlación con el método Westergren de 0-15 mm/h, sin embargo, para valores más altos no correlaciona directamente por lo que pierde utilidad(7).

## Rango de normalidad

Los niveles normales de VES dependen de la edad y el género, y se manejan ciertos rangos en la literatura, como(2):

- 12-17 mm/h para infantes menores de 6 meses.
- 15 mm/h o menos para hombres menores de 50 años.
- 20 mm/h o menos para mujeres menores de 50 años.
- 20 mm/h o menos para hombres mayores de 50 años.
- 30 mm/h o menos para mujeres mayores de 50 años.

El valor normal de la VES puede ir aumentando según la edad, se dice que aumenta 0.85 mm/h por cada 5 años de aumento. Es importante que una VES elevada aumenta la probabilidad de enfermedad(2), sin embargo, no la confirma.

Los estudios de bioquímica normalmente se toman durante la mañana y en ayuno, sin embargo, no se ha documentado que la VES varíe considerablemente con la ingesta de alimentos o el ciclo circadiano. Por lo tanto, una muestra para velocidad de eritrosedimentación tomada a una hora aleatoria no afecta su resultado(8).

A pesar de que su sensibilidad y especificidad no son altas, es un parámetro de utilidad debido a que es un estudio sencillo, rápido, de bajo costo, conocido y con amplia literatura(4).

## Factores que influyen el valor de la VES

Los glóbulos rojos son de carga negativa y normalmente se repelen en un tubo de muestra, por lo que se mantienen separados y flotando en el tubo, debido a que la viscosidad ejerce un efecto hacia arriba y la gravedad es contrarrestada. Sin embargo, cuando hay factores de carga positiva, como el fibrinógeno y otras moléculas, se neutralizan las fuerzas y se aglutinan los glóbulos rojos, por lo que caen más rápido. Cualquier factor que tenga la capacidad de aumentar la aglutinación de glóbulos rojos, puede aumentar la VES, e inversamente para su disminución(1,2,7).

## **Aumento de la VES**

Se puede dar por diferentes condiciones como aumento de la edad, género femenino, embarazo, anemia, macrocitos, hematocrito bajo, tiroiditis, síndrome nefrótico, embarazo, enfermedad inflamatoria intestinal, hipercolesterolemia, necrosis tisular y lesión hepática severa(2). Esto conlleva baja especificidad para la VES para inflamación(3). También se ha asociado una elevación en personas con índice de masa corporal elevados y/o síndrome metabólico(4).

En el caso de la anemia, se cree que al haber una disminución de los glóbulos rojos, con un hematocrito menor a 20%(7), aumenta la VES ya que entre estos mismos se repelen menos, se aglutinan más cuando están menos concentrados y se sedimentan con mayor rapidez(7,9).

Cuando se presenta una infección aguda, es importante que el fibrinógeno y las inmunoglobulinas aumentan, mientras que la albúmina disminuye. Esta última normalmente es estabilizadora de la VES, por lo que este desbalance aumenta la viscosidad sanguínea, y así la VES. Es por esto, que en condiciones en donde se produce hipoalbuminemia, como la cirrosis y el síndrome nefrótico, se aumenta el valor de la VES. El hallazgo de laboratorio en personas con enfermedades crónicas pierde sensibilidad.

En las mujeres embarazadas, es importante tomar en cuenta que este estudio se puede ver muy alterado por el aumento del fibrinógeno, de la viscosidad sanguínea y la anemia fisiológica del embarazo. En un estudio del 2016 en Iraq, se determinó una relación inversa durante todo el embarazo, entre el nivel de hemoglobina y el valor de la VES. Dado que la anemia es una condición muy frecuente en embarazo, y más en regiones pobres, es importante tomarla en cuenta, ya que en este estudio en el tercer trimestre se detectaron valores de hasta 116 mm/h, sin que estos se asociaran otra patología de fondo(10).

## **Aumento del fibrinógeno**

Algunas causas de aumento del fibrinógeno y que, por ende, aumentan la VES son: la inflamación, las infecciones, la diabetes, la enfermedad renal, la enfermedad cardíaca, los tumores malignos y las enfermedades del colágeno vascular(1).

La VES extremadamente elevada (>100 mm/h) tiene una tasa baja de falsos positivos y un valor predictor positivo del 90% para enfermedades graves subyacentes, como enfermedades infecciosas severas, reumatológicas u oncológicas(2,11).

## **Medicamentos**

También es importante tomar en cuenta los medicamentos crónicos o tratamientos actuales que reciban los pacientes en quienes se documenta una VES elevada. Ejemplos de medicamentos que aumentan el valor de esta son la heparina, el dextrano, la inmunoglobulina intravenosa y los anticonceptivos orales. Esto puede disminuir aún más la sensibilidad de la prueba, y es importante tenerlos presentes a la hora de evaluar el resultado.

## **Disminución de la VES**

En situaciones de policitemia, leucocitosis, microcitos, hemoglobinopatías, anemia hemolítica, sales biliares extremadamente altas, caquexia, hipofibrinogenemia, hipogammaglobulinemia, enfermedades alérgicas, insuficiencia cardíaca y uso de antiinflamatorios, puede reducirse el valor de la VES(1,9).

En el caso de la policitemia, se puede deber a que, al formar grupos menos compactos, la VES puede estar falsamente disminuida(7). Las alteraciones de la morfología de los glóbulos rojos interfieren con la formación

de rouleaux y enlentecen la aglutinación y sedimentación. En la anemia hemolítica, las altas cargas de anticuerpos pueden interferir con la aglutinación, llevando a presentar una VES anormalmente baja. También practicar actividad física regularmente se ha asociado con valores más bajos de VES(4).

En la infancia, la hipofibrinogenemia neonatal o la hipofibrinogenemia congénita son causas de disminución de la VES(7).

Por otro lado, la disminución de este valor puede llevar de semanas a meses, por lo que eventualmente pierde utilidad seguir tomando esta muestra, ya que el proceso patológico del paciente puede ir en resolución y no se ve reflejado por este estudio(12). No obstante, hay algunas patologías en las cuales su seguimiento si puede ser útil, como el LES.

## Medicamentos

Así como hay medicamentos que aumentan la VES, existen algunos que la disminuyen. Ejemplos de estos son la cortisona, la asparaginasa, los salicilatos en altas dosis, el dextran de bajo peso molecular, el valproato y los antiinflamatorios no esteroideos.

### Utilidad clínica

La VES es considerada un marcador inflamatorio que puede deberse a infecciones, malignidad o enfermedad reumatológica, sin embargo, otros factores no inflamatorios la pueden afectar. Es por esta razón que no se considera una medida específica para establecer el diagnóstico de condiciones inflamatorias. Valores de VES mayor a 100 mm/h sugieren que existe una condición clínica importante que amerita atención, sin embargo, no establece un diagnóstico como tal. Causas comunes de VES mayor a 100 mm/h son infección como neumonía (frecuentemente *M. tuberculosis*), osteomielitis o endocarditis, enfermedades reumatológicas, como vasculitis, y neoplasias, como mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström. Se deben ampliar estudios según la historia clínica(11,13).

La respuesta de la velocidad de eritrosedimentación a la inflamación es lenta y poco sensible para inflamación leve. Se eleva de 24 a 48 horas después del inicio de la inflamación y cae lentamente posterior a su resolución, por esto es que se prefiere la proteína C reactiva como marcador de inflamación aguda debido a su cinética más rápida y su vida media más corta, la cual es de 19 horas. Una vez que la inflamación se resuelve disminuye la PCR, por lo que es útil tanto para el diagnóstico como para valorar la respuesta al tratamiento(14).

Actualmente la VES no se recomienda como estudio de laboratorio inicial. Sin embargo, tiene utilidad como criterio diagnóstico para enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide, polimialgia reumática y arteritis de células gigantes; además es utilizada como parámetro predictor y de monitoreo de infecciones ortopédicas(14).

En un estudio retrospectivo de Mayo Clinic se estudiaron 4807 pacientes con VES > 100 mm/h para valorar la prevalencia de las causas. En los resultados 40% presentaron VES > 100 mm/h debido a infección, 38% debido a enfermedad inflamatoria o autoinmune, 36% debido a malignidad, 23% debido a enfermedad renal, 21% enfermedad miscelánea y 4% sin diagnóstico claro o con pérdida de seguimiento. De las infecciones detectadas la más común fue la neumonía, seguida por la celulitis, la bacteremia, los abscesos y la osteomielitis. De las enfermedades inflamatorias o autoinmunes, la más prevalente fue la artritis reumatoide, seguida por la polimialgia reumática, el lupus eritematoso sistémico, la arteritis de células gigantes y la gota. Dentro de las malignidades la más común fue el mieloma múltiple, seguido por la gammapatía monoclonal de significado incierto, la macroglobulinemia de Waldenström, la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico(15).

Se realizó un estudio observacional retrospectivo similar en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina donde se incluyeron 879 pacientes. Esta muestra tenía un promedio de edad de 69 años y 57% fueron mujeres.

La etiología más frecuente al igual que en el estudio de Mayo Clinic fueron las enfermedades infecciosas con un 41.6 %, siendo la neumonía la causa más común. El segundo diagnóstico más frecuente fue el oncológico para un 21.6%, luego la autoinmune con un 12.9%, seguido de misceláneas (7%), combinación (6.7%), idiopático (5.9%) y por último la insuficiencia renal, 4.1%(11).

En malignidades como el linfoma de Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer gástrico, el carcinoma renal, el cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer colorrectal; valores elevados de VES son considerados de mal pronóstico. En pacientes con tumores sólidos, valores de VES >100 mm/h son considerados signo de metástasis. En la polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes el valor de VES es de ayuda para determinar la dosis y la duración de la terapia corticosteroide(8).

## Consideraciones en pediatría

En niños que manifiestan dolor articular, una VES aumentada de forma moderada (> 40 mm/h) se ha correlacionado con alta probabilidad de artritis séptica. En un estudio donde se combina la clínica (fiebre, negarse a apoyar la pierna) aunado a una PCR aumentada, leucocitosis mayor a 12.000 y VES > 40mm/h, se encontró una probabilidad predictiva de artritis séptica de 98%.

En niños con enfermedad de Kawasaki activa se encuentran valores aumentados y con la resolución del proceso inflamatorio se evidencia una disminución de la VES(7).

En pediatría, se encuentra como parte de los criterios diagnósticos de algunas enfermedades como la fiebre reumática aguda, también se utiliza para decisiones de manejo más adelante en la enfermedad y también, aún se utiliza como criterio de remisión en la Artritis Idiopática Juvenil, por lo que el estudio mantiene relevancia en la práctica médica(7).

## CONCLUSIÓN:

La VES es un estudio con muchos años de uso, de baja sensibilidad y especificidad por si solo. Sin embargo, en combinación con la clínica y otros parámetros de laboratorio, continúa siendo útil para el abordaje, diagnóstico diferencial y seguimiento de distintas patologías. Hay muchos factores a considerar al usar este parámetro, fisiológicos, medicamentosos y patológicos, por lo que un valor aislado alterado nunca debe tomarse como un dato confirmatorio de enfermedad. En la práctica médica es importante saber discriminar entre estos factores e individualizar cada caso con el fin de poder usar el valor de manera apropiada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*. 2016 Dec;115(6):317-21
2. Krzysztof Bochen, Anna Krasowska, Sylwia Milaniuk, Monika Kulczyńska, Andrzej Prystupa, Grzegorz Dzida. Erythrocyte sedimentation rate – an old marker with new applications. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2011;5(2):50-5.
3. Kristen J Bartlett,1 Ann P Vo,2 Justin Rueckert,3 Christina Wojewoda,3 Elizabeth H Steckel,4 Justin Stinnett-Donnelly, 5 Allen B Repp . Promoting appropriate utilisation of laboratory tests for inflammation at an academic medical centre. *BMJ open qua [Internet]*. February 2020;9. Available from: <http://bmjopenquality.bmj.com/>
4. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M, Vazquez-Temprano N, Tuñez C, Rey D, García-Iglesias C et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: New evidence for an old test. [Internet]. *PubMed.gov*. 2019 [cited 9 November 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441853/>

5. Clinical Pathology, Truman Medical Center, Kansas City, USA. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate: Continuing role for erythrocyte sedimentation rate. *Advances in Biological Chemistry*. 2014 Jan;4:5-9.
6. Payán González A, Jurado Orejuela D, Garzón Lancheros L. ¿Son válidos los métodos manuales modificados para determinar la Velocidad de Eritrosedimentación Globular (VSG) en laboratorios clínicos?. *Entramado* [Internet]. 2019 [cited 11 November 2021];16(1):230-238. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/entra/v16n1/2539-0279-entra-16-01-230.pdf>
7. Elaine S Ramsay MAL. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood - Education and Practice* [Internet]. 2015;100(1):30-5. Available from: <https://ep.bmj.com/content/100/1/30.info>
8. Yucel M, Ihtiyar A, Koseoglu M. The effect of diurnal variation on erythrocyte sedimentation rate. *Turkish Journal of Biochemistry* [Internet]. 2020 [cited 11 November 2021];46(1):59-63. Available from: <https://www-degruyter-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/document/doi/10.1515/tjb-2020-0025/html>
9. Kushner I. Acute phase reactants [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2021 Nov 8]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=esr%20&sectionRank=1&usage\\_type=default&anchor=H9&source=machineLearning&selectedTitle=1-150&display\\_rank=1#](https://www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?search=esr%20&sectionRank=1&usage_type=default&anchor=H9&source=machineLearning&selectedTitle=1-150&display_rank=1#)
10. Suhad Ali Khazal JMSZ. Erythrocyte Sedimentation Rate Levels Among A Sample of Pregnant Women Attending Health Centers in Erbil-Iraq. *Journal of Education and Practice* [Internet]. 2016;7(20):129-37. Available from: <https://files.eric.ed.gov/fulltext/EJ1109226.pdf>
11. Otero-Castro V, Bonella B, Cristaldo N, Fiorentini F, Giunta D, Massimino B et al. Eritrosedimentación extremadamente elevada en una población de adultos en la ciudad de Buenos Aires. *Revista chilena de infectología*. 2017;34(4):314-318.
12. Guillermo Urquizo Ayala, Raúl Arteaga Coarite, Patricia Chacón Yucra. Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Revista Médica la Paz* [Internet]. 2019;25(2). Available from: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582019000200013&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582019000200013&script=sci_arttext)
13. Hale A, Ricotta D, Freed J. Evaluating the Erythrocyte Sedimentation Rate. *JAMA*. 2019;321(14):1404.
14. Lapić I, Padoan A, Bozzato D, Plebani M. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Acute Inflammation. *American Journal of Clinical Pathology*. 2019;153(1):14-29.
15. Daniels L, Tosh P, Fiala J, Schleck C, Mandrekar J, Beckman T. Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rates: Associations With Patients' Diagnoses, Demographic Characteristics, and Comorbidities [Internet]. *PubMed.gov*. 2017 [cited 9 November 2021]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101933/>



## Importancia del seguimiento a la función renal en la inmunoterapia.

Importance of monitoring renal function in immunotherapy.

Mateo Uribe-Ramírez <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Contacto: mateo.uribe@upb.edu.co

### RESUMEN

La elevada mortalidad en pacientes con cáncer ha impulsado el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas entre las que toma especial relevancia la inmunoterapia, un tipo de tratamiento en el que se emplean sustancias con el fin de estimular la respuesta inmune del organismo para combatir de manera más eficiente algunas patologías. Esta opción de tratamiento ha demostrado resultados más favorables que otras terapias, sin embargo, su implementación se ha asociado con lesiones renales agudas y nefrotoxicidad, ocasionada principalmente por una desmesurada respuesta inmune que puede provocar disminución del flujo sanguíneo renal, lesiones del intersticio por infiltrados inflamatorios o fenómenos obstructivos predominantes en la nefrona distal favorecidos por los restos de células tumorales resultantes de la acción de la inmunoterapia y la cantidad anormal de ácido úrico. Si bien estos efectos adversos no se presentan con una alta frecuencia, se cree que los elementos utilizados en este tipo de terapia pueden ser la causa de un importante porcentaje de patologías renales en los pacientes que reciben el tratamiento.

**Palabras Clave:** Nefrotoxicidad, Inmunotoxicidad, Cáncer, Inmunoterapia..

### ABSTRACT

High mortality in cancer patients has stimulated the development of new therapeutic alternatives. Immunotherapy has special relevance, a kind of treatment that stimulates the body's immune response to have a better deployment and act more efficiently against some pathologies. This treatment in particular has shown better results in comparison to other therapies, although, it has been associated with acute kidney injury (AKI) and nephrotoxicity that is mostly caused by an excessive immune response that can cause reduced renal blood flow, interstitial injury secondary to infiltrates, as well as inflammatory or obstructive phenomena. Although these adverse effects are rare, it is believed that the elements used in this type of therapy may be the cause of a significant percentage of kidney pathologies in patients receiving said treatment

**Keywords:** Nephrotoxicity, Immunotoxicity, Cancer, Immunotherapy.

#### Cómo citar:

Uribe-Ramírez, M. Importancia del seguimiento a la función renal en la inmunoterapia. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 51-64. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.406>

Recibido: 01/Dic/2021

Aceptado: 29/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022



## INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte más frecuente a nivel mundial, solo en 2020 se estima que ocurrieron cerca de 606.520 fallecimientos a causa de esta afección en Estados Unidos, un valor que sobrepasa las muertes reportadas en el mismo año provocadas por el SARS-CoV 2 en dicho país (1,2,3).

La elevada tasa de mortalidad del cáncer ha impulsado la investigación y el desarrollo de tratamientos más eficaces y que reduzcan los efectos adversos de las terapias actuales, lo que ha puesto en el objetivo de la investigación médica el desarrollo de inmunoterapia dirigida a esta patología, que debido a su impacto en la supervivencia de los pacientes tratados en comparación con las cifras anteriores a su implementación se ha posicionado como un tratamiento de elección para los principales tipos de cáncer, sin embargo, de manera similar a lo que ocurre en la quimioterapia, los fármacos utilizados en este tratamiento se asocian a nefrotoxicidad y lesiones renales agudas (4).

Se han descrito diferentes mecanismos mediante los cuales los fármacos implementados en inmunoterapia pueden ocasionar lesión renal aguda, sin embargo, son efectos poco frecuentes y en la mayoría de los casos pueden revertirse al detener la administración del fármaco (5,6,7,8). Entre los mecanismos de daño renal propuestos destacan el síndrome de tormenta de citocinas, la proliferación y respuesta inmunológica exacerbada de células T que ocasiona la aparición de infiltrados inflamatorios en el intersticio renal, pérdida de la tolerancia inmunitaria, cambios en la estructura de las células epiteliales viscerales (podocitopatías) y síndrome de lisis tumoral (6,7,9,10).

Los interferones, los inhibidores del punto de control y la infusión de células CAR-T (Chimeric antigen receptor T cells) han demostrado una alta eficacia en el tratamiento contra el cáncer y han sido algunos de los desarrollos más importantes de la inmunoterapia (7).

La implementación de los inhibidores de puntos de control inmunológico se hace cada vez más frecuente y su uso ha sido aprobado con rapidez en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Sin embargo, la respuesta que estos desencadenan en las células T está asociada con toxicidad autoinmune en varios tejidos, entre los que se encuentra el tejido renal, en el cual el uso de inhibidores del punto de control inmunológico puede ocasionar daño renal agudo, generalmente secundario a inflamación del espacio intertubular, fenómeno denominado nefritis intersticial (5,11,12,13).

El uso de interferones en el tratamiento contra el cáncer fue uno de los tipos de inmunoterapia más implementados en el tratamiento de melanoma y otros tumores hace un poco más de 10 años, su uso se ha asociado a lesión renal aguda, los mecanismos por los que pueden ocasionar afectaciones renales no están aún bien descritos, pero una fuerte hipótesis es que inducen cambios en los procesos podales de las células epiteliales viscerales, afectando la funcionalidad del filtro renal (7).

Por su parte, la terapia celular adoptiva mediada por la infusión de células CAR-T se relaciona activamente con dos mecanismos de lesión renal, el primero involucra una tormenta de factores pro-inflamatorios como las citocinas, lo que finalmente conlleva a una reducción del flujo sanguíneo renal por una acumulación del líquido corporal en el intersticio (14). El segundo mecanismo involucra lesión renal secundaria a fenómenos obstructivos principalmente dados en el túbulo colector, esta obstrucción es favorecida por restos de células tumorales que se liberan al torrente sanguíneo luego de la acción de las células CAR-T lo que ocasiona desequilibrios hidroelectrolíticos por un aumento en la concentración plasmática de algunos iones; además se genera un aumento en la producción de ácido úrico, el cual se sedimenta en la nefrona distal e induce la formación de cristales (14).

## **Materiales y métodos**

Para esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos que estuvieran publicados en libros o revistas científicas de manera regresiva iniciando con la información publicada en el último año, avanzando hasta las publicaciones realizadas en los últimos 5 años para el caso de los estudios clínicos y de los últimos 10 años para las definiciones que no hubiesen tenido cambios significativos en la literatura actual.

Para encontrar la información se recurrió a bases de datos como PubMed, Scielo, Elsevier y Clinical Key. Además, se implementaron en la búsqueda las palabras clave Inmunoterapia, terapia biológica, cáncer, tratamiento, falla renal, nefrotoxicidad, compromiso renal, riñón, interferones, Células CAR-T y daño renal; dichas palabras fueron combinadas mediante la utilización de operadores booleanos con el fin de reducir los resultados a la literatura que contuviera información de interés.

## **Inmunoterapia**

La inmunoterapia es un tipo de terapia biológica con la cual se pretende mejorar o reestablecer la función del sistema inmunológico y combatir de manera más eficiente enfermedades como el cáncer (15,16,17,18).

Las terapias biológicas se pueden clasificar en dos grandes grupos según su mecanismo de acción:

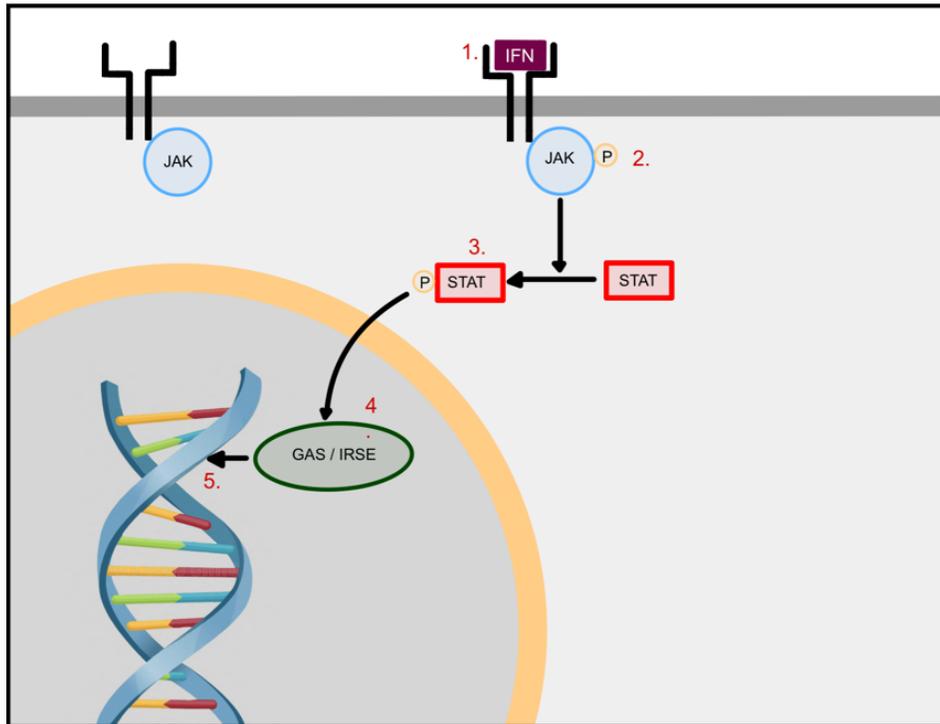
Estimuladores del sistema inmune: En esta se incluyen vacunas, terapia celular adoptiva (CAR T cell), factores estimulantes y anticuerpos (15,16,17,18).

Inhibidores del entorno inmunosupresor de los tumores: En esta categoría se incluyen estrategias que implementan anticuerpos para neutralizar las defensas de las células tumorales frente al sistema inmune e inhibidores del punto de control (15).

## **Interferones**

Los interferones son un tipo de glucoproteínas que se producen de manera natural en el organismo y que en la actualidad se sintetizan de manera artificial en laboratorios para ser implementados en el tratamiento antineoplásico, este tipo de inmunoterapia ha sido implementado ampliamente en el tratamiento de cáncer de piel y en menor medida en otros tipos de cáncer (19,20). Su acción terapéutica anticancerígena se basa principalmente en la propiedad de estas moléculas de inhibir el crecimiento de células tumorales induciendo la diferenciación de este tipo de células o afectando genes como el pRB o el c-myc que intervienen en el ciclo celular, mediante procesos de fosforilación y desfosforilación iniciados por proteínas activadoras de cinasas o Janus cinasas (JAK) de unión a los interferones que envían señales al núcleo mediante traductores de señales como los STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) (19). Este grupo de glucoproteínas también pueden activar procesos de muerte celular programada (fenómeno conocido como apoptosis) en las células tumorales (19) (Ver figura 1).

Figura 1. Mecanismo de acción general para los interferones (19)



Mecanismo de acción general para los interferones. 1 El interferón (IFN) se une a su receptor de membrana, 2 La unión del interferón favorece la fosforilación de la proteína Janus Cinasa (JAK), 3 la fosforilación de la JAK favorece a su vez la fosforilación de transductores STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription), 4 los STAT se unen a secuencias activadas gamma (GAS) y a elementos reguladores estimulados por interferón (ISRE), 5 Todo el proceso termina con la inhibición o activación de la expresión de algunos genes como el pRB o el c-myc (Elaboración propia).

## Inhibidores del punto de control

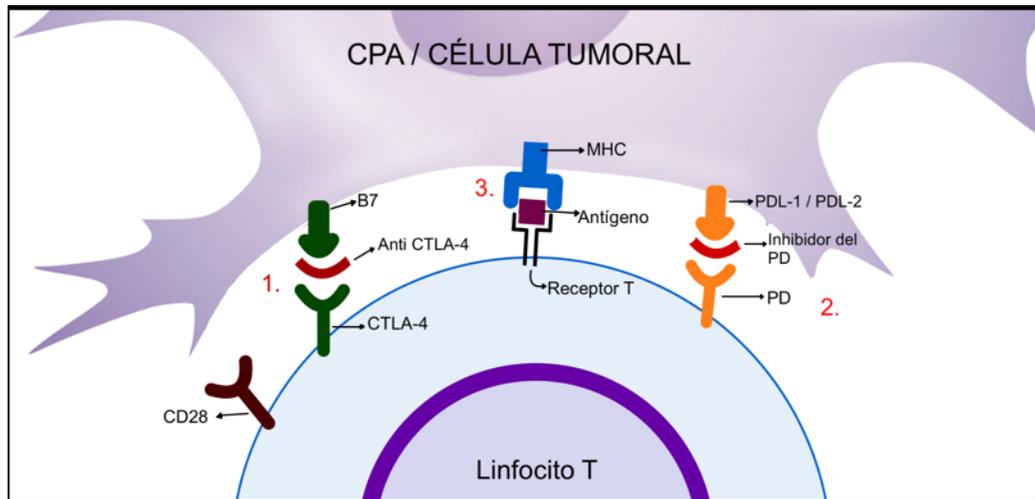
Este tipo de inmunoterapia pasiva tiene como función potencializar la respuesta inmunológica natural del organismo, inactivando moléculas moduladoras de la actividad inmunológica como lo son el CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) y el receptor PD (Receptor de muerte celular programada) con el fin de permitir una respuesta más agresiva del sistema inmune frente a las células tumorales (21,22).

Los anti CTLA-4 son un grupo de fármacos dirigidos a bloquear la señal moduladora del sistema inmune generada por el CTLA-4 al impedir su unión a la molécula B7 que expresan las células presentadoras de antígenos (21,22). El receptor CTLA-4, también llamado receptor CD152, es una molécula presente en los linfocitos T durante su activación y cuyo objetivo es interactuar con el receptor B7 de la célula presentadora de antígenos para inhibir la activación del linfocito T, por lo que es responsable de modular la respuesta y tolerancia del sistema inmune (21,22); se han propuesto dos mecanismos de acción de este receptor, el primero contempla la regulación negativa del linfocito mediada por señales inhibitorias, el segundo se trata de un proceso de antagonismo competitivo de las señales activadores del linfocito T proveniente del receptor CD28 (23,24,25,26,27,28,29).

Los inhibidores del PD son un grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en impedir la unión del receptor PD expresado por los linfocitos activados, a las proteínas PDL-1 o PDL-2 presentes en la célula

presentadora de antígenos (21,22). El receptor PD o también conocido como receptor de muerte programada es una molécula moduladora de la respuesta inmune que produce señales inhibitorias o de inactivación de los linfocitos T posterior a la unión con las proteínas PDL-1 o PDL2 que están presentes en las células presentadoras de antígenos y en muchas ocasiones también en células tumorales, con lo que el tumor se protege de la respuesta inmune al desactivar las células T (30) (Ver figura 2).

Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores del punto de control (21,22,30). Mecanismo de acción de los inhibidores de punto de control.

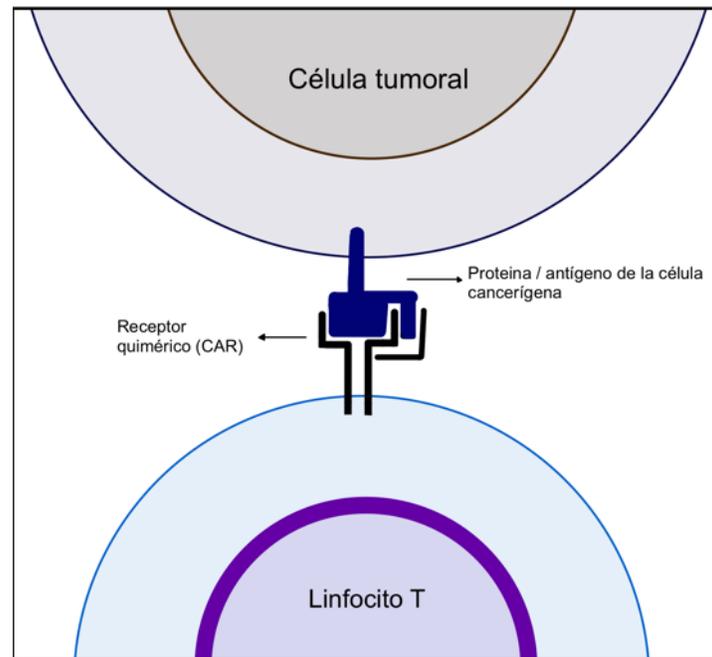


El punto 1 muestra como el Anti CTLA-4 (Anti Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) impide la unión entre el receptor CTLA-4 (Anti Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) del linfocito T con la molécula B7 de la célula presentadora de antígenos (CPA) evitando que se inhiba la acción de respuesta del linfocito T. El punto 2 muestra como el inhibidor del receptor de muerte celular programada (PD) impide la unión de este receptor con los ligando de muerte celular programada 1 y 2 (PDL -1/ PDL - 2). El punto 3 muestra la presentación antigénica que realiza la CPA al linfocito mediante el Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (Elaboración propia).

## Células CAR-T

Las células CAR-T o células con receptor de antígeno quimérico son un tipo de terapia adoptiva en la que se extraen linfocitos T del paciente para modificarlos genéticamente transfiriéndole a estas células mediante un vector viral el gen que codifica para la síntesis del receptor quimérico, el cual es un tipo especial de receptor capaz unirse a proteínas presentes en ciertos tejidos cancerígenos y desencadenar reacciones de señalización celular con el fin de activar y estimular las células T e inducir la erradicación del tumor (14,31,32,33). Además, esta terapia tiene la capacidad de incrementar la producción de citocinas proinflamatorias y reducir la cantidad de linfocitos T reguladores, lo que potencia la respuesta inmune y el posible éxito frente al tejido cancerígeno (14,31,32,33,34) (Ver figura 3).

Figura 3. Elementos que participan en la terapia celular adoptiva o de células CAR - T (Chimeric antigen receptor T cells) (15).



## Mecanismos de daño renal inducido por inmunoterapia

### Daño renal ocasionado por inhibidores del punto de control

Los inhibidores del punto de control corresponden a uno de los elementos de inmunoterapia más utilizados en la actualidad y se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, sin embargo, se han vinculado con nefrotoxicidad, representando una causa de insuficiencia renal aguda medida por el sistema inmunológico en pacientes tratados con inmunoterapia (9,10). El principal daño identificado en el uso de inhibidores del punto de control compromete el intersticio renal, ocasionando una nefritis intersticial; se ha visto que también se relacionan con necrosis tubular (9,10).

La nefritis intersticial es un tipo de patología renal definida por la presencia de infiltrados inflamatorios en el intersticio renal y que puede ocasionar la pérdida progresiva de la función renal (35,36). Esta es la patología más común en pacientes tratados con inhibidores del punto de control demostrada mediante biopsia, sin embargo, el mecanismo por el que estos fármacos pueden ocasionar daño renal no está bien esclarecido, se cree que está dada por una proliferación y respuesta excesiva de células T, acompañado de una pérdida de tolerancia inmunitaria y la activación exacerbada de células T, memorias preparadas de manera previa, generando inflamación y lesión tubulointersticial (5, 12, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45).

Algunos estudios han concluido que esta complicación puede afectar entre el 1 y el 5% de los pacientes y han coincidido en la importancia de monitorear la función renal debido a que se puede presentar como una complicación silenciosa que puede o no estar acompañada de algunos signos como proteinuria (5,12,37,38). Además, se resalta en estos estudios la contribución del uso de otros fármacos como AINES o IBP (Inhibidores de bomba de protones) de manera combinada o inmediatamente anterior a la inmunoterapia con inhibidores del punto de control, para desarrollar un riesgo mayor de patologías renales (5,7,12,37,38,39,40,41,42,43,44,45).

## **Nefropatía por cambios mínimos ocasionada por interferones**

La nefropatía por cambios mínimos se caracteriza por la presencia de un síndrome nefrótico con proteinuria elevada y acompañado generalmente de edema (7). En esta patología no se evidencian lesiones morfológicas en el examen patológico mediante el uso de microscopio óptico, sin embargo, al realizar un análisis en microscopía electrónica se pueden apreciar lesiones en los pedicelos de las células epiteliales viscerales, los cuales pueden llegar a desaparecer (7). Esta patología se ha definido como una de las principales causas de síndrome nefrótico y se asocia aproximadamente el 20% de los casos de síndrome nefrótico idiopático en adultos (6,46,47,48,49,50,51,52,53,54).

El uso de algunos fármacos de inmunoterapias como los interferones se ha asociado a modificaciones irreversibles en la estructura del podocitos en la que se ven involucrados los pedicelos, modificando así la función de la célula epitelial visceral y ocasionando una nefropatía por cambios mínimos de tipo secundaria que suele detener su progresión con la interrupción del fármaco y en ocasiones con la administración de glucocorticoides (7,55).

## **Nefrotoxicidad secundaria a terapia con células CAR-T**

La toxicidad renal inducida por terapia con células CAR-T está determinada en la mayoría de los casos reportados por el síndrome de liberación de citocinas que da como resultado una disminución sostenida del flujo sanguíneo renal y fenómenos inflamatorios que finalmente llevan a lesiones renales agudas (7,8,56,57). Además, en una menor proporción se puede presentar un síndrome de lisis tumoral que puede evolucionar hasta lesiones renales agudas (7,8,56,57,58,59,60,61).

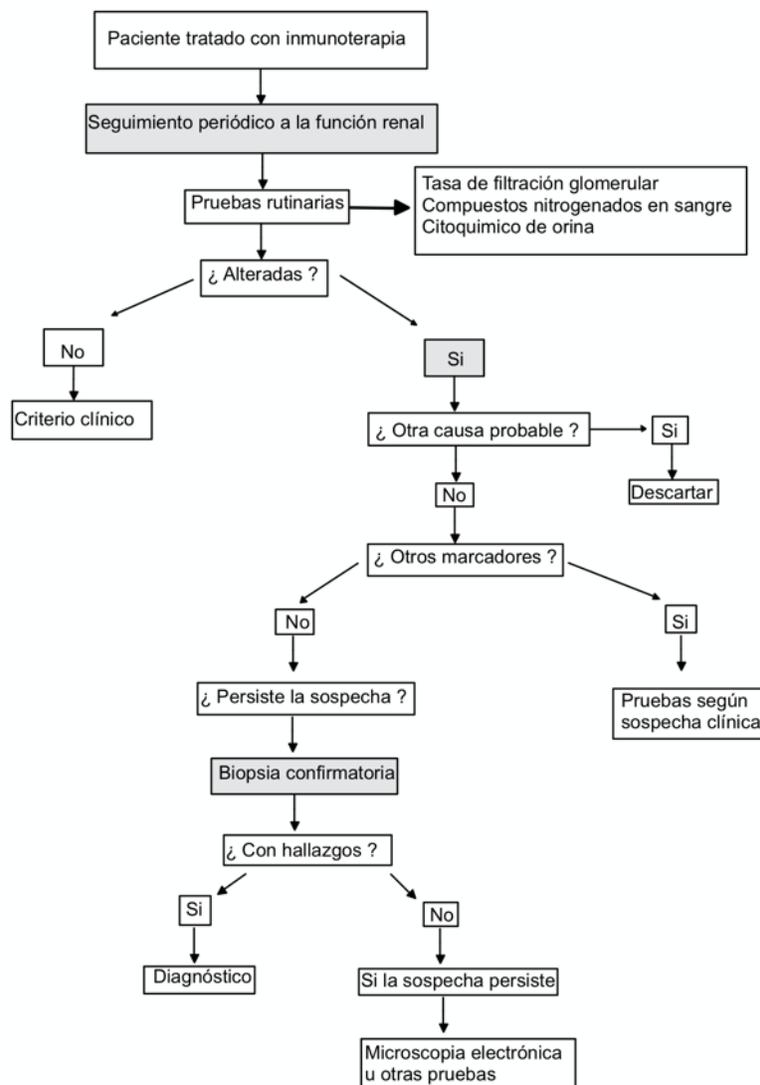
El síndrome de liberación de citocinas se presenta con un cuadro febril sostenido durante aproximadamente 7 días acompañado o no de signos de shock, disfunción cardíaca, elevación de la proteína C reactiva y creatinina sérica, además de signos de toxicidad como pueden ser cambios en el estado neurológico (15). Este síndrome puede ocasionar una falla orgánica sistémica o en un órgano específico como es el caso de los riñones, los cuales debido a los elevados niveles de citocinas proinflamatorias, en especial de la IL-6, que pueden ser producidas directamente por las células CAR-T implantadas o por otras células del sistema inmune estimuladas a su vez por las células CAR-T provocando disminución del gasto cardíaco e hipovolemia secundaria a una vasodilatación sistémica que aumenta la permeabilidad de los capilares sanguíneos, aumentando la filtración de líquido plasmático hacia el intersticio o también llamado tercer espacio del líquido corporal, esta marcada disminución del volumen plasmático induce a una disminución del flujo sanguíneo renal para preservar un flujo adecuado a órganos como corazón y cerebro, si bien el riñón recibe en condiciones normales un flujo sanguíneo mucho mayor a sus exigencias metabólicas, es un órgano extremadamente dependiente de la perfusión sanguínea para mantener su funcionalidad, lo que indica que no puede sobrevivir con un flujo sanguíneo restringido durante un largo período y bajo condiciones de hipoperfusión puede generar una lesión renal aguda pre-renal o una lesión tubular aguda en caso de que la hipotensión se presente durante un tiempo suficiente para ocasionar daños en las células tubulares (8,16,58,59).

También se ha asociado la toxicidad renal al síndrome de linfocitosis hemofagocítica o también conocido como síndrome de activación macrófaga, el cual es provocado por la respuesta inmune inapropiada y generalmente exacerbada frente a un estímulo, provocando una respuesta inflamatoria desmedida que involucra una tormenta de citocinas, las cuales llevan finalmente a desarrollar una lesión renal como fue explicado en el síndrome de liberación de citocinas. Se cree que en el caso de los pacientes tratados con células CAR-T, estas son el desencadenante de la desmesurada respuesta inmune, provocando una lesión renal aguda de tipo pre-renal que puede evolucionar a una lesión tubular aguda si no se interviene rápidamente (16,62,63,64).

El síndrome de lisis tumoral se produce como consecuencia de la liberación de restos o componentes celulares al torrente sanguíneo luego de la destrucción de células malignas, inicialmente estaba contemplado en la

quimioterapia citotóxica, pero en la actualidad se sabe que también puede ser una consecuencia de la inmunoterapia mediada por células CAR-T (65,66,67). El resultado de la presencia de estos componentes celulares en sangre desencadena una elevada concentración plasmática de algunos iones como fosfato y potasio, una reducción de la concentración plasmática de calcio y una elevada producción, y por consiguiente concentración plasmática de ácido úrico; este exceso de iones y ácido úrico excede la capacidad de los riñones de limpiar el plasma de dichas sustancias y provoca alteraciones hidroeléctricas graves que pueden desencadenar una lesión renal aguda (65,66,67,68,69). Por su parte, el exceso de ácido úrico, llamado hiperuricemia, por sí solo puede exacerbar y acelerar la obstrucción de la nefrona distal favoreciendo la formación de cristales por precipitación del ácido úrico y finalmente desencadenando una lesión renal obstructiva (65,66,67,68,69). Además, en este síndrome se producen factores pro-inflamatorios que inducen vasoconstricción renal y pueden llevar a una lesión renal aguda por disminución en el flujo sanguíneo y/o la exacerbada respuesta inflamatoria (70).

Figura 4. Seguimiento a la función renal en pacientes sometidos a tratamiento con inmunoterapia (74,75).



Si bien estos son los principales mecanismos de lesión renal asociados a inmunoterapia, es importante destacar que el uso de estas opciones de tratamiento en combinación con quimioterapia es una posibilidad que se

está desarrollando en la actualidad, diversos estudios muestran su eficacia en el tratamiento de algunos tipos de cáncer agresivos como cáncer de mama triple negativo, adenocarcinoma de páncreas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma metastásico progresivo o cáncer de próstata (70,71). Sin duda, esta terapia combinada se implementará cada vez con mayor frecuencia, lo que puede generar lesión renal aguda por mecanismos no contemplados en esta revisión que pueden cobrar especial relevancia, teniendo en cuenta la capacidad nefrotóxica de cada una de estas terapias de manera aislada, por lo que al combinarlas se puede potenciar su efecto nocivo en el riñón (71,72).

El seguimiento a la función renal en los pacientes tratados con inmunoterapia es imperativo para detectar de manera oportuna la lesión renal aguda ocasionada por este tipo de tratamiento y se hace de vital importancia no solo para evitar el fracaso terapéutico, sino también para evitar complicaciones de la LRA potencialmente riesgosas como insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones, complicaciones neurológicas, entre otras (73).

Las pruebas para el seguimiento a la función renal en pacientes que reciben inmunoterapia contemplan las pruebas tradicionales como determinación de compuestos nitrogenados en suero o plasma, determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y citoquímico de orina en el que toman especial relevancia la proteinuria, piuria, hematuria y la presencia de cristales en el sedimento (74). Además de esto, un estudio realizado recientemente planteó la utilidad de otros biomarcadores como la elevación Proteína C reactiva acompañada de un aumento en la proteína fijadora de retinol en orina o en la creatinina en orina (uRBP/Cr), los cuales pueden diferenciar la LRA ocasionada por el uso de inhibidores del punto de control de otras causas de LRA (75) (Ver figura 4).

Seguimiento a la función renal en pacientes sometidos a tratamiento con inmunoterapia. Se propone un algoritmo con la idea de orientar al lector en una posible secuencia de pruebas para detectar lesión renal aguda (LRA) (Elaboración propia).

## **CONCLUSIÓN**

Si bien la inmunoterapia es uno de los más grandes y recientes avances de la medicina en cuanto a tratamiento para el cáncer y sus resultados han impactado de manera muy positiva en la mortalidad de los pacientes que padecen de este tipo de enfermedad, se observa que tras su uso puede haber efectos adversos que comprometen la funcionalidad renal de manera aguda. Aunque aún no está claramente definida la epidemiología de estas complicaciones, se evidencia que no es un fenómeno poco probable y que en conjunto la inmunoterapia puede asociarse a un importante porcentaje del compromiso renal en pacientes que reciben este tratamiento. Además, es importante enfatizar en la ausencia de signos que indican lesiones renales en estos pacientes, por lo que la complicación puede ser inadvertida por el personal médico, por lo que se invita a los profesionales tratantes a hacer una evaluación periódica de la funcionalidad renal con pruebas de rutina para hacer una pronta detección de compromiso renal, que además puede empeorar el pronóstico del paciente y así analizar un plan de acción para minimizar los daños y favorecer la correcta recuperación de los pacientes, aumentando así las cifras de éxito de este tipo de terapias.

## **Conflicto de intereses**

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

## **Declaración de financiamiento**

Este proyecto de revisión no recibió fondos de financiación de ninguna organización o persona.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(1):7-33.
2. Rizzo S, Chawla D, Zalocusky K, Keebler D, Chia J, Lindsay L, et al. Descriptive epidemiology of 16,780 hospitalized COVID-19 patients in the United States. 2020; 29.
3. Centers for Disease Control and Prevention – Daily Updates of Totals by Week and State.
4. Redondo B, Moliz C, Alonso M, Paz-Ares L, Praga M, Morales E. Inmunoterapia en el cáncer: grandes expectativas en el mundo de la oncología, pero un motivo de preocupación renal. *Nefrología*. 2019;39(1):94-6
5. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(2):435e46
6. Ballarin J, Arce Y, Marco H, Da Silva I, Díaz M. Nefrología al día. Nefropatía por Cambios mínimos
7. M. de Francisco ÁL, Macía M, Alonso F, García P, Gutiérrez E, Quintana LF, et al. Efectos renales adversos del actual tratamiento del cáncer. *Nefroplus [Internet]*. 2019 Jun 1 [cited 2021 Nov 30];11(01):1-12.
8. Canter D, Kutikov A, Sirohi M et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients with solid renal tumors. *Urology* 2011; 77[4]:781-785
9. Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1077-1079
10. Steinel NC, Lee EM, Viggiano D et al. The renal adverse effects of cancer immunotherapy. *J Nephrol* 2020; 33: 467-481
11. Seethapathy H, Street S, Strohbahn I, Lee M, Zhao SH, Rusibamayila N, et al. Immune-related adverse events and kidney function decline in patients with genitourinary cancers treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2021;157:50-8
12. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(12): 1692e700
13. Seethapathy H, Zhao S, Strohbahn IA, et al. Incidence and clinical features of immune-related acute kidney injury in patients receiving programmed cell death ligand-1 inhibitors. *Kidney Int Rep* 2020;5(10):1700e5
14. Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.128
15. de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutierrez E, Quintana LF, et al. Onco-Nefrología: cáncer, quimioterapia y riñón. *Nefrología*. 2019 Sep;39(5):473-81.
16. Jhaveri KD, Rosner MH. Chimeric antigen receptor T cell therapy and the kidney: What the nephrologist needs to know. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:796

17. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12:278–87.
18. Hasan M, Alam S, Poddar SK. Antibody-drug conjugates: A review on the epitome of targeted anti-cancer therapy. *Curr Clin Pharmacol*. 2018; 13:236–51.
19. González Sánchez Namirys, Armada Esmores Zoila, Llópez Casanova Linnet. Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. *Medicentro Electrónica* 2017 ; 21( 3 ): 192-198
20. Bello-Alvarez C. Quantification of mRNA in malignant glioma (U-87 cell line) in vitro model treated with the combination of interferon alpha2b and gamma IFNs [tesis]. Havana University: CIGB; 2011.
21. Molinero Muñoz M, Zamora Barrios MD, Martínez Sesmero JM. Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos. *Rev. OFIL·ILAPHAR* . 2020; 30( 4 ): 325-328
22. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(4):119-142
23. Fernández-Ponce C, Hernández-Martínez J, Silvera-Redondo C. Ctl4-4, una molécula que inhibe la activación de los linfocitos T. *salud uninorte*. 2006;2(2011-7531).
24. Frauwirth, K.; Thompson, CB. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *J. Clin. Invest*. 2002; 109(3): 295-9.
25. Janeway, C.; Travers, P.; Walport, M.; Capra, D. *Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*, 4ª ed., pp. 163-190. Barcelona: Masson, 2000.
26. Teft, W.A.; Kirchhof, MG.; Madrenas J. A Molecular Perspective of CTLA-4 Function. *Annu. Rev. Immunol*. 2006; 24:65-97.
27. Carreño, BM.; Bennett, F.; Chau, T. et al. CTLA-4 (CD152) Can Inhibit T Cell Activation by Two Different Mechanisms Depending on Its Level of Cell Surface Expression. *J. Immunol*. 2000; 165(3):1352-6.
28. Cinek, T.; Sadra, A.; Imboden, J. Cutting Edge: Tyrosine-Independent Transmission of Inhibitory Signals by CTLA-4. *J. Immunol*. 2000; 164(1):5-8.
29. Baroja, M.; Vijaykrishnan, L.; Bettelli, E. et al. Inhibition of CTLA-4 Function by the Regulatory Subunit of Serine/Threonine Phosphatase 2A. *J. Immunol*. 2002; 168(10):5070-78.
30. Wong K, Shen J, D'Ambruso S, Stefanoudakis D, Drakaki A. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Metastatic Cancer Post Solid Organ Transplantation: A Case Report and Review of the Literature. *Transplant Proc*. 2019 Nov;51(9):3053-3058
31. Martínez-Sánchez L, Álvarez-Hernández L, Isaza M. Células T CAR: Proeza que traspasa los avances en el tratamiento de las malignidades hematológicas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2018, 34 (4)
32. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 2015;348(6230):62-8. doi: 10.1126/science.aaa4967.

33. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 365(8):725-33. doi: 10.1056/NEJMoa1103849
34. Schubert ML, Hoffmann JM, Dreger P, Müller-Tidow C, Schmitt M. Chimeric antigen receptor transduced T cells: Tuning up for the next generation. *Int J Cancer*. 2017 Nov 9. doi: 10.1002/ijc.31147
35. Gonzalez Monte E, Caravaca Fontan F, Fernández Juárez G. Nefrología al día. Nefropatías Intersticiales.
36. Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Dec;25(6):558
37. Sury K, Perazella MA, Shirali AC: Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 14: 571-588, 2018
38. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, Le DT, Lipson EJ, Glezerman IG, Wolchok J, Cornell LD, Feldman P, Stokes MB, Zapata SA, Hodi FS, Ott PA, Yamashita M, Leaf DE: Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 90: 638-647, 2016.
39. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S: Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 68: 287-291, 2016
40. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, Gaber L, Lahoti A, Workeneh B, Chen S, Lin J, Abdel-Wahab N, Tayar J, Lu H, Suarez-Almazor M, Tannir N, Yee C, Diab A, Abudayyeh A: Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: Single-center experience. *J Immunother Cancer* 7: 2, 2019.
41. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, Varga A, Malka D, Leary A, Michels J, Michot JM, Marabelle A, Lambotte O, Amoura Z, Soria JC, Kaaki S, Quellard N, Goujon JM, Brocheriou I: Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 12: 81-88, 2019
42. Murakami N, Motwani S, Riella LV: Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer* 41: 100-110, 2017
43. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B: Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med* 361: 211-212, 2009
44. van den Brom RR, Abdulahad WH, Rutgers A, Kroesen BJ, Roozendaal C, de Groot DJ, Schroeder CP, Hospers GA, Brouwer E: Rapid granulomatosis with polyangiitis induced by immune checkpoint inhibition. *Rheumatology (Oxford)* 55: 1143-1145, 2016
45. Gao B, Lin N, Wang S, Wang Y: Minimal change disease associated with anti-PD1 immunotherapy: A case report. *BMC Nephrol* 19: 156, 2018
46. Habib R, Lévy M, Gubler MC: Clinicopathological correlations in the nephrotic syndrome. *Paediatrician* 1979; 8: 325-348
47. Cameron JS: The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 157-171.
48. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J: Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis*. 2003; 42:1107-1113.

49. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621- 631.
50. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM: The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 647-651.
51. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, Verani R: Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55:1885-1890.
52. Srivastava T, Simon SD, Alon US: High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:13-18.
53. McGrogan A, Franssen FMC, de Vries CS: The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 414- 430.
54. Sharples PM, Poulton J, White RH: Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1014-1017.
55. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN-alpha, -beta, or -gamma is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 607-615
56. patients: clinical significance for 1-year mortality *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2011;53[1]:38-45.
57. Königsbrügge O, Lötsch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thromb Res.* 2014 ;134[1]:44-9.
58. de Francisco ALM, Fernandez E, Cruz JJ, Casas MT, et al. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med.*2010; 21[4]: 327-32.
59. Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N et al. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:124-133.
60. Jhaveri KD, Shah HH, Patel Ch, et al. Glomerular Diseases Associated With Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21:48-55.
61. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:1847-1848.
62. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Anales de Pediatría.* 2018 Aug;89(2):124.e1-8.
63. E. Janka. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.*, 63 (2012), pp. 233-246
64. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol.*, 15 (2008), pp. 359-367
65. Rovelo-Lima JE, García-Rodríguez FM, Alvarado-Silva C, Jiménez-Villanueva X, Aboharp-Hassan Z, Sosa-Duran EE. Síndrome de lisis tumoral. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2010

66. Cheson BD, Heitner Enschede S, Cerri E, Desai M, Potluri J, Lamanna N et al. Tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia with novel targeted agents. *Oncologist*. 2017; 22 (11):1283-1291.
67. Calvo-Villas JM. Síndrome de lisis tumoral. *Med Clin*. 2019; 152 (10): 397-304.
68. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med*. 2004; 116 (8): 546-554.
69. Hochberg J, Cairo M. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008; 93 (1): 9-13.
70. Soares M, Feres GA, Salluh JIF. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64 (5): 479-481
71. Mechanisms and therapeutic potentials of cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cancer Letters*. 2019 [;452:66-70.
72. Wu J, Waxman DJ. Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Letters*. 2018; 419:210-21.
73. Miyahira Arakaki Juan Manuel. Insuficiencia renal aguda. *Rev Med Hered*. 2003; 14 (1 ): 36-43
74. Gaínza F. Insuficiencia Renal Aguda. *Nefrología al día, Sociedad española de Nefrología*. 2020.
75. Isik B, Alexander MP, Manohar S, Vaughan L, Kottschade L, Markovic S, et al. Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. *Kidney International Reports*. 2021 Apr;6(4):1022-31.

## Conceptos actuales de la terapia con insulina. Current concepts of insulin therapy.

José G. Jiménez-Montero <sup>1</sup> Mayra Villegas-Barakat <sup>2</sup> María L. Carvajal Solórzano <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Especialidad, Decanatura de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas y Departamento de Endocrinología, Hospital CIMA, San José, Costa Rica.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica.

Contacto: jimenezmj@ucimed.com

### RESUMEN

Se realizó una búsqueda de artículos y revisiones disponibles en revistas científicas que incluían el tema de diabetes, hiperglucemia, complicaciones de la diabetes, terapia insulínica y guías de manejo de la diabetes de los últimos 20 años. Se presentan las indicaciones de la insulina, su dosificación, vía de administración según la situación clínica del paciente y las formulaciones de insulina disponibles para Costa Rica. Se presentan las diferencias entre las insulinas humanas y los análogos de insulina, resaltando las diferencias farmacocinéticas y la seguridad de los análogos. En la actualidad existen varios análogos de insulina de acción prolongada y de corta acción que le permite al paciente alcanzar una mejor concentración de glucosa. Estos análogos de insulina son efectivos, seguros y asociados con menos hipoglucemia y menor ganancia de peso comparado con las insulinas humanas. Se hace énfasis en el riesgo de hipoglucemias asociado a la terapia insulínica y la importancia de la intervención no farmacológica. El descubrimiento de la insulina en Toronto, Canadá hace 100 años revolucionó el tratamiento de las personas con diabetes. El desarrollo de análogos de insulina semeja mejor la secreción endógena de insulina y permite mejorar las metas de control glucémico. Los programas educación en diabetes representan un beneficio en el manejo exitoso de la diabetes como parte de la intervención no farmacológica.

**Palabras Clave:** Diabetes mellitus, insulina, análogos de insulina, hipoglucemia, complicaciones de la diabetes..

### ABSTRACT

The search was conducted for articles and reviews available in scientific journals that included the topics of diabetes, hyperglycemia, complications of diabetes, insulin therapy, and diabetes management guidelines from the last 20 years. The indications for insulin, its dosage, route of administration are presented according to the clinical situation of the patient and the insulin formulations available. We review the differences between human insulins and insulin analogs, highlighting the pharmacokinetic differences and the safety of the analogs. Currently several long-acting and short-acting insulin analogues allow the patient to achieve a better glucose concentration. These insulin analogs are effective, safe, and associated with less hypoglycemia and lower weight gain compared to human insulins. Emphasis is placed on the risk of hypoglycemia associated with insulin therapy and the importance of non-pharmacological intervention. The discovery of insulin in Toronto, Canada 100

#### Cómo citar:

Jimenez Montero, J. G., Villegas Barakat, M. ., & Carvajal Solórzano, M. L. Conceptos Actuales de la Terapia Con Insulina. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 65-78. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.416>

Recibido: 01/Dic/2021

Aceptado: 29/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022



years ago revolutionized the treatment of people with diabetes. The development of insulin analogues better simulate endogenous insulin secretion and allows to achieve glycemic goals. Diabetes education programs represent a benefit in the successful management of diabetes as part of non-pharmacological intervention.

**Keywords: Diabetes Mellitus Insulin Insulin Analogues Hypoglycemia Complications of Diabetes.**

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una condición metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica, asociada con el riesgo de complicaciones micro y macro vasculares (1). Esta condición ha aumentado a nivel mundial (2-3) y alcanza una prevalencia del 14.8% en Costa Rica (4). En la diabetes tipo 1 hay destrucción gradual y progresiva de las células  $\beta$ , generalmente de origen autoinmune, con disminución en la producción y secreción de insulina, que hace dependientes de insulina a estos pacientes (5-7). La diabetes tipo 2 es una enfermedad asociada a resistencia a la insulina, disfunción de la célula  $\beta$  y disminución progresiva de la secreción de insulina (5-7). Las personas con diabetes tipo 2 generalmente se tratan con agentes orales pero requieren reemplazo con insulina después de un tiempo variable de evolución de la diabetes. Se requiere insulina también en condiciones especiales que representan emergencias hiperglucémicas como cuando el paciente es tratado con esteroides, que presenten infecciones (incluyendo COVID-19), con complicaciones cardiovasculares o en personas con quemaduras o politraumatizados, entre otras (5-10). La insulina también se emplea en pacientes no diabéticos que presenten hiperglucemia de estrés porque se asocia con elevada morbilidad, mortalidad y se prolonga la estancia hospitalaria (10).

Las metas de control de la hiperglucemia recomendadas por diversas organizaciones médicas convergen en el establecimiento de un abordaje individualizado (5-7). Las mismas han variado a través del tiempo, basadas en varios estudios clínicos (10-16) y se han enfocado en la efectividad medida con la reducción de hemoglobina glucosilada (HbA1c); en segundo lugar, su seguridad, especialmente en la prevención de la hipoglucemia y recientemente, la protección cardiovascular y renal que ofrecen los nuevos fármacos disponibles para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (15-16).

El control de la hiperglucemia reduce complicaciones crónicas asociadas a la diabetes, por lo que el médico debe conocer las mejores estrategias para optimizar la glucemia. Dentro de ellas está la intervención no farmacológica, los agentes orales e inyectables incluyendo la insulino terapia. Esta revisión se centrará en el tratamiento con insulina de la persona con diabetes, sus indicaciones, los ajustes de la dosis en pacientes ambulatorios y en aquellos con hiperglucemia intrahospitalaria. Además, se analizarán las estrategias para prevenir las hipoglucemias.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos y revisiones disponibles en revistas científicas que incluían el tema de diabetes, hiperglucemia, complicaciones de la diabetes, terapia insulínica y guías de manejo de la diabetes de los últimos 20 años, disponibles en las bases de datos como: Pubmed, MEDLINE, Google Academic y SciElo. La información se seleccionó, se analizó y sistematizó según nivel de relevancia.

## DESARROLLO

### TRATAMIENTO DE LA DIABETES: INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA

El manejo de la diabetes es complejo y no se limita a la intervención farmacológica. Múltiples factores, incluyendo el entorno biopsicosocial, percepción y aceptación de la enfermedad, aspectos económicos, presencia de complicaciones, efectos adversos de los fármacos, entre otros, representan barreras para el manejo exitoso de la diabetes (17-19). La intervención no farmacológica relacionada con los cambios en el estilo de vida (el hábito del ejercicio físico, la alimentación modificada en carbohidratos, la reducción del consumo de grasa y sodio) (17-19), al igual que las herramientas tecnológicas, constituye los componentes esenciales en el manejo de la diabetes (20-22). El incumplimiento de las intervenciones no farmacológicas reduce la efectividad de los agentes hipoglucemiantes e impide el control exitoso de la enfermedad. Los cambios en el estilo de vida demandan un esfuerzo para la persona con diabetes, para su familia y círculo social. Se ha demostrado que para lograr resultados positivos en el manejo de la diabetes es fundamental implementar un programa de educación. Las características y estrategias que favorecen los cambios en el estilo de vida para el manejo de la diabetes se ilustran en el cuadro 1.

**Cuadro 1. Características y estrategias para la intervención no farmacológica en el manejo de la diabetes.**

	Alimentación y nutrición	Ejercicio físico
Características	La terapia nutricional se enfoca en satisfacer las necesidades individualizadas de macronutrientes y micronutrientes basados en las preferencias personales y culturales, acceso a alimentos saludables, compromiso y capacidad de cambio, alfabetización y educación en salud.	La práctica del ejercicio físico debe de ser regular, 150 o más minutos/semana. El plan de ejercicio debe de ser individualizado, indicado por un profesional, comprende sesiones de ejercicio aeróbico, de resistencia y de flexibilidad que involucren los distintos grupos musculares.
Estrategias	<p>Disminución del peso en caso de obesidad (<math>\geq 5\%</math>).</p> <p>Fomento del disfrute de la alimentación y desmitificación de prejuicios relacionados con los alimentos.</p> <p>Educación a la persona sobre su alimentación, selección de alimentos y autocontrol glucémico, para orientar el tratamiento y la autogestión, mediante el uso de herramientas prácticas que permitan a la persona desarrollar patrones de alimentación saludable.</p> <p>Ofrecer un seguimiento constante, evaluar de resultados y modificar las intervenciones según sea necesario, tomando en cuenta la terapia farmacológica y las indicaciones del médico tratante.</p> <p>Con indicaciones de un profesional se recomiendan la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), la Mediterránea, baja en carbohidratos, alta en fibra, baja en grasas, dieta vegetariana y vegana.</p> <p>Mantener un monitoreo del perfil lipídico y de la función renal.</p> <p>Ajustar la terapia al plan de ejercicio físico.</p>	

Referencias: 18-20.

## **TRATAMIENTO DE LA DIABETES: INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA**

El abordaje farmacológico se realiza de acuerdo con el tipo de diabetes, la edad del paciente, la evolución de la enfermedad, grado de descompensación e historia de complicaciones cardiovasculares, neurológicas y renales. Es importante considerar esas variables para determinar la meta glucémica y la escogencia de agentes reguladores de la glucemia (5-7), que además, tengan evidencia de protección cardiovascular y renal (15-16).

En diabetes tipo 1, en la que existe un déficit en la producción de insulina, la terapia con insulina es mandatoria desde el inicio de la enfermedad para controlar la hiperglucemia y prevenir la cetoacidosis (5-7). En relación con el tratamiento de la diabetes tipo 2, las guías internacionales han acordado que la monoterapia con metformina sea la droga de primera escogencia, siempre y cuando sea tolerada y se alcance la meta de HbA1c. No obstante, la terapia doble o triple con otros agentes orales como inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, inhibidores de los co-transportadores sodio-glucosa, sulfonilureas o inyectables incluyendo la insulina y los antagonistas de los receptores de GLP-1 deben ser considerados de acuerdo con variables como el porcentaje de HbA1c meta, la presencia de complicaciones cardiovasculares y renales, las preferencias y posibilidades del paciente (5-7).

### **INDICACIONES DE USO DE INSULINA**

La insulina está indicada en pacientes con diabetes tipo 1, empleando el esquema basal-bolo o con micro-infusora de insulina y en aquellas personas que presenten emergencias como cetoacidosis diabética, en estado hiperosmolar no cetótico; condiciones críticas con hiperglucemia marcada incluyendo infecciones severas, eventos cardiovasculares o procedimientos quirúrgicos (9, 23-29). En estas últimas condiciones, la vía recomendada de administración es la intravenosa (IV). También la insulina se indica a personas con diabetes tipo 2 que presenten HbA1c > 7.5 % (a pesar de la intervención inicial enfocada en cambios en el estilo de vida y en el tratamiento oral dual o triple), con enfermedad renal o hepática. Además, en algunas mujeres con diabetes gestacional y, en personas con diabetes secundaria debida a insuficiencia pancreática (5-7).

### **PREPARACIONES DE INSULINA Y FARMACOCINÉTICA**

Insulina humana. La insulina de acción intermedia Neutral Protamina Hagedorn (NPH) es una suspensión cristalizada de insulina humana, protamina y zinc en un buffer neutral que retarda la liberación de la insulina al torrente sanguíneo. Para alcanzar una cobertura de 24 horas, la NPH debe administrarse dos veces al día. Cuando se administra en la mañana, existe un riesgo aumentado de hipoglucemia si no se consumen alimentos durante su pico de acción. Cuando se administra con la cena o a la hora de acostarse, se recomienda una merienda antes para evitar una hipoglucemia nocturna. En consecuencia, la glucemia en ayunas puede superar la meta (> 100 mg/dL) (5-7).

La insulina regular o cristalina es una insulina de corta acción, soluble, contiene zinc, forma hexámeros y tiene la misma secuencia de aminoácidos que la insulina humana endógena. Una vez administrada subcutáneamente, los hexámeros se disocian en dímeros y monómeros que se absorben y esta insulina debe inyectarse al menos 30 minutos antes de las comidas para cubrir la hiperglucemia pos-prandial. Hay que tomar en cuenta también que la duración de la acción de esta insulina excede la duración del pico pos-prandial que se presenta en la mayoría de los tiempos de comida, particularmente, si la cantidad de carbohidratos es limitada. Este hecho puede causar hipoglucemia varias horas después de haber comido, lo cual se puede prevenir ingiriendo una merienda.

La insulina NPH puede mezclarse con insulina regular en una misma jeringa, lo cual puede ser conveniente y la mezcla debe ser preparada inmediatamente antes de la inyección. La insulina regular (cristalina) debe ser extraída antes que la NPH con el fin de no variar la farmacocinética de la insulina regular. Esta mezcla

se inyecta pocos minutos antes de las comidas. La insulina regular o cristalina también se usa por vía IV en pacientes hospitalizados, como se revisará posteriormente.

Análogos basales de insulina de nueva generación. Existen insulinas análogas que son formulaciones diseñadas para modificar la farmacocinética de esta hormona. Se logra a través de la introducción de distintos aminoácidos en la estructura molecular de la insulina humana. La insulina glargina es idéntica a la insulina humana excepto por una sustitución de la glicina por asparagina en posición 21 de la cadena  $\alpha$  y por la adición de dos moléculas de arginina en la cadena  $\beta$  de la molécula de insulina (30-31). Existen dos formulaciones de insulina glargina: U-100 y U-300. Estas modificaciones producen un cambio en el pH, de tal manera que después de la administración subcutánea, esta insulina se precipita formando hexámeros, los cuales retardan su absorción y prolongan su tiempo de acción. La glargina tiene un pico de acción pequeño y su duración es usualmente de 24 horas (30-32). Existe la insulina biosimilar de la glargina que presenta una eficacia y seguridad similar a la insulina glargina.

La insulina detemir es una insulina acilada que contiene una cadena de ácidos grasos que le permite su unión a la albumina dando como resultado una prolongación de su acción (30-31). Es menos potente que la insulina humana por lo que se formula usando una relación molar 4:1 (ejemplo: una unidad de detemir contiene cuatro veces más moléculas de insulina detemir por unidad de otra insulina). Tanto la glargina como la detemir no presentan picos (30-31).

La insulina degludec es una insulina casi idéntica a la insulina humana con una duración de acción ultra prolongada. Consiste en una insulina humana DesB30 acilada en el residuo LysB29 con una cadena lateral Hexadecandioyl-y-L-Glu (30-31). Debido a su estructura y formulación, degludec forma multihexámeros estables y solubles al momento de su inyección. Los monómeros de insulina se separan luego de manera lenta y gradual; y se absorben hacia el torrente sanguíneo para brindar una acción de duración ultra prolongada (30-31). Estas características permiten que esta insulina posea una duración de acción de más de 40 horas y tiene una concentración plasmática menos variable, lo que le concede características flexibles en los horarios de administración de la insulina. A diferencia de glargina y detemir, degludec puede ser mezclada con insulinas de rápida acción sin que cambie la farmacocinética de cada una de esas insulinas.

Análogos de acción ultra rápida y corta duración. Las preparaciones análogas de acción ultra rápida y corta duración (lispro, aspart, glulisina) difieren de la insulina humana, pues la molécula se modifica para evitar la formación de hexámeros o polímeros, lo que facilita su absorción y acción (30-31). La insulina lispro se obtiene de la sustitución de prolina y lisina en la posición 28 y 29 de la cadena  $\beta$  de la insulina humana. La insulina aspart tiene una sustitución de ácido aspártico por prolina en posición 28 de la cadena  $\beta$ . Por su parte, la glulisina presenta una sustitución de la asparagina por lisina en la posición 3, y de ácido glutámico en lugar de lisina en la posición 29 de la cadena  $\beta$ . En general, estas insulinas análogas inician su acción entre los 5-15 minutos de ser administrada, el pico de acción está entre 45 a 75 minutos, y su duración es de 2 a 4 horas (30-31). El cuadro 2 muestra las principales características farmacológicas de las insulinas disponibles.

**Cuadro 2. Características de las principales formulaciones de insulina disponibles.**

Insulina prandial			
Tipo de insulina	Inicio de acción (minutos)	Pico de efectividad (horas)	Duración de acción (horas) *
Lispro, lispro, aspart, glulisina+	15 a 30 min	1 a 3 h	4 a 6 h
Regular	30 min	1.5 a 3.5 h	8 h

Insulina basal			
Tipo de insulina	Vida media (horas) $\Delta$	Pico de efectividad (horas)	Duración de acción (horas) *
NPH	4.4 h	4 a 6 h	12 h
Insulina glargina			
100 U/mL	12h	No hay pico pronunciado	20 a más de 24
300 U/mL	19h		
Pre mezclas			
Tipo de insulina	Inicio de acción (minutos)	Pico de efectividad (horas)	Duración de acción (horas) *
75%/25% - 75% Lispro protamina, 25% lispro	15 a 30 min	0.5 a 2.5 h	14-24 h
70%/30% - 70% aspártica protamina, 30% aspártica	15 a 30 min	0.5 a 2.5 h	14-24 h
50%/50% - 50% lispro protamina, 50% aspártica	15 a 30 min	0.5 a 3 h	14 - 24 h

Referencia: 31-32.

## DOSIFICACIÓN DE INSULINA

Diabetes tipo 1. Las personas con diabetes tipo 1 requieren tratamiento intensificado con insulina calculándose un 50% de su dosis diaria de insulina como basal y un 50% como insulina prandial (antes de desayuno, almuerzo y cena). La principal acción de la insulina basal es frenar la producción hepática de glucosa y limitar la hiperglucemia en ayunas y entre comidas. Esto se logra con insulina humana como la NPH o mediante insulina análoga de larga duración. Las excursiones de glucemia después de comidas se controlan con la insulina prandial. Este esquema se denomina basal-bolo y los requerimientos totales de insulina pueden ser estimados según el peso (5-7). Las dosis típicas de insulina varían entre 0.4 a 1.0 U/Kg/día (5-7). Dosis

mayores son necesarias durante la pubertad, embarazo o enfermedades sistémicas. La dosis de insulina basal se titula aumentando o bajando en una unidad diaria para mantener una glucemia en ayunas de 100 mg/dL y la insulina prandial de forma similar, tendiendo en consideración la ingesta y el perfil glucémico dos horas pos prandiales.

En personas con diabetes tipo 1 también se pueden emplear micro-infusoras que aportan insulina de acción corta en forma continua por vía subcutánea (5-7). Esta vía de administración de insulina se emplea principalmente en diabetes tipo 1, aunque en diabetes tipo 2 también puede usarse y requiere un monitoreo estricto de la glucemia (5-7).

**Diabetes tipo 2.** En diabéticos tipo 2, la naturaleza progresiva de esta condición, caracterizada por un deterioro gradual de la secreción de insulina asociada a hiperglucemia crónica y por otro lado, el incumplimiento de la dieta y el sedentarismo, son algunos de los factores que explican la necesidad de introducir la insulina oportunamente en el esquema de tratamiento de la persona con diabetes tipo 2 (5-7). La insulina en el diabético tipo 2 usualmente se inicia con la administración de una dosis única de insulina basal. Esta insulina se puede adicionar a los agentes orales y la dosis inicial se calcula de acuerdo con el peso corporal (0.1-0.2 U/Kg/día). También puede iniciarse con 10 U al día. La dosis de insulina basal se titula diariamente aumentando una unidad hasta que la glucemia alcance una meta de 100 mg/dL. Para esto, se debe medir diariamente la glucemia con glucómetro o con monitoreo continuo de glucosa (5-7, 20-22). La insulina humana se administra dos veces al día, 30 minutos antes del desayuno y 30 minutos antes de la cena. Algunas guías recomiendan iniciar con una sola dosis de NPH en la noche, no obstante, esta dosificación no permite alcanzar un control glucémico adecuado debido a su tiempo de vida media. En personas con diabetes tipo 2 de larga evolución con antecedentes de mal control por varios años (quienes generalmente presentan déficit marcado de insulina) se requiere insulina basal más uno o más bolos de insulina prandial similarmente al tratamiento con insulina en diabetes tipo 1.

## Estudios de seguridad y comparación entre las preparaciones de insulina

Los estudios realizados con análogos de insulina basal (glargina U-100, U-300, detemir U 100, degludec U 100) han demostrado las ventajas de estas insulinas de nueva generación comparadas con la NPH (30-34).

Las insulinas análogas de nueva generación han mostrado seguridad cardiovascular. El estudio ORIGIN se realizó para investigar si la normoglucemia inducida por la insulina glargina por más de 6 años reduce morbilidad y mortalidad cardiovascular en personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular con hiperglucemia en ayunas, intolerancia a los carbohidratos o diabetes tipo 2 temprana en comparación con un grupo control que recibió ácidos grasos omega-3 (14). La insulina glargina tuvo un efecto neutro sobre eventos cardiovasculares y cáncer. No obstante, redujo diabetes de nuevo inicio, aumentó modestamente la frecuencia de hipoglucemias e indujo aumento de peso de los pacientes. Otro estudio de seguridad cardiovascular comparó el efecto de la insulina degludec versus la glargina en pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales el 85.2% tenía enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o ambas (35). La población en estudio tenía en promedio 65.0 años, la duración promedio de la diabetes era de 16.4 años, y la HbA1c promedio era de 8.431.7%. El punto primario ocurrió en 325 pacientes (8.5%) que recibieron degludec y en 356 (9.3%) en grupo de glargina (HR, 0.91; 95% intervalo de confianza de, 0.78 to 1.06; P<0.001 para no inferioridad). A los 24 meses, el promedio de la HbA1c fue de 7.531.2% en cada grupo, mientras que la glucemia promedio fue significativamente más baja en el grupo de degludec (128356 vs. 136357 mg/dL, P<0.001). Hipoglucemia severa se presentó en 187 pacientes (4.9%) en el grupo de degludec y en 252 (6.6%) con la glargina siendo la diferencia absoluta de 1.7 puntos porcentuales (0.60; P<0.001 para superioridad; OD: 0.73; P<0.001) (35).

En estudios de eficacia se han realizado comparaciones entre un misma molécula pero a diferente concentración. Por ejemplo, glargina U-300 en comparación con la glargina U-100 produjo menos hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (36-38). Un estudio aleatorizado y controlado comparó la eficacia y

seguridad de las insulinas de segunda generación como insulina glargina U-300 e insulina degludec U-100, en pacientes con diabetes tipo 2 que no habían recibido insulina previamente. El estudio que duró 24 semanas tenía como objetivo principal evaluar el cambio en la HbA1c desde el inicio hasta la semana 24. Los resultados mostraron que glargina U-300 mejora el control de la glucemia de los participantes, alcanzando el mismo valor que degludec con un perfil más seguro en la fase de titulación, reflejado en una menor incidencia y tasa de hipoglucemias en las primeras 12 semanas que abarcan el periodo de titulación e igualdad de seguridad en la fase de mantenimiento (39). En general, los estudios que comparan las insulinas análogas de nueva generación han revelado más similitudes que diferencias, excepto cuando se comparó la tasa de hipoglucemias entre análogos de insulina en pacientes con deterioro de la función renal (40). La función renal parece que afecta los efectos reductores de glucemia inducida por glargina U-300 versus degludec U-100 puesto que se observó mayor reducción de HbA1c con glargina U-300 sin un aumento en el riesgo de hipoglucemia, en pacientes con tasa de filtración glomerular <60 mL/min/ (41).

Por otro lado, existen mezclas de insulina que pueden contener 70% de NPH y 30% de insulina regular, formulaciones más modernas que combinan insulina de acción prolongada con los análogos de acción rápida (42). De estas insulinas, la neutral protamine lispro (NPL) es una suspensión a base de protamina (similar a la NPH) y del análogo lispro. A pesar de que la aplicación de estas insulinas es dos veces al día (beneficio deseable), no se logra reproducir la secreción basal y prandial de insulina endógena y los estudios señalan que estas mezclas no son superiores a los esquemas basales y basal-bolo; y no se recomienda su uso en diabetes tipo 1.

## **CRISIS HIPERGLUCÉMICA**

Las enfermedades críticas se asocian a un aumento de las hormonas contrareguladoras tales como el glucagón, hormona de crecimiento, catecolaminas, glucocorticoides y citoquinas que a su vez aumentan la producción hepática de glucosa y resistencia a la insulina periférica y hepática (43). En pacientes con crisis hiperglucémica como en los casos de cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar no cetótico, uso de dosis altas de esteroides, infecciones bacterianas o virales se requiere tratamiento con insulina.

Los pacientes con COVID-19 hospitalizados pueden desarrollar hiperglucemia por varios mecanismos, incluyendo la resistencia a la insulina, y el efecto del tratamiento con esteroides por lo que son candidatos a tratamiento con insulina IV (9-10). Igualmente, pacientes con complicaciones cardiovasculares o en personas con quemaduras o politraumatizados (23-29), así también, en pacientes no diabéticos que desarrollan hiperglucemia de stress durante la hospitalización (43). En estas condiciones, los pacientes en estado crítico no tendrán vía oral y la meta de control glucémico aconsejada es de 140-180 mg/dl (25).

Existen varios algoritmos para iniciar y titular la dosis de insulina IV empleando las bombas de infusión continua. En esta revisión se presenta uno de los algoritmos que es comprensible y fácil de implementación. La infusión de insulina se calcula de acuerdo con la glucemia inicial y se ajusta en forma horaria según la glucemia capilar o de laboratorio, siguiendo el algoritmo que se ilustra en el cuadro 2 (44). La insulina por vía IV se prepara empleando 100 cc de solución salina al 0.9% a la que se le adiciona 100 U de insulina cristalina o un análogo de acción rápida. La concentración de la solución contendrá 1 U/mL y debe purgarse por la vía, pasando aproximadamente 50 cc con el fin de saturar el látex de la conexión, ya que, la insulina tiende a adherirse al tubo conector. En cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar no cetótico, la deshidratación y el desequilibrio electrolítico debe ser evaluado y corregido apropiadamente (5-7). Cuando se administra la insulina IV, el uso de alguno de los diversos dispositivos médicos para monitoreo de la glucemia es mandatorio, para ajustar la infusión de insulina y prevenir hipoglucemias (10). En el caso de pacientes diabéticos con infecciones por COVID-19 que presenten hiperglucemia leve o moderada, se puede manejar con esquemas menos intensificados. Por ejemplo; basal + inhibidor de DPP-4 en casos de hiperglucemia leve o si la hiperglucemia es moderada puede emplearse un esquema basal-bolo (10). No obstante, cuando se trata de COVID-19 severo el tratamiento que se emplea es con insulina IV empleando el algoritmo descrito antes (10, 45).

Una vez alcanzadas estas metas glucémicas con la infusión IV de insulina (se logra generalmente en 24 a 48 horas), se puede pasar a la administración de insulina subcutánea. Para esto, se calcula la dosis diaria total IV de insulina requerida, de la cual se aplica el 80% y se administra el 50% como insulina basal (glargina o detemir o degludec), una vez al día y la otra mitad será provista como insulina prandial (glulisina, lispro o aspart) dividida en tres dosis iguales. La dosis se ajusta de acuerdo con el monitoreo de la glucemia (10).

Es importante aclarar que para el traslape (de IV a basal-bolo) se inicia la vía subcutánea manteniendo la administración IV hasta una hora después de iniciar la vía subcutánea de insulina.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON INSULINA

Debido a que la insulina es el agente reductor de la glucemia más potente, también se asocia con mayor riesgo a desarrollar hipoglucemias, aumento de peso y constituye un factor limitante para el cumplimiento de las metas glucémicas (46-47). En pacientes ambulatorios, se ha estudiado la mejor manera para lograr la meta de glucemia y se debe considerar que en la práctica clínica usual se administran dosis mayores de insulina basal (sobre-basalización) y esto se vincula con el desarrollo de hipoglucemias nocturnas (46-48). Factores que advierten esta condición, incluyen entre otros, una dosis de insulina mayor a 0.5 U/Kg, alta variabilidad glucémica e hipoglucemia (percibida o no percibida). El reconocimiento oportuno de la sobre-basalización obliga a evaluar la dosis basal para evitar complicaciones iatrogénicas. La hipoglucemia afecta la calidad de vida, se asocia a depresión, cambios cognitivos y riesgos cardiovasculares (46). En Costa Rica, la hipoglucemia es una complicación común y de importancia clínica asociada con morbilidad de significancia clínica (47-48). Por estas razones, el médico debe conocer las manifestaciones de esta complicación vinculada con la insulina que en muchos casos es inadvertida y se debe establecer medidas para prevenirla.

En pacientes hospitalizados con hiperglucemia tratados con insulina se deben de identificar los factores asociados con el riesgo de hipoglucemias pues esta condición constituye un riesgo de complicaciones cardiovasculares y prolonga la estancia hospitalaria (46-48). La hipoglucemia intrahospitalaria refleja la severidad de la condición del paciente y la presencia de múltiples comorbilidades (45). El cuadro 3 muestra los factores de riesgo de hipoglucemia intrahospitalaria que el médico debe tener en cuenta.

**Cuadro 3. Tratamiento de las crisis hiperglucémicas intrahospitalarias.**

Glu 70-90 mg/dL	Glu 91-120mg/dL	Glu 121-180 mg/dL	Glu >180 mg/dL	Indicaciones*
		Glucemia ↑ en > 40 mg/dL/h	Glucemia ↑	↑ infusión en "2@"
	Glucemia ↑ en > 20mg/dL/h	Glucemia ↑ en 1-40 mg/dL/h o no cambió	Glucemia no cambió o ↓ en 1-40 mg/dL/h	↑ infusión en "1@"
Glucemia ↑	Glucemia ↑ en 1-20 mg/dL/h, o no cambió o glucemia ↓ en 1-20 mg/dL/h	Glucemia ↓ en 1-40 mg/dL/h	Glucemia ↓ en 41-80 mg/dL/h	No cambiar infusión
Glucemia no cambió	Glucemia ↓ 21-40 mg/dL/h	Glucemia ↓ entre 41-80 mg/dL/h	Glucemia ↓ en 81-120 mg/dL/h	↓ Infusión en "1@"
o glucemia entre 1-20 mg/dL/h	Glucemia ↓ en > 40 mg/dL/h	Glucemia ↓ en > 80 mg/dL/h	Glucemia ↓ en >120mg/dL/h	Detenga infusión por 30 min, luego ↓ infusión en "2@"

B. Paso 2* Cambios en la tasa de infusión (“©”) determinada por la tasa de infusión actual.		
Tasa de infusión actual (unidades/hora)	© = Tasa de Cambio (unidades/hora)	2© = 2x Tasa Cambio (unidades/hora)
< 3	0.5	1
3.0-6.0	1	2
6.5-9.5	1.5	3
10-14.5	2	4
15-19.5	3	6
20-24.5	4	8
>25	>5	10 (notificar)

a. Cálculo de la dosis inicial de las U de insulina = Glucemia/100; ejemplo paciente con 580 mg/dL/100, la dosis de insulina corresponde a 6 U endovenosa seguido por 6 U/hora. GLU: glucemia. ©: denota cambio en las U de insulina. b. Dosis subsecuentes se ajustan según los cambios en la tasa de infusión. ©: denota el aumento o disminución de U de insulina.

Referencias: 25-28.

## CONCLUSIONES

La terapia con insulina revolucionó el manejo de la diabetes hace 100 años en particular para personas con diabetes tipo 1. En personas con diabetes tipo 2, la terapia con insulina constituye un elemento asociado con un manejo exitoso, especialmente cuando la evolución de la enfermedad es mayor a 5 años, en aquellos pacientes que presentan alguna complicación aguda como eventos cardiovasculares, infecciones incluyendo la infección por COVID-19 o quienes requieren someterse a procedimientos quirúrgicos. La terapia no farmacológica a través de un programa de educación en diabetes desde el inicio de la enfermedad, favorecerá la adherencia al tratamiento con insulina y la ruptura de paradigmas como lo es considerar un castigo el uso de insulina. Las insulinas análogas han permitido mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes, debido a la disminución de efectos adversos. El médico debe tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia asociado con la terapia con insulina y establecer medidas preventivas.

## Declaración de Conflicto de interés

No hay ningún conflicto de interés por declarar.

## Declaración de Financiamiento

Los autores no recibieron ningún financiamiento para la realización de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
2. Cho N, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlogge AW, et al. IDF Diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-81.
3. Barceló A, Gregg EW, Gerzoff RB, Wong R, Perez Flores E, Ramirez-Zea M, Cafiero E, et al. Prevalence of Diabetes and Intermediate Hyperglycemia Among Adults From the First Multinational Study of Noncommunicable Diseases in Six Central American Countries The Central America Diabetes Initiative (CAMDI) *Diabetes Care* 35:738-740, 2012.
4. Ministerio de Salud. Análisis de la situación de salud 2018. [Internet]. Costa Rica: MS; 2018. Disponible en: [https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre\\_ministerio/memorias/memoria\\_2014\\_2018/memoria\\_institucional\\_2018.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_2018/memoria_institucional_2018.pdf).
5. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities Standard of Care in Diabetes 2020 ADA. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S37-S47 <https://doi.org/10.2337/dc20-S004>
6. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. "Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary." *Endocrine Practice* 26.1 (2020): 107-139.
7. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 44. Supplement 1 (2021): S111-S124.
8. Angelidi, A., Belanger, M. and Mantzoros, Ch. S. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism Clinical and Experimental*. Published online 2020 Apr 19. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154245>.
9. L Soo Lim, Hyun Bae J, Kwon J-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
10. Pasquel, F. Lansang, M.C., Dhatariya, K. and Umpierrez. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9: 174-88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)
11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
12. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Emily Y Chew, Walter T Ambrosius, Matthew D Davis, Ronald P Danis, Sapna Gangaputra, Craig M Greven, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-244.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.

14. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
15. Marso S, McGuire D, Zinman B, Poulter N, Emerson S, Pieber T, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017; 377:723-732.
16. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, et al. “Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.” *Journal of the American Heart Association* 9.3 (2020): e014908.
17. Boyle JG, Livinstong R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clin Sci (Lond)* (2018) 132 (15): 1699–1709.
18. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. Mayo 19, 2017. Academy of Nutrition
19. American Diabetes Association. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43 (Supplement 1), S48-S65.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021 Jan;44(Suppl 1):S1-S244.
21. Blum A. Freestyle libre glucose monitoring system. *Clinical Diabetes* 2018; 36:203-204.
22. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate metaanalysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1567–1574.
23. Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice* 27 (2021) 505e537. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008>
24. Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: a practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med* 2016;83(Suppl. 1):S34–S43.
25. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomized Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):627–33.
26. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest Ch, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367.
27. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297.
28. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;154:268–282

29. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD007315.
30. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial. *Diabetes Care* 2015;38: 1665-1672
31. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174-183.
32. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:677-684
33. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, et al. Basalbolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract* 2015;21:807-81.
34. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk. with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950.
35. Riddle MC, Rosenstock JD, Gerich J. The Treat-to-Target Trial Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003 Nov; 26(11): 3080-3086 <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3080>
36. Marso P, McGuire DK, Zinman B. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017; 377:723-732.
37. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION2). *Diabetes Care* 2014;37:3235-r3243.
38. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015;38:2217-2225.
39. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al.; Group Information; SWITCH1. Effect of insulin degludec vs insulin glargineU100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:33-44
40. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147-54.14.
41. Haluzki M, Cheng A, Muller-Wieland D. Differential glycaemic control with basal insulin glargine300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes Obes Metab* 2020;22: 1369-1377.
42. Roach P, Bai S, Charbonnel B, Consoli A, Taboga C, Tiengo A, et al. Effects of multiple daily injection therapy with Humalog mixtures versus separately injected insulin lispro and NPH in adults with type1 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004;26:502-510.

43. Dungan, KM, Braithwaite, SS, Preiser, JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-1807.
44. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27:461.
45. Umpierrez G, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with Type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery) *Diabetes Care* 2011; 34: 256-261.
46. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
47. Jiménez-Montero JG, Hernández-Saborío I, Cob-Sánchez A. Severe Hypoglycemia in an Emergency Department of a General Hospital in Costa Rica. *Diabetes Complications*. 2019; 3(2): 1-5.
48. Jiménez-Montero JG, Carvajal-Solorzano ML, Villegas-Barakat M. Reduction of Recurrent Severe Hypoglycemia and Hypoglycemia Unawareness in Type 2 Diabetes by Treatment Modification and Diabetes Education. *Diabetes & its Complications* 2020; 4(2); 1-7.

## Eritroplasia de Queyrat: Revisión bibliográfica. Erythroplasia of Queyrat: Bibliographical review.

Luis Carlos Angulo Moya<sup>1</sup>, Erik Andres Garita Mendez<sup>2</sup>, Jose Pablo Salas Morgan<sup>3</sup>, Pamela Alejandra Cambroner Ulate<sup>4</sup> Sofia Gamboa Miranda<sup>5</sup>

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

Contacto: [luiscaminpe305@hotmail.com](mailto:luiscaminpe305@hotmail.com)

### RESUMEN

La eritroplasia de Queyrat es una patología dermato-urológica que corresponde a una de las presentaciones de neoplasia intraepitelial del pene, encontrada comúnmente en pacientes que no están circuncidados o con alguna inflamación crónica en glande o prepucio. Esta patología debe diferenciarse de la enfermedad de Bowen o la lesión Bowenoides por su ubicación. La eritroplasia de Queyrat, se presenta en zonas más distales del pene. La lesión característica de la eritroplasia de Queyrat es una placa rojiza, terciopelada, descamativa o rara vez ulcerosa. Esta enfermedad es más común en hombres de mayor edad, su progresión a malignidad se estima en alrededor del 10 a 33% de los casos y es común la recurrencia, su pronóstico suele ser favorable y dependiente de la presencia de metástasis. El manejo adecuado se realiza utilizando productos tópicos, cirugía o microcirugía con el objetivo de conservar el pene con la mayor posibilidad funcional y manteniendo su estética.

**Palabras Clave:** Queyrat, Bowen, Cáncer, Pene, úlcera.

### ABSTRACT

Erythroplasia of Queyrat is a dermato-urolological pathology that corresponds to one of the presentations of intraepithelial neoplasia of the penis, commonly found in patients who are not circumcised, older age, or with chronic inflammation of the glans or foreskin of the penis. This pathology should be differentiated from Bowen's disease or Bowenoid lesion by its location. Queyrat's erythroplasia, unlike Bowen's disease or Bowenoid lesion, occurs in more distal areas of the penis. The characteristic lesion of Queyrat's erythroplasia is a reddish, velvety, scaly or rarely ulcerative plaque. This disease is more common in older men, its progression to malignancy is estimated in about 10 to 33% of cases and recurrence is common, its prognosis is usually favorable and dependent on the presence of metastases. Adequate management is performed using topical products, surgery or microsurgery with the objective of preserving the penis with the greatest functional possibility and maintaining its aesthetics.

#### Cómo citar:

Angulo Moya, L. C., Garita Mendez, E. A., Salas Morgan, J. P., Cambroner Ulate, P. A., & Gamboa Miranda, S. . Eritroplasia de Queyrat.: Revisión Bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud, 6(2), Pág. 79–86. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.417>

Recibido: 06/Ene/2022

Aceptado: 21/Mar/2022

Publicado: 17/Jun/2022

**Keywords:** Queyrat, Bowen, Cancer, Penus, Ulcer.



## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

En la presente síntesis bibliográfica se realizó una búsqueda exhaustiva de referencias actualizadas sobre la Eritroplasia de Queyrat con un máximo de cinco años de antigüedad. Para ello se consultaron múltiples bases de datos como: Clinical Key, Dynamed, NCCN guidelines, International Journal of Dermatology y se utilizaron como palabras clave: Queyrat, cáncer, pene, Bowen. Se obtuvieron referencias sobre etiología, epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamientos actualizados en los idiomas inglés y español.

## **INTRODUCCIÓN**

Las lesiones premalignas a nivel genital son en su mayoría de origen escamoso, estas incluyen tanto carcinoma in situ como el carcinoma invasivo (1). Es poco común que las lesiones premalignas se presenten a este nivel de origen en tejido blando, linfoides, anexos cutáneos o melanocitos (1).

Las lesiones premalignas suelen ser difíciles de distinguir de otras dermatosis benignas y pueden progresar fácilmente a carcinoma invasivo (1, 2). Lo anterior debido a que su presentación suele prolongarse y a que es común el retraso en la consulta por parte del paciente (2).

La neoplasia intraepitelial del pene es un carcinoma de células escamosas in situ de los genitales masculinos, en la cual no hay invasión de la dermis ni del sistema linfovascular (1,2,3). Esta engloba tres variantes clínicas: la eritroplasia de Queyrat, la enfermedad de Bowen y la papulosis Bowenoides (1,2,3). Estas entidades se diferencian en su localización, ya que la primera involucra el glande y prepucio, mientras las otras dos involucran el cuerpo del pene y/o el periné (1,2,3). Igualmente difieren en su presentación clínica, ya que el aspecto de las lesiones entre cada una es muy variable (1).

Por otro lado, la eritroplasia de Queyrat y la enfermedad de Bowen comparten características histopatológicas y un comportamiento biológico similar (3). Ambas se asocian a serotipos de virus de papiloma humano (en adelante "VPH") de alto riesgo (3,4). Además, estas dos enfermedades son consideradas variantes clínicas de un mismo proceso patológico (1).

La eritroplasia de Queyrat se presenta comúnmente en el glande del pene o de la cara mucosa del prepucio en hombres no circuncidados (2,3,5). Esta enfermedad se caracteriza de forma general por ser una placa rojiza de aspecto aterciopelado, usualmente indolora, pero puede presentar erosiones, generando sangrado en la zona (2,4). Esta enfermedad puede progresar a carcinoma invasivo y los estudios señalan que, hasta un 30% de los casos progresan si no se da tratamiento (2). Por otra parte, la regresión espontánea de la enfermedad es poco común (2). En la eritroplasia de Queyrat, el diagnóstico pronto y el tratamiento eficaz pueden evitar la progresión de la lesión y el desarrollo de un carcinoma invasivo, lo cual a su vez puede generar una repercusión tanto funcional como psicológica en el paciente (1).

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La Eritroplasia de Queyrat es un carcinoma in situ que proviene del epitelio mucocutáneo peneano, principalmente del glande y prepucio (1). Estas lesiones afectan principalmente a hombres mayores de 40 años y no circuncidados (1,6). Es una enfermedad poco frecuente, conforma menos del 1% de las neoplasias en hombres (5). La incidencia de progresión a carcinoma invasivo se estima entre un 10% a un 33% (1,2,6). De igual forma, la incidencia en la población masculina general es desconocida en la actualidad y dependiente de zonas geográficas (7).

## ETIOLOGÍA

La etiología específica de esta enfermedad no está clara, pero se ha observado que factores como los siguientes favorecen su desarrollo: la no circuncisión, mala higiene, balanitis de Zoon, luz UV, fimosis, múltiples parejas sexuales, liquen escleroso, fumado, coexistencia del VPH, inmunosupresión e infección, inflamación e irritación crónicas (1,2,3,5,13). La infección, inflamación e irritación crónicas incluyen esmegma, infección por herpes simple, bacterias, fricción y trauma (5,13). De estos factores, el más significativo para desarrollar la eritroplasia de Queyrat es la no circuncisión (siendo que ocurre casi exclusivamente en estos), ya que esta propicia la mala higiene, más acumulación de esmegma y mayor riesgo de infecciones (1,5). Además, en cuanto a la relación del VPH con la eritroplasia de Queyrat, se han aislado varios serotipos de esta enfermedad, tales como VPH 8, 16, 18, 39 y 51 (1,4).

## FISIOPATOLOGÍA

La eritroplasia de Queyrat es una forma particular de carcinoma cutáneo de células escamosas in situ que se origina en el pene bajo el proceso de carcinogénesis (1). La carcinogénesis es un proceso multifactorial de transformación de tejido normal en células tumorales anormales (7). La fisiopatología de esta enfermedad incluye la inestabilidad genómica, daño del ADN, resistencia a la muerte celular y escape inmunológico (4).

En la patogénesis del carcinoma cutáneo de células escamosas, una serie de vías de señalización desreguladas son determinantes (7). Mutaciones en los genes que pertenecen a las vías involucradas en la regulación del ciclo celular, diferenciación, senescencia, apoptosis y en la señalización mitogénica y de supervivencia promueven la proliferación descontrolada de queratinocitos atípicos (6,7). El gen que en la mayoría de los casos está alterado es el TP53, el cual codifica la proteína supresora de tumores p53 (7). La inactivación de p53 en el cáncer cutáneo de células escamosas, se presenta principalmente por mutaciones del gen o interacciones con proteínas virales en el caso del VPH (6,7).

Dependiendo de si el VPH está o no involucrado en la patogénesis, así va a hacer el mecanismo que inactive al p53 y al gen supresor del retinoblastoma (Rb) (6,7). En el caso de la patogénesis dependiente de VPH, las oncoproteínas de VPH E6 y E7 se unen a p53 y a Rb y los inactivan (1). Por otro lado, la expresión aumentada del oncogén BMI-1 en la patogénesis independiente de VPH y la hipermetilación del promotor de p16 alteran la vía de Rb (7). Además, mutaciones somáticas en p53 y en la proteína supresora de tumores p14 y expresión aumentada de la proteína MDM2 desorganiza la vía de p53 en la patogénesis independiente de VPH (7).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Comúnmente la eritroplasia de Queyrat se presenta como placas o placas escamosas, bien delimitadas y de color brillante, aterciopelado, regularmente con áreas de costra en la zona del glande, surco balanoprepucial o el prepucio que están presentes durante meses o años antes de la evaluación médica (1,2). Cuando la lesión se presenta con característica ulcerativas y /o papilares, es sugestivo de invasión y progresión de la lesión (1). Es poco común que la presencia de la lesión sea acompañada de dolor (1).

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la eritroplasia de Queyrat, siempre se debe excluir cualquier mácula, pápula o placa del pene, especialmente en esas que involucran el glande, el meato uretral, o el prepucio de un adulto no circuncidado (3). Un examen físico completo de la zona ano-genital ayuda a excluir la presencia de alguna otra enfermedad dermatológica como psoriasis, eccema o liquen plano (3,8). También se debe realizar examen físico para descartar la presencia de linfadenopatías o la presencia de metástasis a distancia, en el caso de ser una lesión maligna presente (8). De igual forma, es de suma importancia un buen examen físico de la lesión, describiendo el diámetro de la lesión, la localización, el número de lesiones, la morfología, si la

misma es papilar, nodular, ulcerada o plana y su relación con otras estructuras, incluyendo la submucosa, la uretra, el cuerpo esponjoso y los cuerpos cavernosos (8).

En cuanto a la demoscopia, usualmente se encuentran vasos puntiformes glomerulares agrupados y distribuidos de forma difusa que también pueden coexistir con vasos lineares (9).

Aunque la sospecha diagnóstica es clínica, se debe realizar una biopsia para tener un diagnóstico definitivo (1,3,5,6,8,10,11). El tipo de biopsia preferido es la biopsia punch con sutura posterior del sitio biopsiado (3,6). La histopatología de la enfermedad es similar a la de papulosis bowenoide y la enfermedad de Bowen, mostrando señales de carcinoma in situ, tales como, atipia epitelial de espesor total con un déficit en la maduración, atipia nuclear, disqueratosis y mitosis atípica, sin embargo, presentándose usualmente en el glande y el prepucio (1,4,5,12,13). La dermis subyacente típicamente presenta un infiltrado inflamatorio linfocítico, sin presencia de invasión tumoral a la dermis (1,5). También se deberían de realizar el test de Tzanck, cultivos para bacterias, virus u hongos, exámenes con hidróxido de potasio y gram para descartar la presencia de otros procesos infecciosos subyacentes o concomitantes (5).

## Diagnósticos diferenciales

Al ser una lesión dermatológica en la zona peneana, pueden existir diferentes tipos de lesiones con las que fácilmente se puede confundir (1,3,5,9). Las posibles lesiones son de tipo premalignas o malignas y también pueden ser patológicas benignas (1,3,5,9). Entre estas se asemejan y pueden llegar a confundir el diagnóstico clínico por ser máculas eritematosas en la zona genital, especialmente del glande (1,3,5,9). Las lesiones que tienen un diagnóstico diferencial de la eritroplasia de Queyrat son la balanitis de Zoon o plasmocitaria, el líquen plano erosivo, la psoriasis, erupción medicamentosa fija, líquen plano, balanitis/vulvitis irritativa, candidiasis, líquen escleroso, también conocido como balanitis xerótica obliterante y condiloma acuminado. (1,3,5,9). De ser una lesión pigmentada, podría asemejarse a la queratosis seborréica, el melanoma o los nevus melanocíticos (1). Adicionalmente, es importante señalar que siempre hay que cuestionar y estudiar la presencia de un carcinoma de células escamosas invasivo temprano (3).

En la dermatoscopia, sí hay un predominio entre los vasos punteados o glomerulares, los diagnósticos diferenciales principales son entre la eritroplasia de Queyrat y la psoriasis (14). Se diferencian puesto que, la distribución de los vasos punteados en la psoriasis es uniforme y en la eritroplasia de Queyrat tienden a presentarse en grupos (14).

También, se debería considerar como diagnóstico diferencial la enfermedad de Paget extramamaria, la cual es una lesión neoplásica muy inusual (1,4,13,15,16). Se presenta como un adenocarcinoma intraepitelial en las zonas que presentan abundantes glándulas apocrinas, como por ejemplo los genitales, la zona perianal, las ingles y axilas (1,13,15,16). Las lesiones típicas se presentan como placas eritematosas con superficie rugosa con liquenificación, erosiones o costras, presentando bordes bien definidos edematosos con exudados, prurito doloroso o de forma asintomática e inusualmente se presenta con nódulos infiltrados, vegetaciones o linfadenopatías (16). El 14% de las lesiones se presenta en genitales masculinos y en el 65% de los casos, la lesión permanece in situ (4,16).

Dicha lesión deberá ser biopsiada por su riesgo de malignidad, a pesar de su usual presentación como carcinoma in situ, la cual mostrará células con citoplasma pálido y abundante, con núcleos grandes y pleomórfico, excéntricos y con forma de anillo en sello (15,16). Debe realizarse el estadiaje de la enfermedad por medio de ultrasonografía abdominal y ginecológica, colonoscopia y mamografía (16).

## MANEJO Y TRATAMIENTO

La meta principal del tratamiento y manejo es la remoción completa de la lesión, procurando el resultado funcional y cosmético máximo (1,3,7). La escogencia de tratamiento se tiene que basar en la preferencia

del paciente, además de su posibilidad de cumplir el tratamiento y la necesidad de un seguimiento cercano con las técnicas mínimamente invasivas (2,3). Los métodos de tratamiento se basan en preservar el pene e incluyen terapia tópica, crioterapia/criocirugía, ablación con láser, radioterapia, diatermia, escisión quirúrgica (incluyendo penectomía parcial) y cirugía micrográfica de Mohs (1,3,5,6,7,8,10,15). Se recomienda luego de tratar al paciente, realizar seguimientos periódicos para descartar el caso de recurrencias, sobre todo con las terapias tópicas (5,8,15).

Se han encontrado buenos resultados con la terapia tópica con 5-fluoracilo o con imiquimod. (1,6,10,13,14). Usualmente, la terapia de primera-línea más usada es el 5-fluoracilo, que tiene mejores resultados en pacientes inmunocompetentes con lesiones solitarias (2). El protocolo de uso más común es la aplicación tópica dos veces al día por dos a seis semanas en días alternos y presenta una tasa de remisión total en 10 años del 50% (2,3,5,8,17). En los pacientes que no responden a la terapia con 5-fluoracilo, se puede escoger como alternativa la terapia con imiquimod, la cual se aplica por cinco días a la semana en un período de cuatro a seis semanas y presenta una tasa de remisión total en 10 años del 44% (2,3,5,8). Es importante considerar que, en el caso de estos pacientes, deben tener un seguimiento estricto de la aplicación del tratamiento, además se debe informar a los pacientes de los efectos adversos de su uso, tales como las reacciones locales a la aplicación (8).

Los láseres de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y neodimio: itrio y aluminio granate (Nd: YAG) se han utilizado con tasas de respuesta razonables y buenos resultados estéticos y funcionales (2,5,8,13,17). Las áreas tratadas generalmente tardan de tres a cuatro semanas en sanar (2). El tratamiento con cualquiera de estos láseres suele ser bien tolerado por los pacientes con leves complicaciones que incluyen dolor leve y sangrado en los sitios de tratamiento (2). Se han reportado casos de remisión total de la lesión en un 81.4% con los láseres de dióxido de carbono (8). De igual forma, se ha demostrado que la criocirugía produce buenos resultados cosméticos en pacientes con eritroplasia de Queyrat (9).

La circuncisión es parte esencial del tratamiento de las afecciones premalignas, no solo para eliminar la lesión si se limita únicamente al prepucio, sino también para procurar la eliminación de un entorno adecuado para la infección por el VPH, la inflamación crónica y la progresión a una enfermedad invasiva no visible (2,3,5,6,8). Las modalidades quirúrgicas tienen la ventaja de que se pueden examinar las muestras por medio de microscopio, para evaluar la presencia o ausencia de márgenes limpios y así también descartando la presencia de tumor invasor, por lo cual se consideran las modalidades de elección, con recurrencias de hasta el 20%, además de que son los métodos de elección en el caso de que las terapias tópicas hayan fallado (1,2,3,8,10). La cirugía micrográfica de Mohs tiene la ventaja de que maximiza la preservación del tejido (1,2,6,8,14). La terapia fotodinámica añadida al uso de la cirugía micrográfica de Mohs se ha usado recientemente con buenos resultados (1).

## **PRONÓSTICO**

Las lesiones premalignas en el pene suelen tener una historia natural incierta y se ha visto que hasta un 10-33% de riesgo de que estas sufran transformación maligna (1,2,8).

El pronóstico en caso de evolución posterior a carcinoma escamoso invasivo suele ser favorable, y la supervivencia dependerá en gran medida de la presencia de metástasis en ganglios linfáticos inguinales, en ganglios pélvicos y el número total de ganglios involucrados (6). La supervivencia a cinco años en casos con nódulos negativos es de hasta un 85-100%, en comparación con 16-45% cuando se tiene nódulos positivos (6). Es más común, la ocurrencia de metástasis a nivel regional y si ocurren metástasis en sitios distantes, los más comunes son el pulmón, hígado, cerebro, piel y hueso (6).

No hay una periodicidad de seguimiento específico definida que deba realizarse posterior al tratamiento de las lesiones premalignas de pene (5,8). Esto dependerá de múltiples factores, entre ellos las características iniciales de la lesión y el tipo de tratamiento empleado. Se recomienda dar un seguimiento de al menos cinco

años, dentro de los cuales en los primeros dos podría citarse al paciente cada tres meses y en los siguientes tres años, evaluarlo cada seis meses (2).

La prevención del desarrollo de estas lesiones y de un carcinoma a futuro se basa en medidas que mitiguen los efectos de los factores de riesgo ya mencionados (6). Por ejemplo, la circuncisión neonatal, el uso de condón y vacunación contra el VPH, la prevención de fimosis, el tratamiento de condiciones inflamatorias crónicas, buenos hábitos de higiene genital, entre otros (6).

## CONCLUSIÓN

De la síntesis bibliográfica previamente realizada sobre la eritroplasia de Queyrat, se puede concluir que es una enfermedad de la cual no se tiene abundante información. Sin embargo, es importante reconocerla por el riesgo de carcinoma epidermoide de pene que representa. Es de gran interés conocer su clínica, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento, ya que esto puede llevar a una identificación temprana y tratamiento pronto. Igualmente, se han identificado factores protectores de esta patología que pueden traducirse a intervenciones que prevengan su desarrollo como lo son la vacunación contra el VPH y la circuncisión.

A pesar de todo lo que se conoce sobre esta enfermedad, aún es importante seguir investigando sobre sus posibles causas fisiopatológicas, ya que esto podría dar una imagen más clara de la forma en la que esta enfermedad se origina, con lo cual, se podrá encontrar una posible respuesta terapéutica que sea más selectiva con esta enfermedad.

Como se indicó anteriormente, debido al alto riesgo de recurrencia de la eritroplasia de Queyrat, el tratamiento y el seguimiento temprano y continuo, son dos pilares fundamentales en el abordaje de esta patología. Además, debido a la sensibilidad del área involucrada, es importante tener siempre en consideración la condición actual del paciente, su estilo de vida y los deseos del mismo en la toma de decisiones.

Por último, es importante recordar que, para la identificación de este tipo de patologías, debe realizarse una historia clínica dirigida y no debe descuidarse la exploración genital de los pacientes. Sin estos elementos se dificultará tener una sospecha inicial, que llevarán a un posterior diagnóstico y tratamiento, y que en su ausencia tendrán un alto impacto funcional y psicológico en el paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parker DC. Malignant Dermatologic Diseases of the Male Genitalia. Medscape. 2021Jul28;:1-15.
2. Shabbir M, Minhas S, Muneer A. Diagnosis and management of premalignant penile lesions. Therapeutic Advances in Urology. 2011;3(3):151-8.
3. Hall A. Penile intraepithelial neoplasia (erythroplasia of Queyrat, Bowen's disease). Atlas of Male Genital Dermatology. 2018;:169-72.
4. Castro-Rivas YM. Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de Pene en los pacientes del servicio de Urología del Hospital Escuela Antonio Lenín Fonseca, durante el Periodo Enero 2015 -Diciembre 2020 [thesis]. [Managua]: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2021. p. 11-4.
5. Shrivastava V. Erythroplasia of Queyrat (Bowen Disease of the Glans Penis): Background, Etiology, Epidemiology [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2019 [cited 19 December 2021]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1100317-overview>

6. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T116889, Squamous Cell Carcinoma of Penis; [updated 2018 Nov 30, cited place cited date here]. Available from <https://www-dynamed-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/topics/dmp-AN-T116889>.
7. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*. 2021;9(2):1-33.
8. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski, Mk, et al. Penile Cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. 2019May13;2:MS-4-MS-7.
9. Maatouk I, Apalla Z, Errichetti E, Lallas A. Dermoscopy for Venereologists: An update on patterns of tumors, inflammatory and infectious diseases of the genitalia, and tips for differential diagnosis. *International Journal of Dermatology*. 2020;60(10):1211-8.
10. Sáes-Marco P, Gran-Tijada C, Campo-Beitia I, Gómez-Gerez C. Enfermedad de bowen, un diagnóstico anatomopatológico. *SEMERGEN*. 2020;46(1):698.
11. Del Castillo-Cabrera S. Balanitis plasmocitaria de Zoon. *dermatología peruana revista oficial de la sociedad peruana de dermatología*. 2014;24(3):168-71.
12. Pullen RL. Penile cancer. *Nursing*. 2018;48(4):32-9.
13. Gurgel M. CÂNCER DE PÊNIS. *Urologia*. 2018Aug26;;1-5.
14. Herbst MC. Fact Sheet on Bowenoid Papulosis. *Cancer Association of South Africa (CANSA)*. 2021Jan;;1-6.
15. Shenot PJ. Cutaneous Penile Lesions [Internet]. *MSD MANUAL Professional Version*. 2021 [cited 2021Dec13]. Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/genitourinary-disorders/penile-and-scrotal-disorders/cutaneous-penile-lesions>
16. Herrera Sánchez K. Enfermedad de Paget Extramamaria. *Revista Médica Sinergia*. 2018;3(7):3-5.
17. Bethesda MD. Tratamiento del cáncer de pene (PDQ®)-Versión para profesionales de salud. *Instituto Nacional del Cáncer*. 2021Sep2;;1-22.



## Generalidades de la pancreatitis aguda.

### Acute pancreatitis overview.

Francinny Salas Garita <sup>1</sup>, Daniel Trigueros Marín<sup>2</sup>.

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

Contacto: fran95salas@gmail.com

## RESUMEN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio a nivel del parénquima pancreático que conlleva a la activación intracelular de las enzimas pancreáticas. Actualmente, se considera una de las enfermedades gastrointestinales más comunes en la práctica clínica. Con frecuencia, la PA se presenta de forma leve y auto limitada, sin embargo, en otros casos puede tener un curso tórpido y conllevar a complicaciones más severas. La litiasis biliar es la causa más común para el desarrollo de PA, no obstante otros agentes etiológicos también figuran dentro de la fisiopatología. El dolor abdominal epigástrico severo es el síntoma predominante en cuadros de PA pero puede acompañarse de otras manifestaciones clínicas. El manejo y tratamiento se pautan según el grado de severidad y compromiso sistémico existente, idealmente debe instaurarse de forma temprana para obtener mejores resultados y debe centrarse en medidas de soporte, control del dolor, reposición de líquidos, aporte calórico adecuado y en casos de enfermedad grave, contemplar otras intervenciones para mitigar complicaciones posteriores.

**Palabras Clave:** Pancreatitis Aguda, Litiasis , Alcoholismo, Severidad.

## ABSTRACT

Acute pancreatitis (AP) is an inflammatory process in the pancreatic parenchyma that leads to intracellular activation of pancreatic enzymes. Nowadays, it is considered one of the most common gastrointestinal diseases in clinical practice. Frequently, AP is mild and self-limited, however, in other cases it can have a torpid course and lead to severe complications. Gallstones are the most common cause for the development of AP, however other etiological agents also appear within the pathophysiology. Severe epigastric abdominal pain is the predominant symptom in AP but can be accompanied by other clinical manifestations. Management and treatment are prescribed according to the degree of severity and existing systemic compromise, ideally it should be established early to obtain better results and should focus on support measures, pain control, fluid replacement, adequate caloric intake and in cases of severe disease consider other interventions to mitigate subsequent complications.

### Cómo citar:

Salas Garita, F., & Trigueros Marín, D. . Generalidades de la Pancreatitis Aguda. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 6(3). Pág. 87-96. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.427>

Recibido: 20/Ene/2022

Aceptado: 31/Mar/2022

Publicado: 17/Jun/2022

**Keywords:** Acute Pancreatitis, Lithiasis, Alcoholism, Scores.



## INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) se define como el proceso inflamatorio a nivel del parénquima pancreático que conlleva a la activación intracelular de las enzimas pancreáticas, que resultan en la auto digestión glandular; esto, con frecuencia relacionado pero no exclusivamente a la presencia de litos o consumo excesivo de bebidas alcohólicas (1,2). La PA actualmente se considera la enfermedad gastrointestinal más común que con frecuencia, requiere hospitalización aguda a nivel mundial (1,2). Se estima que tiene una incidencia de 110 a 140 casos por 100.000 habitantes anuales en los Estados Unidos, lo que representa al menos 300.000 visitas al departamento de emergencias (1,3). Con frecuencia, el cuadro de PA se presenta de forma leve y auto limitada, sin embargo, hasta un 15- 25% de los casos puede tener un curso más agresivo y llevar a complicaciones severas como hipertensión intraabdominal, necrosis sobreinfectada, así como, falla multiorgánica (1,2). La tasa de mortalidad global ronda el 3-5 % sin embargo puede alcanzar hasta 20 a 40% con presentaciones más severas (1,3,4).

## Metodología

Para la elaboración de esta revisión, se consultó un total de 19 artículos escritos entre 2016 y 2021 según la fecha de publicación, utilizando bases de datos como MEDLINE, UpToDate, EMBASE y buscadores como Google Scholar principalmente. La búsqueda se enfocó en encontrar las generalidades del tema y evidencia de las recientes actualizaciones. Para la búsqueda, se emplearon términos como: pancreatitis aguda, etiología de pancreatitis aguda, manifestaciones clínicas, manejo, complicaciones y escalas de severidad. Se utilizaron artículos tanto en inglés como en español. Para la selección de los textos, se hizo lectura de los resúmenes, conclusiones y en algunos casos del texto completo, y así se seleccionaron aquellos que cumplieran con los objetivos de esta revisión.

## Fisiopatología

La PA se deriva del proceso inflamatorio, secundario al daño enzimático sobre las unidades funcionales del páncreas exocrino, las células acinares, producto de la limitación del flujo normal de las secreciones pancreáticas, que conlleva a la activación prematura intracelular de las pro enzimas contenidas en dicha unidad (1,2,5).

La activación patológica y conversión del tripsinógeno a tripsina da como resultado, la auto digestión pancreática; que, sumado a la activación de otras enzimas digestivas, provoca una respuesta inflamatoria caracterizada por el reclutamiento de neutrófilos, macrófagos, linfocitos, liberación de interleucinas, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , aumento de la permeabilidad vascular, edema y en casos severos hemorragia, necrosis, síndrome de respuesta inflamatoria y falla multiorgánica (1,2,5).

Por su parte, ciertas sustancias tóxicas como el alcohol, también han sido relacionadas con la activación intracinar de las pro enzimas pancreáticas, por consecuencia directa de su efecto deletéreo sobre el tono del esfínter de Oddi, células acinares y formación de metabolitos tóxicos, que aumentan de las concentraciones de enzimas digestivas y lisosomales, facilitando así su activación prematura (5).

## Etiología

### • Litiasis biliar

La litiasis biliar es la causa más frecuente de PA y representa alrededor de 40 - 70% de los casos, sin embargo, solo un 3 a un 7% de los pacientes con colelitiasis desarrollan PA (1,6,7).

Los mecanismos por los cuales la litiasis biliar puede desencadenar una PA son desconocidos, sin embargo la teoría de un reflujo de ácidos biliares hacia el conducto pancreático secundario a la obstrucción transitoria de la ampulla de Vater y la consecuente obstrucción por edema secundario al paso del lito, parecen ser los mecanismos fisiopatológicos principales (1,6,7).

La incidencia de PA de origen biliar es mayor en mujeres, lo anterior debido a la alta prevalencia de la colelitiasis en el género femenino (1,6,7).

### • Alcohol

El alcohol es responsable de aproximadamente del 25-35 % de los casos de PA; un 10% de los pacientes con consumo crónico de alcohol desarrolla PA bajo mecanismos desconocidos. Factores ambientales y genéticos juegan un papel fundamental en su desarrollo (5,6,7). El consumo de alcohol se relaciona directamente con la alteración del tono del esfínter de Oddi, daño pancreático acinar y aumento en síntesis de enzimas digestivas y lisosomales intraacinares que facilita una prematura activación de las mismas propiciando así la auto digestión pancreática (5,6).

### • Hipertrigliceridemia

La PA inducida por hipertrigliceridemia representa de 1 a 14 % de todos los casos y más del 56% de estos, se presentan en mujeres embarazadas (1,6,8).

El daño resulta de la descomposición de los triglicéridos en ácidos grasos libres tóxicos, por las lipasas pancreáticas que inducen una lipotoxicidad sobre las células acinares. La gravedad de la pancreatitis aguda en pacientes con hipertrigliceridemia depende no solo de la respuesta inflamatoria, sino también del grado lipotoxicidad (1,6,8).

### • Medicamentosas

La PA inducida por el uso de fármacos es una presentación muy inusual, se presenta en menos del 5% de los casos y por lo general su pronóstico es favorable (6).

Hay diversos mecanismos por los cuales se ha demostrado causalidad, siendo las más frecuentes reacciones de tipo inmunológico, efectos tóxicos derivados del fármaco, acumulación de metabolitos tóxicos, isquemia, trombosis, aumento en la viscosidad de secreciones pancreáticas, entre otras (6,7).

Las sulfamidas, aminosilatos, diuréticos, 6-mercaptopurina, ácido valpróico, aziatropina, derivados estrogénicos, esteroides, entre muchos otros son algunos de los fármacos que se han relacionado con el desarrollo de PA (6,7).

### • Latrogénica

Las PA iatrogénica es poco frecuente, pero puede ocurrir en un 3% a 5 % en pacientes que se realicen colangiopacreatografías retrogradas (CPRE) y hasta en un 25 % en quienes se someten a estudios manométricos del esfínter Oddi, instrumentación del ampulla, ultrasonidos endoscópicos, entre otros (6,7).

### • Infecciosas y tóxicos

Virus como el coxsackie, hepatitis B, citomegalovirus, varicela-zoster, herpes simplex, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), bacterias como Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Salmonella, hongos como Aspergillus, al igual que parásitos como Toxoplasma, Cryptosporidium y Ascaris se han logrado aislar como agentes causales de PA (6).

Así mismo, el efecto tóxico del veneno de reptiles y arácnidos como el escorpión está relacionado con el desarrollo de la PA por la estimulación colinérgica secundaria a nivel pancreático que desencadena la activación prematura de las enzimas a este nivel (6,7).

- **Idiopática**

Representan menos del 20-30% de los casos de PA, en estos casos, no es factible aislar el agente causal, se cree median factores genéticos predisponentes (6,7)

- **Otros Agentes**

Por otra parte, ciertas enfermedades metabólicas, enfermedades vasculares, isquemia, malformaciones anatómicas, mutaciones genéticas, así como traumas contusos y penetrantes figuran también como agentes causales, sin embargo su incidencia es muy reducida. (6,7)

## **Presentación Clínica**

La mayoría de los pacientes con PA cursa con dolor abdominal epigástrico, que se irradia a la región lumbar hasta en un 50% de los casos, mismo que se ve exacerbado con la ingesta de alimentos, bebidas y reposo en decúbito supino. En un 90% de los casos el dolor abdominal se acompaña de náuseas, vómitos y fiebre (1,9).

En pacientes con cuadros más severos, puede acompañarse de disnea por irritación e inflamación diafragmática secundaria, derrames pleurales, síndrome de distrés respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (1,9).

Aproximadamente un 5-10 % de los casos de PA severa puede presentarse como un episodio indoloro con hipotensión severa inexplicable (1,9).

A la exploración física, los pacientes con PA pueden mostrar signos clínicos de hipovolemia, diaforesis, resistencia muscular voluntaria, abdomen doloroso e hipersensible a la palpación, predominantemente epigástrico y mesogastrio, distensión abdominal, disminución de los ruidos intestinales, náuseas, vómitos e íleo paralítico hasta en un 60 % de los casos (1,2,7).

La taquicardia, taquipnea, fiebre y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pueden estar presentes en casos severos y exige siempre descartar la coexistencia de infección bacteriana concomitante (1,2,7).

En el caso de presentaciones de PA necrotizantes, el exudado hemorrágico diseca los planos anatómicos hasta alcanzar el tejido subcutáneo, resultando en una coloración violácea de la piel de flancos (signo de Grey-Turner ) o de la región peri umbilical (signo de Cullen); ambos asociados a mal pronóstico (1,2,7).

## **Diagnóstico y Clasificación**

La evaluación clínica inicial debe centrarse en identificar historia previa de PA y factores de riesgo asociados, que incluyen entre otros: historia de personal de coleditiasis, consumo de alcohol o tóxicos, antecedentes familiares de PA o crónica, infecciones recientes, traumatismos, picaduras de insectos o reptiles, así como consumo de fármacos o tabaco que puedan orientar al posible agente causal. (9,10,11)

El diagnóstico de PA se basa en el cumplimiento de dos de tres criterios: (I) dolor abdominal superior, (II) elevación del valor de amilasa y/o lipasa sérica al menos tres veces sobre el límite superior normal, o (III) hallazgos imagenológicos ya sea por ultrasonido (US) o tomografía axial computarizada (TAC). (1,9,10,11)

Un 80% de los pacientes con PA, puede ser diagnosticado basándose únicamente en la presencia de dolor abdominal y la confirmación de la elevación de niveles enzimáticos séricos, por lo que, en presencia estos hallazgos clínicos usualmente, no se requieren imágenes adicionales para confirmar el diagnóstico (1,9,10,11).

La medición de niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y lípidos complementaria puede orientar a la causa (1).

De acuerdo con la clasificación revisada de Atlanta, la PA se clasifica según severidad en leve caracterizada por la ausencia de falla orgánica ni complicaciones loco regionales, moderada con presencia de falla orgánica transitoria que resuelve antes de las 72 horas de iniciado el cuadro y severa con falla orgánica persistente más allá de las 72 horas iniciales que puede involucrar a uno o más órganos.

Por su parte, según el tiempo de evolución esta se subdivide en dos grandes subgrupos: la PA de fase temprana / edematosa intersticial; caracterizada por una inflamación aguda del parénquima pancreático y de los tejidos circundantes, sin evidencia de necrosis tisular y la PA tardía / necrotizante, donde el proceso inflamatorio se acompaña de muerte celular tanto pancreática como peri pancreática. Ambas formas de pancreatitis aguda pueden estar asociadas con complicaciones locales (1,12).

## **Estratificación y predictores de severidad**

A lo largo de los años, se ha desarrollado una multitud de modelos para predecir la gravedad de la PA en función de factores de riesgo clínicos, laboratorios e imágenes radiológicas; sin embargo estos modelos predictivos carecen en algunos casos de relevancia clínica, dada su baja especificidad en combinación con el poco porcentaje de PA severas (13,14,15).

La edad avanzada (mayores de 60 años), comorbilidades preexistentes, obesidad, historia de exposición o uso de sustancias tóxicas, alcoholismo, entre otros, son factores de riesgo de clínicos, que se asocian a porcentajes mayores de complicaciones y cursos tórpidos de la enfermedad (7).

La falla orgánica prematura que perdure más de 48 horas está directamente relacionada con mal pronóstico, se ha documentado en varios estudios que si esta persiste más allá de las 48 horas, la tasa de mortalidad asciende a un 35% (7).

La presencia de hemoconcentración (hematocrito mayor al 44 %), aumento sérico de Proteína C Reactiva (PCR) (mayor a 150mg/dl) nitrógeno ureico (mayor a 20 mg/dl), presencia de derrame pleural en rx tórax o necrosis pancreática en imágenes por tomografía axial computarizada (TAC) se asocia con mayores aumentos de la morbi mortalidad (7).

Diversas escalas multifactoriales se han desarrollado a lo largo de los años, sin embargo ninguna de estas ha demostrado tener una eficacia cien por ciento certera (7).

Los criterios de Ranson; sistema de puntuación basado en 10 parámetros bioquímicos y 1 parámetro clínico (edad, glicemia, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, hematocrito, nitrógeno ureico, niveles de calcio sérico, P<sub>CO2</sub>, déficit de base y secuestro de líquidos) cinco de los cuales se evalúan al ingreso y otros seis se evalúan durante las siguientes 48 horas, utilizando la puntuación de los 11 componentes, la mortalidad calculada es del 0 al 3 % con puntuaciones <3 y de hasta el 40% con puntuaciones ≥6. Aunque el sistema sigue utilizándose, diversos estudios han demostrado que es un predictor deficiente en cuanto a la severidad (13,15,15).

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que perdure más allá de las 48 horas se relaciona directamente con mal pronóstico. Esta contempla variables tanto clínicas y bioquímicas de: temperatura mayor a 38 C o menor de 36 C; pulso mayor a 90 latidos por minuto; ritmo respiratorio superior a 20 respiraciones

por minuto o presión parcial de dióxido de carbono menor de 32 mmHg); leucocitos superiores a 12000/mm<sup>3</sup> o inferiores a 4000/mm<sup>3</sup> (7).

El Examen de Fisiología Aguda y Salud Crónica (APACHE II) es probablemente la escala de puntuación más estudiada en PA; sin embargo, dado su complejidad su uso es limitado. Esta contempla 12 medidas fisiológicas y otras variables clínicas como la edad y presencia de comorbilidades asociadas.

Valores decrecientes durante las primeras 48 horas sugieren PA leves. Estudios sugieren tasas de mortalidad que son inferiores al 4 % con puntuaciones <8 y de 11- 18% con puntuaciones superiores (13,14,15).

El Índice de Severidad de la Cabecera del Paciente (BISAP) es una escala diseñada como predictor de mortalidad, basado en cinco variables: nitrógeno ureico >25 mg/dL, alteración del estado mental, presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), edad mayor de 60 años y evidencia radiográfica de derrame pleural dentro de las primeras 24 horas de ingreso, otorgando un punto por cada variable.

Bajas puntuaciones se asocian con tasas de mortalidad inferiores al 1%, sin embargo con puntuaciones de 5, la mortalidad se estima entre un 20%-22%.

Al igual que muchas de las otras escalas predictivas, el BISAP no ha sido validado para predecir resultados en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria, necesidad de atención en las unidades de cuidado intensivo (UCI) o necesidad de intervenciones posteriores (13,14,15).

## **Manejo y Tratamiento**

Un abordaje adecuado en las primeras 48-72 horas del inicio del cuadro es esencial para obtener resultados favorables. El tratamiento debe centrarse en medidas de soporte, control del dolor, la reposición de líquidos con corrección de alteraciones electrolíticas, aporte calórico adecuado y en casos de enfermedad grave, intervenciones para evitar complicaciones tanto locales como sistémicas (2).

La PA leve generalmente se caracteriza por ser un proceso auto limitado que con medidas básicas de soporte resuelve de forma satisfactoria; sin embargo, pacientes con enfermedad grave con datos de insuficiencia orgánica y signos de mal pronóstico (SIRS persistente, puntuación de APACHE >8 y puntuación de Ranson >3) requerirán un manejo más complejo (2).

Dentro de la fisiopatología de la PA, la respuesta inflamatoria tanto local como sistémica da como resultado la pérdida de líquido al tercer espacio, evento que a menudo se ve empeorado por la reducción de la ingesta de líquidos y aumento de las pérdidas insensibles (sudoración, hiperventilación), razón por la cual una reanimación precoz con líquidos en las primeras 24 horas del cuadro reduce el riesgo de hipovolemia e insuficiencia orgánica resultante. Sin embargo, la administración agresiva de fluidos perpetúa el proceso fisiopatológico de extravasación celular, aumentando el riesgo de necrosis pancreática, lesión o falla renal aguda, síndrome abdominal compartimental, compromiso ventilatorio e incluso la muerte (2,7,16).

Guías actuales recomiendan una velocidad de reanimación de 5-10 cc/kg/h hasta alcanzar una frecuencia cardíaca de menos de 120 latidos/minuto, una presión arterial media entre 65 mm Hg y 85 mm Hg, un gasto urinario de más de 0.5-1 ml/kg/h o un hematocrito entre 35-44%. Los cristaloides son los fluidos de preferencia entre ellos, la solución de lactato de Ringer está asociada con una menor tasa de desarrollo de SIRS en las primeras 24hr y con reducciones en los niveles séricos de PCR en comparación con solución salina normal, de ahí el porque se prefiere su uso (1,7,12).

El manejo del dolor en pacientes con PA es piedra angular del tratamiento. El dolor abdominal, con frecuencia es el síntoma predominante y debe ser abordado de forma temprana y eficaz. Hoy día, no hay una pauta

clara sobre el tipo y duración de la de analgesia. Los opioides parecen ser la opción mas segura y efectiva para el manejo del mismo, siempre y cuando se individualice al paciente. (7,12,16)

El estado catabólico secundario a la respuesta inflamatoria sistémica presente en pacientes con PA confiere riesgo de insuficiencia orgánica y sepsis, un soporte nutricional temprano, mantiene en funcionamiento la barrera intestinal, inhibe la translocación bacteriana y disminuye el riesgo de SIRS. (11,17,18)

En pacientes con PA leves el reinicio de la alimentación enteral puede darse dentro de las primeras 24 horas, a tolerancia del paciente con una dieta blanda reducida en grasas; en casos de PA moderadas o graves, la nutrición por vía oral en algunos casos está limitada por las náuseas, vómitos o íleo paralítico, por lo que se recomienda una nutrición enteral asistida ya sea por sonda nasogástrica o nasoyeyunal hasta recobrar la viabilidad de la vía oral para asegurar suplir las demandas metabólicas (1,7,18).

Diversos estudios han demostrado que la nutrición enteral es superior a la parenteral, confiriendo un riesgo menor de infección de la necrosis pancreática, menor fallo orgánico a un costo más reducido. La nutrición parenteral debe reservarse solo en aquellos pacientes con PA moderadas o severas que no toleran la nutrición enteral o cuyo objetivo calórico no sea alcanzado por esta vía en las primeras 48-72 horas (1,7).

El uso de CPRE en casos donde se sospeche obstrucción biliar como agente causal de la PA es un tema muy controversial. Guías actuales recomiendan exclusivamente realizar una CPRE temprana en < 24 horas tras el ingreso, en casos de PA biliares asociadas a colangitis o bien coledocolitiasis evidenciada en pruebas de imagen. Pacientes con PA leves a moderadas sin colangitis ni coledocolitiasis el uso de rutina de esta practica, no esta justificado, pues no ha demostrado ser superior en comparación al manejo conservador. (2,16)

Hasta un 70% de los caso de PA son producto de la obstrucción de la vía biliar consecuencia de litos en su interior. Por tal motivo, la remoción quirúrgica de la vesícula biliar cobra importancia como la principal medida terapéutica para evitar la recurrencia de este cuadro hasta en 8-15% de los casos. Pacientes con PA leves se recomienda realizar la colecistectomía de forma temprana posterior a la resolución le cuadro inicial de preferencia durante el mismo internamiento o en su defecto en un período no mayor a 2-4 semanas del evento. Por su parte, en pacientes con PA severas, la colecistectomía se debe diferir hasta la resolución completa del cuadro inflamatorio local y sistémico, esto para evitar mayores complicaciones o empeoramiento del cuadro, con procesos infecciosos (2,7,14).

El uso de rutinario de antimicrobianos profilácticos en PA está contraindicado y debe reservarse únicamente en casos donde se sospeche clínicamente o bien se confirme la presencia de procesos infecciosos concomitantes. En el caso de las PA se estima una incidencia promedio de infecciones concomitantes entre el 25-32%, las cuales exigen un manejo diferenciado (2,14).

## **Complicaciones**

Pacientes con cuadros moderados a severos con signos clínicos de sepsis o deterioro clínico posterior a las 72 horas de la presentación inicial, deben estudiarse por complicaciones secundarias (9,12).

Las complicaciones a corto plazo de la PA se dividen en dos grandes grupos: las manifestaciones locales que incluyen entre otras principalmente las colecciones peri pancreáticas, colecciones necróticas agudas que se desarrollan en menos de 4 semanas del episodio inicial, al igual que los pseudoquistes pancreáticos y la necrosis intramural que pueden aparecer incluso posterior a las primeras 4 semanas del episodio de agudo (1,9,12,19).

Por lo general, estas complicaciones tienden a resolver espontáneamente sin necesidad de intervenciones, sin embargo, en el caso de colecciones derivadas de pancreatitis necróticas sobre infectadas, obstrucciones o compromiso sistémico mayor, debe optarse por un manejo más agresivo (1,9,12,19).

La trombosis de la vena porto-esplénica es otra complicación local que puede estar presente hasta en un 50 % de los pacientes con pancreatitis necrotizantes severa que ameritan incluso terapia de anticoagulación (9,12).

Así mismo, la exacerbación de patologías preexistente, así como el síndrome de respuesta inflamatoria o falla multiorgánica representan parte de las manifestaciones sistémicas a corto plazo que pueden presentarse en pacientes con PA que cuyo manejo va a depender exclusivamente de la severidad (1,9,12,19).

La insuficiencia pancreática exocrina se desarrollará como consecuencia a largo plazo, hasta en un 35% de todos los pacientes con PA. Los factores de riesgo más importantes incluyen pancreatitis aguda necrotizante y etiología alcohólica; se caracteriza por malestar abdominal, esteatorrea y alteración de la digestión, que provocan malabsorción de nutrientes y desnutrición. Pacientes con insuficiencia pancreática exocrina corren el riesgo de desarrollar una deficiencia de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) (1,16).

La insuficiencia del páncreas endocrino (diabetes) se ha reportado hasta en un 23% de los pacientes tras el primer episodio de pancreatitis aguda. Las pruebas de glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada y prueba de tolerancia a la glucosa oral se consideran herramientas de diagnóstico apropiadas. No existen pautas específicas para su tratamiento, por lo que generalmente su manejo se basa en las guías de control de pacientes diabéticos tipo 2 (1,16).

## **Pronóstico y Recurrencia**

La PA generalmente suele tener un curso benigno y auto limitado con buen pronóstico, sin embargo en un 15- 25% de los casos puede tener un curso más agresivo y conllevar a complicaciones posteriores (1,2).

La tasa de mortalidad global ronda el 3-5 %, sin embargo puede alcanzar hasta 20 a 40% con presentaciones más severas (1,3,4).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con PA desarrolla ataques recurrentes, siendo los principales factores de riesgo para esto: el consumo de alcohol y el tabaquismo (1).

La reducción en el consumo de bebidas alcohólicas, tabaco, dietas balanceadas en grasa y colecistectomía profiláctica en pacientes con antecedentes de litiasis biliar en contexto de PA, parece reducir considerablemente el porcentaje de recurrencias (7).

## **CONCLUSIÓN**

La PA es una patología cada vez más frecuente en la práctica clínica y una de las causas más comunes de hospitalización aguda a nivel mundial.

Actualmente y pese a múltiples esfuerzos, sigue siendo un gran reto para los profesionales en salud a falta de concesos y predictores de severidad certeros que faciliten el manejo. Lo anterior exige la necesidad de ahondar en nuevos estudios para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Un enfoque y abordaje temprano previenen el riesgo de complicaciones posteriores.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés y se aclara que este artículo no contó con financiamiento externo de ninguna institución o patrocinadores para su desarrollo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boxhoorn, L., Voermans, R., Bouwense, S., Bruno, M., Verdonk, R., Boermeester, M., van Santvoort, H. and Besselink, M., 2020. Acute pancreatitis. *The Lancet*, 396(10252), pp.726-734. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6
2. Ney A, Pereira S. Acute pancreatitis. *Medicine*. 2019;47(4):241-249. DOI 10.1016/j.mpmed.2019.01.007
3. Lévy P. Pancreatitis aguda. *EMC - Tratado de Medicina*. 2015;19(4):1-6. DOI 10.1016/s1636-5410(15)74689-1
4. Maheshwari R, Subramanian R. Severe Acute Pancreatitis and Necrotizing Pancreatitis. *Critical Care Clinics*. 2016;32(2):279-290. DOI 10.1016/j.ccc.2015.12.006
5. Swaroop Vege, MD S. Pathogenesis of acute pancreatitis. UpToDate [Internet]. 2021 [cited 20 January 2022];. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-pancreatitis?topicRef=5640&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-acute-pancreatitis?topicRef=5640&source=see_link)
6. Swaroop Vege, MD S. Etiology of acute pancreatitis. UpToDate [Internet]. 2021 [cited 20 January 2022];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-of-acute-pancreatitis>
7. De la Iglesia D, Bastón-Rey I. Pancreatitis aguda. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020;13(9):467-476. DOI 10.1016/j.med.2020.05.019
8. Gelrud, MD, MMSc A, Whitcomb, MD, PhD D. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. UpToDate [Internet]. 2021 [cited 20 January 2022];. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hypertriglyceridemia-induced-acute-pancreatitis>
9. Swaroop Vege, MD S. Clinical manifestations and diagnosis of acute pancreatitis. UpToDate [Internet]. 2021 [cited 20 January 2022];. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-pancreatitis?topicRef=5633&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-pancreatitis?topicRef=5633&source=see_link)
10. Lévy P. Pruebas de laboratorio en la pancreatitis aguda. *EMC - Tratado de Medicina*. 2015;19(4):1-5. DOI 10.1016/s1636-5410(15)74684-2
11. Forsmark C, Swaroop Vege S, Wilcox C. Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1972-1981. DOI 10.1056/nejmra1505202
12. Swaroop Vege, MD S. Management of acute pancreatitis. UpToDate [Internet]. 2021 [cited 20 January 2022];. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis?topicRef=5640&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-pancreatitis?topicRef=5640&source=see_link)
13. Swaroop Vege, MD S. Predicting the severity of acute pancreatitis. UpToDate [Internet]. 2021 [cited 20 January 2022];. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/predicting-the-severity-of-acute-pancreatitis?topicRef=5640&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/predicting-the-severity-of-acute-pancreatitis?topicRef=5640&source=see_link)

14. Guidi M, Curvale C, Pasqua A, Hwang H, Pires H, Basso S et al. Actualización en el manejo inicial de la pancreatitis aguda. *Acta Gastroenterol Latinoamericana* [Internet]. 2019 [cited 20 January 2022];49(ISSN: 2469-1119):307-323. Available from: <http://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2019/Vol-49-N4/Vol49N4-2019.pdf>
15. Mederos M, Reber H, Girgis M. Acute Pancreatitis. *JAMA*. 2021;325(4):382. DOI 10.1001/jama.2020.20317
16. Aguilar P, Ramírez C. Pancreatitis aguda: fisiopatología y manejo inicial. *Acta Médica Costarricense*. 2020;61(1). DOI 10.51481/amc.v61i1.1020
17. Bruno M. Improving the Outcome of Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases*. 2016;34(5):540-545. DOI 10.1159/000445257
18. Thomasset S, Carter C. Acute pancreatitis. *Surgery (Oxford)*. 2019;37(6):327-335. DOI 10.1016/j.mpsur.2019.03.007
19. Velasco E, Parras F, Álvarez F. Protocolo terapéutico de la pancreatitis aguda y sus complicaciones. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(8):463-466. DOI 10.1016/j.med.2016.03.024

## Síndrome de Congestión Pélvica: Una revisión actualizada de la literatura.

Pelvic Congestion Syndrome: An updated review of the literature.

Valeria Leitón Solano<sup>1</sup>, María Fernanda Sibaja Mora<sup>2</sup>, Catalina Castrillo Hine<sup>3</sup>, Juan Carlos Solano Muñoz<sup>4</sup>.

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

Contacto: va.leitonsolano@outlook.com

### RESUMEN

El síndrome de congestión pélvica (SCP) se define como un dolor pélvico crónico habitualmente asociado a varices vulvares o perineales como resultado del reflujo u obstrucción de las venas gonadales, glúteas o periuterinas. La incompetencia valvular se traduce en estasis sanguínea, obstrucción del flujo venoso y flujo retrógrado en la vascularización pélvica, que puede manifestarse clínicamente como dolor pélvico en al ponerse de pie o sentarse, disuria, dispareunia y dismenorrea. La etiología es variada e involucra factores mecánicos, defectos anatómicos, anomalías en el retorno venoso, obesidad, embarazo, multiparidad y factores hormonales que contribuyen a insuficiencia y dilatación venosa. El diagnóstico se confirma mediante estudios de imagen, siendo la venografía por sustracción digital el estándar de oro. Actualmente existen muchas opciones de tratamiento para el SCP que incluyen hormonoterapia, emboloterapia, escleroterapia, cirugía endovascular y cirugía abierta. Una de las mejor establecidas, con mejores resultados, es la oclusión endovascular de los vasos dilatados.

**Palabras Clave:** congestión pélvica, venas varicosas, dolor pélvico, revisión.

### ABSTRACT

Pelvic congestion syndrome (PCS) is defined as chronic pelvic pain usually associated with vulvar or perineal varices as a result of reflux or obstruction of the gonadal, gluteal or periuterine veins. Valvular incompetence results in blood stasis, venous outflow obstruction, and retrograde flow in the pelvic vasculature, which can manifest clinically as pelvic pain on standing or sitting, dysuria, dyspareunia, and dysmenorrhea. The etiology is varied and involves mechanical factors, anatomical defects, anomalies in venous return, obesity, pregnancy, multiparity, and hormonal factors that contribute to venous insufficiency and dilation. The diagnosis is confirmed by imaging studies, with digital subtraction venography being the gold standard. There are currently many treatment options for PCS including hormonal therapy, embolotherapy, sclerotherapy, endovascular surgery, and open surgery. One of the best established, with better results, is endovascular occlusion of dilated vessels.

**Keywords:** pelvic congestion, varicose veins, pelvic pain, review.

#### Cómo citar:

Leitón Solano, V., Sibaja Mora, M. F., Castrillo Hine, C., & Solano Muñoz, J. C. Síndrome de Congestión Pélvica como causa de dolor pélvico crónico. *Revista Ciencia Y Salud*, 6(3), Pág. 97-104. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.430>

**Recibido:** 25/Ene/2022

**Aceptado:** 02/May/2022

**Publicado:** 17/Jun/2022



## INTRODUCCIÓN

El dolor pélvico crónico (DPC) en la mujer en edad fértil es un problema frecuente en la consulta ginecológica. Se define como la presencia de dolor que se localiza en la región abdominal inferior o pélvica que se presenta en lapsos o continuamente durante períodos de más de 6 meses y no necesariamente está asociado con el ciclo menstrual, ni ocurre únicamente con el coito o el embarazo. (1,2,3,4)

Entre las causas de dolor pélvico crónico se destaca el síndrome de congestión venosa pélvica (SCP). El SCP se define como un dolor pélvico crónico, asociado a la presencia de varices pélvicas, que provocan dilatación venosa y estasis de los órganos en la cavidad pélvica. Esta condición se caracteriza por tener relación directa con los sistemas reproductivo, genitourinario, gastrointestinal y musculoesquelético, por lo que frecuentemente se necesita de un abordaje multidisciplinario para dictar un diagnóstico definitivo. Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes están DPC, dolor en bipedestación, dispareunia, disuria y dismenorrea (5,6,7,8).

El diagnóstico se establece por medio de estudios de imagen como ecografía pélvica o trasvaginal, la tomografía axial computarizada con medio de contraste y la venografía, la cual se considera adecuada tanto para el diagnóstico como para el tratamiento endovascular. El tratamiento para el SCP debe ser individualizado según el contexto clínico de cada paciente. Una de las opciones es la terapia médica, aunque suele tener escasa respuesta terapéutica; siendo el método de elección el procedimiento endovascular, el cual ha demostrado ser seguro y mínimamente invasivo. Para los pacientes que son refractarios a otra modalidad de tratamiento, se utiliza el tratamiento quirúrgico como otra alternativa (2,4,5,7,9,10).

## Métodos

Para llevar a cabo esta revisión se realizó una revisión bibliográfica de las literaturas más recientes sobre aspectos generales, diagnóstico y tratamiento del síndrome de congestión pélvica, para un total de 17 bibliografías revisadas. Se consultaron las bases de datos Elsevier, PubMed y MEDLINE, en los idiomas inglés, portugués y español.

## Epidemiología

Debido a los grandes avances en el campo de la cirugía vascular en las últimas décadas, las estimaciones de incidencia y prevalencia de las venas varicosas han cambiado considerablemente y los resultados específicos varían de acuerdo con la definición empleada y de la muestra geográfica examinada. En Estados Unidos, se calcula que la prevalencia de dolor pélvico crónico es del 15% en mujeres de 18 a 50 años y hasta del 43,4% en todo el mundo. Del 30 al 40% de los casos de DPP están asociados con SCP (1,5,11).

En España, un estudio realizado por el servicio de Ginecología y Obstetricia arroja resultados similares, donde se plantea que el 15% de las mujeres en su vida presentan várices pélvicas, entre los 20 y 50 años de edad, este estudio adicionalmente establece el embarazo como un factor de muy alto riesgo y aumenta la prevalencia en un 50% de tener SCP (1).

En Latinoamérica, la estadística documentada reciente es limitada, son necesarios estudios que incluyan incidencia y prevalencia actualizada de la patología varicosa pélvica para poder estimar el impacto del SCP sobre los diferentes sistemas de salud.

## Fisiopatología

La incompetencia valvular pélvica es producida por causas multifactoriales que dan como resultado estasis sanguínea, obstrucción al flujo venoso y flujo retrógrado en la vascularización pélvica (9).

La fisiopatología de la insuficiencia venosa en miembros inferiores arroja resultados muy similares que coinciden con los resultados obtenidos en la fisiopatología del síndrome de congestión pélvica. Inicia con la activación de una falla en las válvulas venosas, lo cual habilita el flujo retrógrado por la vena; aumentando la presión dentro de la misma, y por ende su diámetro, perjudicando así la distancia entre las válvulas, esto favorece distintas alteraciones en las paredes de las venas, convirtiéndolas en venas tortuosas y prominentes. El estado de flujo bajo en los lechos capilares provoca un atrapamiento de leucocitos, lo que culmina en una respuesta inflamatoria e hipertensión venosa crónica (4).

Esta insuficiencia venosa perjudica considerablemente la vena ovárica derecha y la vena íliaca interna derecha en cerca del 57%, seguidamente la vena íliaca interna en un 50% y por último la vena ovárica derecha en aproximadamente un 3% (9).

Clínicamente, los pacientes con SCP presentan síntomas que a menudo limitan el estilo de vida y consisten en dolor crónico en la parte inferior del abdomen o la pelvis exacerbado al sentarse o pararse, dispareunia, disuria, varicosidades en la vulva y las extremidades inferiores y sensibilidad pélvica (11).

## Etiología

Los factores etiológicos pueden clasificarse en primarios o secundarios.

### Primarios:

- **Embarazo y multiparidad:** Las várices vulvares se presentan en aproximadamente el 10% de las mujeres embarazadas y el riesgo aumenta con el número de embarazos. Durante el embarazo se produce un aumento en el volumen intravascular, lo que genera un aumento en la capacidad venosa de un 60%. La multiparidad se asocia a mayor afectación a nivel de las venas pélvicas, provocando incompetencia valvular. Las varicosidades vulvares suelen desaparecer espontáneamente después del parto (8,9,12).
- **Defectos anatómicos:** Entre el 13-15% de las pacientes con SCP presenta anomalías congénitas en las válvulas de las venas ováricas, produciendo reflujo sanguíneo hacia las venas íliacas internas de la pelvis (5,8,9).
- **Problemas de retorno venoso:** Provocado por cirugías previas o trombosis venosa (5).
- **Hormonales:** El estrógeno como potente vasodilatador relaja el músculo liso y ablanda las fibras de colágeno, aumentando la disfunción venosa por estasis y flujo retrógrado. Un aumento en los niveles de estrógenos secundariamente produce un incremento de los niveles de óxido nítrico, lo que genera relajación del músculo liso de las paredes de los vasos uterinos provocando incremento del dolor (5,8).
- **Obesidad:** La presencia de sobrepeso genera compresiones venosas intermitentes, las cuales dan lugar a insuficiencia, dilatación y reflujo de las venas periováricas y periuterinas (8,9).

### Secundarios:

- **Compresión vascular extrínseca:** Se presenta una circulación colateral compresiva la cual genera várices pélvicas y con esto daño valvular, atribuyendo dicho fenómeno a los síndromes May Turner (compresión de la vena íliaca común izquierda por la arteria íliaca común derecha suprayacente) o síndrome del cascanueces (compresión de la vena renal izquierda entre la aorta abdominal y la arteria mesentérica superior) (5,8,9).

- **Anomalías venosas asociadas a causas locales extrínsecas:** Provocada por patologías como endometriosis o masa tumoral (7,9).

## Diagnóstico

Para el diagnóstico del SCP, se han establecido cuatro métodos de imagen, dentro de los cuales se encuentran:

**1. Ecografía pélvica o transvaginal:** Los criterios para el diagnóstico ecográfico de várices incluyen la identificación de venas ováricas dilatadas, generalmente  $>6$  mm, (aunque también se ha sugerido 7 mm como punto de corte) y presencia de reflujo durante la maniobra de Valsalva. En algunos casos se puede observar un flujo venoso lento menor a 3 cm/s (8,13,14).

**2. Tomografía computarizada:** Es una herramienta sensible para el diagnóstico, ya que permite identificar la dilatación y tortuosidad de las venas pélvicas, pero presenta un margen de error en algunos casos, porque al colocar al paciente en decúbito supino se subestima el diagnóstico ya que la posición enmascara los resultados, además de que es una fuente de radiación ionizante considerable (7,8,13).

**3. Resonancia magnética:** Permite visualizar estructuras tortuosas y dilatadas que van desde el útero hasta la pared pélvica lateral, los resultados se maximizan cuando se emplea gadolinio como medio de contraste y más aún, cuando asocia a la maniobra de Valsalva que aumenta el reflujo venoso, pero también en este caso se presentan reacciones adversas como reacciones alérgicas y fibrosis quística nefrogénica (8,9).

**4. Venografía por sustracción digital:** Es el estándar de oro para diagnosticar SCP, se confirma al visualizar venas ováricas dilatadas según referencias ( $>6-8$  mm de diámetro), flujo sanguíneo enlentecido  $<3$ cm/s, reflujo venoso a nivel de las venas ováricas y presencia de venas colaterales tortuosas y dilatadas a nivel pélvico. Además de ser la prueba diagnóstica de elección, puede ser empleada como tratamiento de la misma (8,11,13).

## Tratamiento médico

Durante décadas, el tratamiento no quirúrgico del SCP ha sido tema de debate, se ha valorado el uso de diversas opciones terapéuticas dentro de las que se incluyen progestágenos, flebotónicos, danazol, agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) con terapia de reemplazo hormonal, dihidroergotamina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y psicoterapia (11,13).

Según la teoría según la cual el estrógeno es un dilatador venoso, la farmacoterapia de la insuficiencia venosa pélvica consiste en provocar la vasoconstricción de las venas dilatadas, la supresión ovárica farmacológica y la reducción de los niveles de estrógeno a través de medroxiprogesterona (MPA) y un análogo de la GnRH como goserelina. La literatura respalda el uso de medroxiprogesterona por vía oral, 30 mg diarios por 6 meses y 3,6 mg de acetato de goserelina como una inyección intramuscular una vez al mes durante 6 meses, junto con terapia de reemplazo hormonal para mitigar los efectos perjudiciales de la ligadura química de ovarios (9,11,16).

Aunque el tratamiento médico brinda cierto alivio al paciente, sus efectos son transitorios, en particular los del MPA. Si bien los riesgos son pocos, especialmente cuando se compara con los riesgos de los procedimientos invasivos, la terapia médica no está exenta de posibles efectos secundarios. El uso de progestinas se ha asociado a efectos adversos como hinchazón y un aumento de peso y los agonistas de GnRH se han ligado a sequedad vaginal, sudores nocturnos, sofocos y cambios de humor. Es fundamental educar al paciente

sobre los aspectos positivos y negativos de la terapia médica frente a la intervención quirúrgica, abordando los efectos secundarios y los beneficios de estas opciones (11,13).

## **Tratamiento Quirúrgico**

En el pasado, la histerectomía con salpingooforectomía bilateral y la ligadura de la vena ovárica (ya sea a través de un abordaje retroperitoneal o laparoscópico) eran las técnicas quirúrgicas de primera línea en el tratamiento del SCP. Con el advenimiento de la terapia endovascular, actualmente estos procedimientos se reservan para un grupo reducido de pacientes que tienen síntomas debilitantes y son refractarios a otros tratamientos menos invasivos como la terapia médica o endovascular. Se ha demostrado que la cirugía para el reflujo ovárico es capaz de brindar alivio sintomático a las pacientes, con los inconvenientes de la hospitalización, morbilidad y el tiempo de cicatrización prolongado (11,12).

## **Tratamiento Endovascular**

La baja tasa de morbilidad y complicaciones de la terapia endovascular ha reemplazado en gran medida a la intervención quirúrgica abierta para la insuficiencia venosa ovárica sintomática. Los procedimientos endovasculares utilizados en la actualidad abarcan la escleroterapia con espuma o sustancia esclerosante y la embolización de venas insuficientes (11,12,13).

El objetivo de la embolización transcáteter consiste en ocluir los ejes venosos insuficientes lo más cerca que sea posible del origen del reflujo. En el SCP, estos serán los ejes gonadales, las venas varicosas pélvicas y las ramas tributarias insuficientes de las venas ilíacas internas. La embolización se puede realizar con diferentes tipos de agentes embolizantes, incluida la espuma esclerosante, adhesivos, enchufes Amplatzer y bobinas (11,12).

Mediante un abordaje femoral o yugular interno derecho, utilizando una guía controlada por fluoroscopia y un catéter multipropósito, los venogramas renal izquierdo e ilíaco izquierdo suelen ser el paso inicial para evaluar síndromes compresivos. El siguiente paso consiste en canular selectivamente las venas gonadales e ilíaca interna. Se inyecta un medio de contraste en el vaso de interés y se le pide al paciente que realice una maniobra de Valsalva para evaluar el reflujo. Poner la mesa en una posición de Trendelenburg inversa puede apoyar esta evaluación. El flujo retrógrado hacia la pelvis es diagnóstico de reflujo. Las venas gonadales incompetentes con frecuencia están dilatadas y el contraste se acumula en las várices pélvicas posterior a la inyección. Generalmente, cuando se encuentra una vena anormal, esta se trata antes de evaluar la próxima. Posteriormente, se examinan las venas ilíacas internas mediante venografía. Puede utilizarse un globo de oclusión inflado en la vena ilíaca interna justo proximal a la confluencia con la vena ilíaca externa para demostrar las tributarias distales y los puntos de escape pélvicos, si se identifican, estos afluentes pueden seleccionarse y tratarse individualmente haciendo avanzar el catéter con globo. En los casos en que se encuentre dicho reflujo, es importante ocluir estos vasos para evitar una mejoría clínica incompleta. Una vez identificados, los ejes patológicamente dilatados con flujo retrógrado se ocluyen mecánicamente, para lo cual pueden utilizarse bobinas, con o sin escleroterapia y pegamento de cianoacrilato. Las bobinas son uno de los dispositivos más utilizados para la oclusión mecánica, sin embargo, faltan datos sólidos que respalden la superioridad de una técnica sobre otra (11,12).

La emboloterapia moderna del tronco principal de la vena ovárica o de las venas ilíacas se ve favorecida por un sistema de microcatéteres y microespirales. En general, primero se colocan espirales de encuadre, seguidas de espirales de gel para provocar la trombosis venosa. Por último, es importante evaluar las venas ilíacas internas en busca de puntos de fuga a miembros inferiores y/o conexiones de venas ilíacas internas con venas varicosas periuterinas inferiores; de encontrarse, se debe realizar canulación selectiva y embolización con coils y/o esclerosantes (11,12).

Los síndromes de compresión venosa, como el síndrome del cascanueces, también podrían provocar hipertensión del plexo venoso pélvico y dar como resultado SCP. En estos casos, una buena opción de tratamiento podría ser la colocación de un stent en la vena ilíaca común o en la vena renal izquierda (12,13,15).

## **Pronóstico y seguimiento**

Para las técnicas de embolización, el éxito técnico se define como la oclusión completa de una vena que previamente evidenció reflujo, fue alta en todos los estudios (98% a 100%) con escasas y menores complicaciones. Actualmente, aún se debate cómo medir el éxito clínico, ordinariamente se han utilizado cuestionarios de dolor y escalas analógicas visuales para valorar la mejoría de los síntomas clínicos (16).

Los tratamientos endovasculares han demostrado ser seguros y los resultados publicados han sido favorables, con tasas de éxito técnico para embolización de entre 89-100 %, y tasas de éxito clínico del 58-100 %. Además, se han registrado escasas complicaciones (entre el 4-8%). Entre las posibles complicaciones se encuentran: recurrencia de las varices pélvicas, tromboflebitis de las venas ováricas y desplazamiento del material embolizante o esclerosante (3,13).

Es fundamental explicar a los pacientes sobre el panorama esperado de los resultados definitivos, posibles complicaciones y riesgo de recidiva futura. El seguimiento se lleva a cabo mediante la práctica clínica y la realización de una ecografía Doppler que puede realizarse cada 6 meses, adicionalmente, estos pacientes pueden beneficiarse en alguna medida de la psicoterapia complementaria (3,16,17).

## **CONCLUSIONES**

El SCP es una condición prevalente y tratable que resulta de la incompetencia de las venas pélvicas y ocasiona dolor pélvico. Clínicamente se presenta como un dolor crónico, sordo o continuo y pesadez que aumenta con la bipedestación prolongada, durante el período premenstrual o con movimientos que aumentan la presión intraabdominal. La identificación de venas pélvicas dilatadas y disfuncionales es crucial para el diagnóstico. Existen diversas técnicas de imagen que nos permiten confirmar el diagnóstico, entre las cuales se incluye, la ecografía Doppler, venografía por sustracción digital, resonancia magnética y tomografía computarizada. El estándar de oro en este campo es la venografía por sustracción digital. La terapia endovascular, especialmente la emboloterapia transcáteter ha demostrado ser segura, bien tolerada, mínimamente invasiva y con resultados satisfactorios, por lo que actualmente es considerado el tratamiento de preferencia.

## **Declaración conflicto de interés.**

Esta investigación no posee ningún conflicto de interés por declarar.

## **Declaración de Financiamiento.**

La presente investigación no ha recibido financiamiento de ninguna entidad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lara-Cuenca A, Andrade-Falla O, Reyes O. Caracterización clínica y prevalencia de pacientes con síndrome de congestión pélvica en Colombia y el mundo. CINA Research. 2019;3(3):21-31.
2. Aguila-Márquez R, Ochoa AL. Síndrome de congestión pélvica, una enfermedad subdiagnosticada. Acta Med. 2017;15(2):135-138.

3. Riarola Sagarduy AI, López Zárraga F, Maynar Moliner J, Añorbe Mendivil E, Bastida Torre R. Embolización en síndrome de congestión pélvica: análisis de resultados para un tratamiento óptimo. *Revista intervencionismo*. 2019;19(4):140-145.
4. Riding D, Hansrani V, McCollum C. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives. *Vascular Health and Risk Management*. 2017; 13:439-447.
5. Gómez A. Síndrome de congestión venosa pélvica: manejo endovascular mediante embolización percutánea con espirales. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* 2013 70(606); 237-238.
6. Wedel Herrera K. Dolor pélvico crónico. *Revista Médica Sinergia*. 2018;3(5):3-8.
7. Corrêa M, Bianchini L, Saleh J, Noel R, Bajerski J. Síndrome da congestão pélvica e embolização de varizes pélvicas. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2019;18.
8. De Gregorio M, Guirola J, Serrano-Casorran C, Urbano J, Sánchez M, Álvarez E et al. Desórdenes venosos pélvicos en la mujer debidos a varices pélvicas. Tratamiento mediante embolización. Breve revisión. *Revista Intervencionismo* 2020; 20(1):44-53.
9. Sanabria Rojas P, Morales González F. Síndrome de congestión pélvica como causa de dolor pélvico crónico. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual*. 2015;32(1409-0015).
10. Jurga-Karwacka A, Karwacki G, Schoetzau A, Zech C, Heinzelmann-Schwarz V, Schwab F. A forgotten disease: Pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain. *PLOS ONE*. 2019;14(4):e0213834.
11. O'Brien M, Gillespie D. Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome. *Journal of Vascular surgery venous and lymphatic disorders*. 2014.
12. Antignani PL, Lazarashvili Z, Monedero JL, et al. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *Int Angiol* 2019;38:265-83.
13. Gómez-Arbeláez D, Ansuátegui Vicente M, Comanges Yéboles A, Ibarra Sánchez G, Sánchez-Guerrero Á, Villar Esnal R, González-Fajardo JA. Síndrome de congestión pélvica: revisión actualizada de la literatura. *Angiología* 2020;72(5):229-239
14. Basile A, Failla G, Gozzo C. Pelvic Congestion Syndrome. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2021;42(1):3-12.
15. Drazic B. O, Zárate B. C, Valdés E. F, Mertens M. R, Bergoeing R. M, Krämer S. A et al. Dolor pélvico crónico secundario a síndrome de congestión pélvica. Resultados del tratamiento endovascular de la insuficiencia venosa pelviana y várices genitales. *Rev Med Chile* 2019; 147: 41-46
16. Basile A, Failla G, Gozzo C. Pelvic Congestion Syndrome. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2021;42(1):3-12.
17. Rizer M, Alexander R, Sharpe E, Rochon P, Brown C. Pelvic Congestion Syndrome: Systematic Review of Treatment Success. *Seminars in Interventional Radiology*. 2018;35(01):035-040.



## Glomerulonefritis aguda post-infecciosa: Evaluación y manejo.

### Acute post-infectious glomerulonephritis: Evaluation and management.

Brenda Villalobos Romero<sup>1</sup>, Karina Quirós Chaves<sup>2</sup>, María Fernanda Jiménez Vargas<sup>3</sup>.

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

Contacto: karinaquirosch@gmail.com

## RESUMEN

La glomerulonefritis aguda postinfecciosa (GNAPI) es un síndrome mediado inmunológicamente, donde ocurre una lesión glomerular en respuesta a una infección, la cual en el 95% de los casos es secundaria a una infección faríngea o cutánea, causada por el Estreptococo Beta hemolítico del grupo A. Su prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo y se presenta generalmente en población pediátrica entre los 5 y 12 años. Su manifestación clínica es variable, históricamente las principales manifestaciones de la enfermedad son hematuria, edema e hipertensión arterial, síntomas que en conjunto son conocidos como la “triada clínica” nefrítica. En cuanto a la patogenia de GNAPI, esta es multifactorial; siendo la formación de inmunocomplejos in situ en el espacio subepitelial glomerular lo que corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo III. El diagnóstico es esencialmente clínico, con la corroboración de enfermedad ligada a Estreptococo, mediante distintas pruebas como niveles Anti-DNAasa-B, ASO, CH50 y C3. El tratamiento la GNAPI se basa en medidas de soporte, ya que por lo general es un cuadro auto limitado. La restricción hidrosalina y la utilización de fármacos como diuréticos son el tratamiento base en nuestro medio; en algunos casos la utilización de antihipertensivos es necesaria. Es una patología con excelente pronóstico, recurrencia infrecuente y muy baja tasa de complicaciones. En caso de persistencia de afecciones posterior al tiempo estipulado, es pertinente referir a tercer nivel para recibir atención especializada de nefrólogo pediátrico.

**Palabras Clave:** faringitis, edema, riñón, Estreptococo, hematuria.

## ABSTRACT

Acute post-infectious glomerulonephritis (APIGN) is an immune-mediated syndrome, caused by a glomerular injury in response to an extra-renal infection, a pharyngeal or skin infection caused by Group A beta-hemolytic Streptococci precedes the glomeruli affection in 95% of cases. Incidence is typically much greater in underdeveloped countries, and the target population varies between children of 5 and 12 years old. Clinical manifestations vary, but the most common findings are hematuria, edema, and hypertension; also known as the nephritic triad.

APIGN has a multifactorial pathogenesis, in situ immune complex formation in the subepithelial glomerular space causing type III hypersensitivity reaction, it's the most relevant mechanism.

### Cómo citar:

Villalobos Romero  
B. Quirós Chaves  
K. Jiménez Vargas M  
Glomerulonefritis  
aguda post-infecciosa:  
Evaluación y manejo.  
Revista Ciencia Y Salud,  
6(3), Pág. 105-118,  
[https://doi.org/10.34192/  
cienciaysalud.v6i3.431](https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.431)

Recibido: 25/Ene/2022

Aceptado: 21/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022



The diagnosis is made by clinical judgment, the use of Anti-DNA-B, ASO, CH50 and C3 levels; are helpful in identifying Streptococci infection to support the diagnosis. Due to its auto limited nature, treatment is mainly based on supportive measures. The use of diuretics, fluid and sodium restriction, represent the main strategy applied in our country; the use of antihypertensives is needed in some cases. APIGN has excellent long-term outcomes, recurrence is very rare, and complication rates are minimal. In case of persistent affections after a prudent period of time, consultation with a pediatric nephrologist is warranted.

**Keywords:** pharyngitis, edema, kidney, Streptococcus, hematuria.

## INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis aguda postinfecciosa (GNAPI) es un síndrome patológico, mediado inmunológicamente, donde ocurre una lesión glomerular en respuesta a una infección extra renal (1,2). En Costa Rica y en el resto del mundo, es la glomerulonefritis más común en la población pediátrica, por lo que el conocimiento de sus características y manejo es necesario para el personal médico del país. Se pueden encontrar hallazgos en literatura médica antigua donde se describía orina de color oscuro después de cuadros de fiebre escarlatina hace más de 200 años (3). Dicha patología puede tener gran cantidad de posibles patógenos, tanto virales, fúngicos, parasitarios y bacterianos. Sin embargo, el patógeno responsable del 93% de los casos en Costa Rica (1,2) y del cual se tratará principalmente en el presente artículo es el Estreptococo Beta hemolítico del grupo A (EBHA). El objetivo de la presente revisión consiste en brindar información actualizada y concisa para médicos y estudiantes en formación; sobre la evaluación clínica, patogenia y manejo de GNAPI en la población pediátrica, con el fin de optimizar el conocimiento sobre esta patología y el manejo actual en nuestro medio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización del presente artículo de revisión, se obtuvo información del tema en discusión de las siguientes bases de datos: Retrieval System Online (MEDLINE/ Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, DynaMed, así también como publicaciones nacionales, información de relevancia de la plataforma virtual de UpToDate, libros de Nefrología pediátrica y de Pediatría general. Se seleccionó bibliografía predominantemente entre los años 2010 al 2020 y se consultó sobre algunas publicaciones de mayor antigüedad realizadas en nuestro país, con el fin de brindar información sobre nuestro medio. Asimismo, se realizó análisis y lectura de cada referencia y se substraigo la información que se consideró relevante, explicativa y actualizada sobre los diferentes apartados en discusión.

## EPIDEMIOLOGÍA

La GNAPI estreptocócica corresponde a la causa más común de nefritis aguda globalmente; este es el caso también en Costa Rica. Se reportan alrededor de 470 000 casos al año en el mundo, de los cuales un 97% ocurre en regiones del mundo de bajo estatus socioeconómico (4). En países de primer mundo se ha visto una disminución en su incidencia y mayor aparición de casos no estreptocócicos, esto se ve relacionado con un estatus económico más alto, mayor acceso a tratamientos antibióticos, mejor higiene y mayor educación en la población de edad escolar (1). En países como Costa Rica, el estreptococo es el responsable del 93% de las glomerulonefritis agudas (2). Asimismo, se ha reportado una tasa de incidencia anual de 0.62 casos por 1000 habitantes para la zona atlántica del país, correspondiente al período entre los años 1978 a 1985, lo que representó un 0.35% de los egresos hospitalarios en la región y 2.6% de los egresos del servicio de Pediatría del Hospital de la región (5) (NOTA ACLARATORIA: no se logró disponer de datos más recientes, incluso durante la realización del artículo se intentó recaudar datos epidemiológicos sobre la cantidad de

casos reportados en el Hospital Nacional de Niños, sin embargo por trámites administrativos y duración de entrega de datos no fue posible considerar dichos datos en el presente artículo).

Ocurre por lo general en niños entre los 5 y 12 años, y hay un pico de aparición alrededor de los 5,5 años (edad preescolar) (2,4). Es poco común antes de los 3 años y es el doble de frecuente en la población masculina que en la femenina (4).

La distribución estacional es característica de las glomerulonefritis agudas postestreptocócicas: las formas secundarias a infecciones rinofaríngeas predominan en invierno (6), y las secundarias a infecciones cutáneas predominan en verano. Lo anterior aplica a Costa Rica, lugar en el que de mayo a noviembre corresponde a la época lluviosa y de diciembre a mayo la época seca (5, 7).

## **ETIOLOGÍA**

El 95% de los casos aparece tras una infección faríngea o cutánea causada por EBHA, sin embargo existen otros agentes causales aunque en menor frecuencia como: virus (CMV, Toxoplasma, Sarampión, EBV, Varicela, Influenza), bacterias (*Stafilococcus aureus* y *epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *viridans*, *Leptospira*, meningococo), hongos (*Candida*, *coccidioides immitis*) y en casos raros, parásitos (*Plasmodium malariae* y *falciparum*, *Schistosoma mansoni*, filariasis) (7).

## **PATOGENIA**

Existen múltiples mecanismos por los cuales se produce daño glomerular. Sin embargo, los estudios morfológicos y la disminución del nivel sérico de complemento (C3) proporcionan una evidencia sólida de que el mecanismo de mayor relevancia en la patogenia de GNAPI es la formación de inmunocomplejos in situ, específicamente a nivel del espacio subepitelial de la membrana glomerular. Esto como consecuencia del depósito de componentes antigénicos dentro del glomérulo (7).

La bacteria *Streptococo* cuenta con un antígeno de superficie específico que lo define como grupo A, son bacterias gram positivas con forma coccoide que tienden a crecer en cadenas. Se clasifican de forma amplia, según su actividad hemolítica en hematíes (8).

Se subdividen en más de 220 serotipos en función del antígeno de la proteína M, que se localiza en la superficie celular. Los serotipos 1, 2, 4, 12 y 25 se asocian a infecciones faríngeas y 2, 42, 49, 56, 57 y 60 en las infecciones cutáneas (7).

Evidencia acumulada sugiere que la proteína M no representa un factor decisivo en la nefritogenicidad, como se consideraba tradicionalmente (9). Estudios realizados demuestran que no representa un rol importante en el daño glomerular, ya que no generan una respuesta inmune a largo plazo. Esto es evidente, ya que las tasas de recurrencia son realmente bajas, a pesar de los múltiples tipos de proteína M existentes (10).

Existen varios mecanismos por los cuales antígenos de EBHA producen afectación glomerular. Entre ellos la deposición de complejos inmunes con antígenos pertenecientes a EBHA (4), activando el sistema de complemento y vías de coagulación local; que producen inflamación glomerular (10). Además, existe una formación in situ en el glomérulo de complejos inmunes resultante de la deposición de antígeno estreptocócico dentro de la membrana basal glomerular (MBG) y unión de anticuerpos subsiguiente (4). (Dicha situación desencadena un mimetismo molecular, resultando en una reacción cruzada por parte de los anticuerpos con componentes del glomérulo (4). Existen parecidos antigénicos entre ciertas moléculas de EBHA y el glomérulo renal humano, sobre todo proteínas como: laminina, colágeno, vimentina y otras proteínas mensajales (10).

Asimismo, hay evidencia de activación reactiva, demostrado por títulos elevados de factores reumatoides anti-IgG en 2/3 de los durante la primera semana de la enfermedad, además de depósitos de anti-IgG humano presente en 29% de las biopsias de pacientes con enfermedad grave por GNAPI (9).

Otros fenómenos autoinmunes que se han reportado incluyen: anticuerpos anti-ADN, anti-C1q y autoanticuerpos antineutrofilcitoplasmáticos (ANCA). Los ANCA se han encontrado en 2/3 de los pacientes con azotemia (9).

En cuanto a la respuesta inmune, existe una activación del complemento predominantemente por la vía alternativa, pero también es activado por la vía de las lectinas (la activación por la vía alternativa produce una disminución de los niveles de C3 sérico con niveles de C4 normales clásicamente. Esta activación genera factores quimiotácticos que atraen leucocitos al sitio de lesión y se da la formación de complejo de ataque a la membrana C5b-9 que puede causar lesión directa de las células glomerulares; además de citoquinas, prostaglandinas, radicales de oxígeno y apoptosis celular (7). Algunos pacientes podrían presentar disminución en los niveles de C1 y C4, pero suele ser una minoría (9). También hay una activación de la cascada de la coagulación que resulta en la formación de trombos y depósitos de fibrina, además de activación y consumo de plaquetas que podría traducirse a moderada trombocitopenia (7).

Como ya se mencionó, evidencia en la última década no vincula a la proteína M como antígeno nefritogénico. Sin embargo, en la actualidad, tras fuerte evidencia se estipula que los principales antígenos nefritogénicos del EBHA son: el receptor de plasmina asociado a nefritis (NAPlr), una enzima glucolítica que tiene actividad gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa y la exotoxina B pirogénica estreptocócica (SPeB) que es una proteinasa cisteína catiónica. Ambas fracciones son capaces de activar la vía alternativa del complemento (7).

El antígeno NAPlr, detectado en grupos A y C de *Streptococo*, ha demostrado ser el principal antígeno en la población japonesa, con anticuerpos detectados en 92% de pacientes convalecientes con GNAPI y en 60% de pacientes con GNAPI no complicada. La acumulación de este antígeno ocurre a inicios de la enfermedad y es posible su detección en biopsia renal durante los primeros 14 días (1,4,10). La capacidad nefritogénica de este antígeno se debe a su capacidad vinculante a la plasmina, la cual activa el complemento por vías alternas, además promueve inflamación debido a la activación de metaloproteinasas y colagenasas, lo cual promueve la invasión bacteriana (10).

El antígeno SpeB es una proteína perteneciente a un grupo de exotoxinas producidas por varias cepas de *Streptococos* piogénico (10). Es el principal antígeno en la población latinoamericana, estadounidense y europea (1, 4); teniendo altos títulos de anticuerpos sanguíneos presentes en estas poblaciones. Estos anticuerpos se han relacionado con nefritis, aún más que los anticuerpos contra estreptolisina (ASO) y los anti-ADNasa B (1). Asimismo, se detectó en el subepitelio glomerular junto con deposición de C3 en las características “jorobas” de GNAPI (4). Posee capacidad de conjugación con plasmina, así como NAPLr (1, 10). Además, es considerado un superantígeno capaz de activar a células-T y su proliferación; sin la necesidad de una célula presentadora de antígeno (1).

En síntesis y según lo anteriormente expuesto, en GNAPI existe una reacción de hipersensibilidad tipo III, caracterizada por una respuesta inmune anormal, mediada por la formación de antígeno-anticuerpo que forman los llamados “inmunocomplejos”, los cuales precipitan en tejidos, en este caso en glomérulo renal (espacio subepitelial), desencadenando la activación de la vía del complemento que consecuentemente genera reclutamiento de células inflamatorias que culmina en daño tisular (11). La filtración glomerular se verá comprometida resultando en retención de agua y sodio; dando lugar a un aumento de fluido extracelular que clínicamente se refleja como edema. Además, el daño glomerular permitirá el transporte de moléculas de alto calibre como proteínas y eritrocitos, lo que se verá reflejado clínicamente como hematuria y proteinuria. En el Cuadro 1, se sintetizan los diferentes mecanismos de patogenicidad

Cuadro 1: mecanismos de patogenicidad en GNAPI. (11)

Mecanismo	Evidencia
<b>Antígenos nefritogénicos (NAP<sub>I</sub>r, SpeB)</b>	NAP <sub>I</sub> y SpeB identificados en biopsias renales
<b>Complejos inmunes circulantes (antígenos catiónicos)</b>	Detección de anti- NAP <sub>I</sub> y anti-SpeB en pacientes con GNAPI
<b>Complejos inmunes <i>in situ</i></b>	SpeB co-localizado con complemento en glomérulo y en depósitos subepiteliales “jorobas” en GNAPI
<b>Autoinmunidad reactiva</b>	Anti-DNA, anti.C1q, ANCA demostrado en suero
<b>Aumento de actividad de plasmina</b>	Co-localización de plasmina y NAP <sub>I</sub> r en glomérulo. Aumento de actividad de plasmina urinaria.

Cuadro 1. Mecanismos de patogenicidad en GNAPI. (11)

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica puede ser muy variable, desde cuadros asintomáticos de hematuria microscópica detectada incidentalmente hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva con lesión renal aguda que requiere diálisis urgente (12). Pero es claro que las dos principales presentaciones clínicas que preceden al desarrollo de GNAPI corresponden a la faringoamigdalitis y piodermitis. Generalmente el período sintomático dura menos de 2 semanas (5). El período de latencia varía entre estas patologías, dato útil que orienta a la etiología de GNAPI, siendo de 1-2 semanas en faringoamigdalitis y de 3-6 semanas en el caso de piodermitis (13).

El síndrome nefrítico agudo corresponde la presentación clásica de GNAPI (1). Los síntomas conocidos como la “triada clínica” nefrítica corresponden a hematuria, edema e hipertensión arterial.

La hematuria es el hallazgo más común encontrado en la población pediátrica con GNAPI (94%) (2), se origina del proceso de beta hemólisis del eritrocito y es predominantemente microscópica. Un 25% presenta hematuria macroscópica (3). Su duración es variable, la hematuria macroscópica puede tener una duración de hasta 10 días, mientras que la microscópica podría persistir por un año. El edema causado por la sobrecarga de volumen y disminución de la filtración glomerular suele estar presente en un 65 a 90% de los pacientes (3, 14). Suele ser facial y palpebral, aunque puede ser generalizado; es un edema duro (no deja fóvea) y es rara la ascitis (7). La hipertensión arterial (HTA) ocasionada por el aumento de volumen plasmático está presente en un 60-80% de los pacientes, de los cuales el 50% requerirá tratamiento (14). La duración del edema y la HTA suele ser alrededor de 10 días. Sin embargo, se han reportado casos donde se extiende por 4-6 semanas.

Es frecuente la presentación de síntomas inespecíficos como malestar general, aletargamiento, dolor abdominal o en fosa lumbar y fiebre (2) ( Ver cuadro 3). De manera infrecuente se presenta como síndrome nefrítico y de forma excepcional como glomerulonefritis rápidamente progresiva (7).

En el examen físico es posible observar palidez y datos de edema, se han reportado soplos cardíacos funcionales, dolor a la palpación hepática debido al aumento de volumen sanguíneo, adenopatías cervicales como consecuencia del cuadro infeccioso previo y en algunos casos fiebre (2). Pueden existir manifestaciones cutáneas al momento del examen físico, tales como: descamación, lesiones de escabiasis impetiginizadas en

pliegues, prurigo impetiginizado en zonas expuestas, lesiones en manos, rodilla, alrededor de la boca, nariz o ambas. Las anteriores poseen un aspecto amarillento característico (2).

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de GNAPI es clínico y es necesario constatar un cuadro infeccioso por *Streptococo* previo al desarrollo de glomerulonefritis aguda. Los siguientes exámenes de laboratorio son parámetros que refuerzan la sospecha clínica de GNAPI (5). La presentación de la triada clínica nefrítica clásica, junto con evidencia serológica de una infección previa por EBHA y disminución sérica de C3 o CH50; representan los parámetros más distintivos de esta patología (15)

### **Cultivos faríngeos y de lesiones dérmicas:**

En solo 25% de los pacientes será posible detectar EBHA en faringe o piel, ya que la infección sucede en las semanas previas (14).

Examen general de orina: Este refleja eritrocitos en cantidad variable, cilindros eritrocitarios y leucocitos polimorfonucleares. Los eritrocitos suelen estar deformados, lo que traduce a hematuria de origen glomerular (14). Puede existir proteinuria de 3+ o 4+ en la tira reactiva, pero solo 14 % alcanza niveles nefróticos(40mg/m<sup>2</sup>/h) (2).

#### **• Hemograma:**

Anemia leve por hemodilución es un hallazgo frecuente, así también como trombocitopenia moderada. Es posible la presencia de leucocitosis debido a infección previa o causa de inflamación actual (3).

#### **• Electrolitos:**

Puede detectarse hiponatremia causada por la sobrecarga de fluido. Si la función renal se encuentra gravemente disminuida puede existir hiperkalemia, acidosis e hiperfosfatemia (3).

#### **• Títulos ASO:**

Es un anticuerpo dirigido contra la toxina citolítica que produce el estreptococo. Corresponde al anticuerpo más comúnmente detectado y estandarizado para evidenciar una infección por EBHA (14). Se encuentra elevado hasta en el 50% de las GNAPI secundarias a faringitis y en menor proporción en las secundarias a piodermatitis; se genera un pico en su elevación a las 2-4 semanas después del episodio de faringitis y sus niveles pueden permanecer elevados por meses. Son de gran utilidad si se documentan de forma seriada para evidenciar su declive.

#### **• Niveles Anti-DNAsa B:**

EBHA produce 4 tipos de DNAsas, designados A, B, C y D, el huésped humano produce la respuesta inmune más consistente en contra del tipo B. Su elevación inicia después de 2 semanas de infección y alcanza su punto máximo a las 6-8 semanas (seguido al pico de antiestreptolisina O). Estos niveles brindan una mejor determinación analítica aislada para documentar existencia de infección cutánea por estreptococos (14).

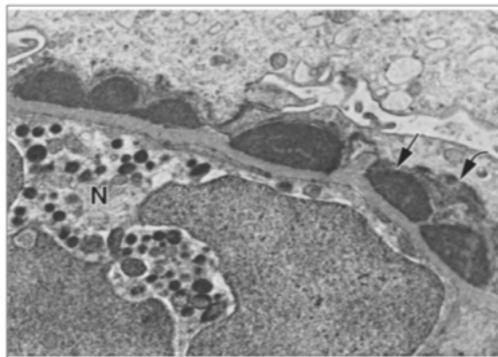
#### **• Niveles de complemento:**

Se encuentran disminuidos en el 96% de los casos en las primeras 2 semanas de enfermedad. La determinación cuantitativa de la actividad lítica del complemento sérico (CH50) se encuentra clásicamente

disminuida (valores normales entre 150 - 250 unidades/mL). Además de disminución de niveles de C3 (valores normales entre 80-160 mg/dl) y C4 con valores normales entre 16-48mg/dl (16). Los niveles se normalizan espontáneamente en casi todos los pacientes a las 6-8 semanas. Son de gran utilidad para reforzar el diagnóstico de GNAPI y dato importante para descartar otras patologías (2).

### • Biopsia Renal:

La realización de biopsia renal es infrecuente en GNAPI. Sin embargo, es recomendado si existe: lesión renal aguda, síndrome nefrótico, ausencia de antecedente de infección estreptocócica, niveles de C3 normales. Así como en caso de persistencia de hematuria, proteinuria, disminución de la función renal y/o nivel bajo de complemento C3; por más de 2 meses (17). En la biopsia se observan glomérulos aumentados de tamaño, con celularidad aumentada e infiltración de neutrófilos. La prueba de inmunofluorescencia tiende a ser positiva para C3, IgG y/o IgM. Al estudiar el tejido en el microscopio lo más característico de GNAPI será el hallazgo de “humps” o “jorobas” en el espacio subepitelial de la MBG, estas traducen depósitos de inmunocomplejos, y en algunos casos según localización geográfica, antígenos SpeB o NAP1r (Ver imagen 1) (3,10).



**Imagen 1.** Tejido renal de paciente con GNAPI al microscopio, las flechas negras señalan las jorobas formadas por depósitos de inmunocomplejos. La Letra N señala un neutrófilo. (Magnificación x 5000). (15)

### • Imágenes de gabinete:

La realización de imágenes de gabinete es infrecuente, en caso de su realización los hallazgos radiográficos en tórax podrían ser: cardiomegalia y congestión hiliar, derrame pleural o edema de pulmón en casos más severos. En el ultrasonido renal se pueden apreciar los riñones aumentados de tamaño (7), los cambios ultrasonográficos se relacionan a la severidad de la presentación, la atrofia tubular e inflamación intersticial son los mecanismos responsables del aumento de ecogenicidad, posibles causantes del proceso atrófico son el engrosamiento de la membrana basal tubular renal y dilatación luminal de los túbulos remanentes. El aumento de ecogenicidad se asocia a una duración mayor de la presentación de hematuria, niveles disminuidos de C3, y a cambios histológicos más severos (18).

## Diagnósticos diferenciales

GNAPI puede ser confundida con otras patologías nefrológicas, pero las diferencias clínicas y de laboratorio serán de gran utilidad para descartarlas.

### • Nefropatía IgA:

Se presenta inmediatamente después de una infección de vías respiratorias, tiene un período de latencia más corto, de menos de 5 días en comparación a los 10 de GNAPI. Además, los niveles del complemento

C3 son normales. Suele cursar con brotes recurrentes de hematuria mientras que esto es algo excepcional en GNAPI (5).

• **Glomerulonefritis membranoproliferativa:**

Indistinguible inicialmente, pero el cuadro nefrítico y el complemento disminuido persisten después de 4-6 semanas, además de una mayor posibilidad de aumento en la creatinina sérica (8).

• **Glomerulonefritis secundarias a enfermedades sistémicas:**

Tanto el lupus eritematoso sistémico y la purpura de Schonlein Henoch cursan con manifestaciones extra renales. El LES cursa con características específicas como el rash malar, aftas orales, dolores articulares, etc. Los niveles de complemento C3 y C4 se encontrarán disminuidos y el ANA positivo. La PSH muestra sus lesiones purpúricas características en piel y niveles normales de complemento C3 (13).

• **Glomerulonefritis relacionada a endocarditis infecciosa:**

Sobre todo relacionada a infección por *Staphylococcus aureus* en un 22-78% (19). Considerar en pacientes pediátricos con antecedente de enfermedad cardíaca congénita y en el contexto de reciente cirugía cardíaca correctiva de cardiopatía o reciente colocación de catéter venoso central. La presentación más común (79%) corresponde a lesión renal aguda y la mayoría de pacientes (hasta 97%) presenta hematuria (19). Los pacientes pueden presentar niveles de C3 y C4 disminuidos. Infrecuentemente se pueden encontrar hallazgos de ANCA y anticuerpos antinucleares, además de hemorragia pulmonar imitando enfermedad de anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-GBM), debido a crioglobulinemia. Se recomienda correlacionar historia clínica, hallazgos ecocardiográficos (presencia de vegetaciones), examen físico, antecedentes personales patológicos y la presencia de hemocultivos típicamente positivos

por agente; para diferenciar de GNAPI (19).

**COMPLICACIONES DE GNAPI**

La mayoría de pacientes requiere de poca monitorización durante el desarrollo de su enfermedad y suelen tener una recuperación renal completa. Sin embargo, los casos graves y complicados ponen el peligro la vida, por lo que es de suma importancia que los médicos se encuentren familiarizados con estos, así como su manejo y cuándo se vuelve necesaria la intervención de un nefrólogo pediátrico (12). Estas complicaciones se encuentran resumidas en el Cuadro 2.

Manifestación	Causa	Frecuencia	Duración
<b>Hematuria</b>	Beta hemólisis	94% microscópica, 25% macroscópica	Macroscópica 10 días. Microscópica puede llegar a 1-2 años.
<b>Edema</b>	Sobrecarga de volumen y disminución de filtración glomerular	65-90%	7 a 10 días, pero puede llegar a alargarse a 4-6 semanas.
<b>HTA</b>	Sobrecarga de volumen	60-80%	

**Cuadro 2.** Frecuencia, causa y duración de las principales manifestaciones clínicas de GNAPI. (2)

**TRATAMIENTO**

El tratamiento es de soporte, dirigido fundamentalmente a las complicaciones por sobrecarga de volumen: edema, HTA y menos frecuentemente edema agudo de pulmón (7). Básicamente depende de la condición clínica del paciente, debido a que GNAPI es un cuadro autolimitado (14).

### **Tratamiento GNAPI no complicada**

Un paciente no complicado es aquel que no presente insuficiencia cardiorespiratoria ni encefalopatía. Suele ser tratado con el objetivo de manejar sus síntomas de manera ambulatoria.

La utilización de antibioticoterapia en los cuadros de faringitis y piodermitis puede disminuir la severidad de estos y sus tasas de transmisión. Se han desarrollado diferentes instrumentos con asignación de puntajes, para optimizar la toma de decisión clínica sobre el inicio de antibioticoterapia. La escala de McIsaac Modificada o Centor score es una de las más utilizadas en pacientes con faringitis. El tratamiento más utilizado corresponde un curso de 10 días Penicilina sistémica o eritromicina en caso de alergia, con el fin de reducir el contagio de las cepas nefritogénicas del EBHA (2,8), en países en vías de desarrollo el uso de penicilina profiláctica en pacientes de alto riesgo que han tenido contacto con personas infectadas, ha demostrado contener el brote durante períodos epidémicos (3,10). Se han realizado múltiples estudios comparativos entre el uso de penicilina o de cefalosporinas y no se han reportado diferencias significativas en el riesgo del desarrollo de GNAPI en pacientes con faringitis por EBHA (1). En el caso de piodermitis, pueden adicionarse tratamientos tópicos, como ungüentos de neomicina y baño con jabón de hexaclorofeno para las lesiones impetiginizadas (2). Una vez que el paciente presenta GNAPI, estudios reflejan que la utilización profiláctica de antimicrobianos no es necesaria y no tiene impacto en el desarrollo clínico o curso natural de la enfermedad a menos que exista evidencia de una infección activa (2,7,8,13).

Se recomienda una restricción hidrosalina limitando la ingesta de líquidos a 300-400 ml/m<sup>2</sup>/día (pérdidas insensibles) y la de sodio a 1-2 meq/kg/ día por un mes (7). También se recomienda restricción de alimentos altos en potasio por los primeros 5-10 días, que es lo que suele durar la oliguria. Si el nitrógeno ureico se encuentra en rangos normales, la dieta es normo proteica (2).

El tratamiento de base para el edema e HTA corresponde a los diuréticos, son necesarios en el 80% de los pacientes y cuyo objetivo es el restablecimiento de la diuresis. El medicamento de primera línea en Costa Rica es la Furosemida por vía oral (VO), a una dosis de 2mg/kg 2-3 veces al día por 5 días (2). Se debe valorar respuesta del paciente al tratamiento uno a dos días después de iniciado y según evolución clínica se analiza su prolongación por más tiempo (7).

### **Tratamiento GNAPI complicada**

Son pacientes que desarrollan lesión renal aguda, encefalopatía hipertensiva o dificultad cardiorrespiratoria. Suelen requerir hospitalización y manejo por parte de un nefrólogo pediátrico. Requieren dosis elevadas de Furosemida: 2 a 4 mg/kg intravenoso (IV) cada 4-6h y su respuesta debe ser monitorizada hasta que desaparezca la disnea, la HTA disminuya y/o cesen los síntomas neurológicos (2). La Furosemida debe administrarse a 4mg/min para evitar efectos secundarios como vómitos tinnitus y ototoxicidad.

El tratamiento antihipertensivo adicional es necesario en el 50% de los casos. Se utilizarán preferentemente vasodilatadores (directos y/o antagonistas de canales del calcio), evitando el uso de IECAS por su efecto hiperkalemizante (7). Se utiliza Hidralazina oral: 0,75-1 mg/kg/día, repartidos cada 6-12 h (máximo 25 mg/dosis) o intravenoso (intramuscular): 0,1-0,2 mg/kg (máximo 20 mg), Nifedipino: 0,3 a 0,5 mg/kg /VO o sub lingual. Existen cápsulas de 10mg en 0,3ml (1mg= 0,03 ml), Labetalol: 1-3mg/kg/ hora, Nitroprusiato de sodio: 0,5 a 8 ug/kg/min (uso en UCI) (2).

El uso de esteroides sistémicos se encuentra reservado para pacientes con proteinuria en rango nefrótico, hipocomplementemia persistente, insuficiencia renal y síntomas severos con presentaciones rápidamente progresivas, las cuales usualmente presentan evidencia histológica de células semilunares, estas indican un alto grado de inflamación aguda (3,7). Su uso no se encuentra recomendado en las presentaciones clásicas

de GNAPI, ya que la terapia inmunosupresora no cuenta con evidencia de algún beneficio, e incluso podría llegar a ser perjudicial (3).

En los casos severos que cuenten con insuficiencia renal aguda, uremia, alteraciones hidroelectrolíticas inmanejables de forma conservadora o sobrecarga cardiocirculatoria grave se deberá instituir diálisis, esto sucede en alrededor del 5% de los pacientes con GNAPI (7).

## RESOLUCIÓN

En la mayoría de los casos hay una resolución espontánea, precoz, progresiva y total (7). Los cuadros recurrentes son muy extraños. Los síntomas generados por la sobrecarga de volumen suelen resolver en 10 días y la creatinina sérica regresa a valores previos a las tres o cuatro semanas (7). Las duraciones aproximadas de los síntomas y hallazgos de laboratorio se encuentran sintetizadas en el Cuadro 3.

Signo/ síntoma	Duración
<b>Hematuria macroscópica</b>	3 semanas
<b>HTA</b>	3 semanas
<b>Edema</b>	2 semanas
<b>Proteinuria</b>	6 semanas
<b>Hematuria microscópica</b>	1 año
<b>Hipocomplementemia</b>	6 semanas

**Cuadro 3.** Duración de síntomas y signos presentes en GNAPI (2).  
HTA: Hipertensión arterial.

El paciente debe ser referido para valoración por parte de un nefrólogo pediátrico en los siguientes escenarios: si no existe resolución de las manifestaciones clínicas de GNAPI, si hay una pobre evolución clínica a pesar de tratamiento adecuado, si la duración de signos o síntomas se prolonga por más tiempo del estipulado en el Cuadro 3, o si el paciente presenta antecedentes familiares o personales de alguna nefropatía crónica.

## PRONÓSTICO

La recuperación renal es completa en la mayoría de los pacientes con GNAPI, (20) los fallecimientos son muy raros y si ocurren, es debido a causa de complicaciones por hipovolemia: fallo cardíaco, complicaciones de ventilación mecánica o de diálisis (3). Algunos estudios han encontrado hallazgos urinarios a los 10 años del cuadro del GNAPI en un 5-20% de los pacientes y de HTA en un 3% de estos (3).

Factores indicativos de mal pronóstico incluyen el desarrollo de proteinuria en rangos de nefróticos (mayor a 50mg/kg/día), con o sin asociación a otros rasgos propios del síndrome nefrótico (hiperlipidemia, edema o hipoalbuminemia). La presentación clínica de síndrome nefrótico representa solo del 2-4% de todos los casos y el tratamiento oportuno basado predominantemente en uso de esteroides diarios durante 4 semanas, seguido de régimen alternante de día por medio, con un descenso gradual para completar 8 semanas (21). En el contexto pediátrico, se recomienda una meta de proteinuria de <200 mg/g (<20 mg/mmol) o bien <8 mg/m<sup>2</sup>/h en orina de 24 horas (21). Asimismo, el deterioro rápidamente progresivo de la función renal representa un factor de mal pronóstico, pudiéndose tratar una glomerulonefritis rápidamente progresiva. Esta se caracteriza por un deterioro agudo del filtrado glomerular con la presencia de nefritis aguda y con frecuencia, proteinuria. Constituye la forma más grave de evolución de cualquier glomerulopatía. Suele

denominarse “Glomerulonefritis semilunar”, ya que el hallazgo característico y patognomónico en la biopsia son células semilunares en el espacio de Bowman (22). En GNAPI, el desarrollo de esta presentación clínica es realmente excepcional, representando un 0.5% de todos los casos (7). Su tratamiento se basa en el soporte de la insuficiencia renal aguda y en el tratamiento con corticoides e inmunosupresores (22).

La recurrencia en GNAPI es rara, posiblemente por la persistencia a largo plazo de los anticuerpos asociados a nefritis (7).

Se recomienda realizar urianálisis y toma de presión arterial cada cuatrimestre durante el primer año después del cuadro, luego continuar con control anual. Si persiste proteinuria o HTA después del primer año, es recomendable acudir a consultar con un nefrólogo pediátrico (3). En los casos que evolucionaron a Glomerulonefritis semilunar, Síndrome nefrótico o preproteinuria en rangos nefróticos; la proteinuria puede persistir durante seis meses o más, pudiendo persistir proteinuria leve a los 3 años en el 15%, y a los 7 y 10 años en un 2% de los pacientes (7).

## CONCLUSIONES

La GNAPI corresponde actualmente a la causa más común de nefritis aguda en la población pediátrica, siendo esta un cuadro auto limitado en la gran mayoría de casos y representando un porcentaje mínimo de complicaciones. Actualmente, según evidencia epidemiológica, presenta una tendencia hacia la baja sobre todo en países desarrollados, en relación con mayor acceso a sistemas de salud y mayores prácticas de higiene; siendo esta más prevalente en países subdesarrollados y en vías de desarrollo.

La etiopatogenia persiste vinculada en su mayor parte al EBHA y al desarrollo de faringitis e impétigo previo al desarrollo de los síntomas clásicos de la enfermedad. El mecanismo patogénico en GNAPI es multifactorial, sin embargo a grandes rasgos el mecanismo con más evidencia corresponde al depósito de inmunocomplejos en el glomérulo (espacio subepitelial), que ocasiona una reacción de hipersensibilidad tipo III. Actualmente los nefritogénicos más ampliamente estudiados y con mayor evidencia corresponden a NAP1r y SpeB, siendo el último el más común en nuestro medio.

En cuanto al diagnóstico, es importante recalcar que es clínico, además de la realización de estudios con niveles Anti-DNAasa-B, ASO y C3, que corroboren la existencia de afectación por EBHA. El médico debe sospechar de GNAPI en cualquier paciente pediátrico con antecedente de infección faríngea o cutánea, que semanas después desarrolle la triada clásica nefrítica ya descrita. El tratamiento, en la mayoría de los casos, corresponde a medidas de soporte, restricción de fluidos y de sodio en alimentación, el uso de furosemida y tratamiento antibiótico con Penicilina en los casos en los que se documente enfermedad activa.

Es de suma importancia tanto para los cuidadores como para médicos tratantes en primer nivel, reconocer los casos de GNAPI complicados. Estos casos ameritan de tratamiento especializado en centro hospitalario, evaluación por nefrólogo pediátrico y esquemas de tratamiento especializados para detener el deterioro de la función renal.

Cabe recalcar que los casos complicados corresponden a la minoría y aun así en este escenario el pronóstico es excelente. La recurrencia en GNAPI es realmente infrecuente y la recuperación de la función renal después de 1 año es casi total en la mayoría de los pacientes. En caso de persistir datos de alteración renal o hipertensión después de este período, es recomendable consultar a un nefrólogo pediátrico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balasubramanian, Ramnath; Marks, Stephen D. (2017). Post-infectious glomerulonephritis. *Pediatrics and International Child Health*, (), 1-8. doi:10.1080/20469047.2017.1369642
2. Madrigal Campos, Gilbert. Glomerulonefritis aguda posinfecciosa. *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría*. Editorial UCR. 2017: 290-295
3. VanDeVoorde RG 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev*. 2015 Jan;36(1):3-12; quiz 13. DOI: 10.1542/pir.36-1-3.
4. Patrick Niaudet, MD. Poststreptococcal glomerulonephritis. En: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.(Accesado el 29 Junio 2021).
5. Saborío P y Jiménez F. Glomerulonefritis aguda post infecciosa. *Binasss.sa.cr* 1994;15:47-54 [Citado el 5 de abril del 2022]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v15n1-2/art8.pdf>
6. Bryant AE, Stevens DL. Streptococcus pyogenes. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 197.
7. Fernández Maseda MA, Romero Sala FJ. Glomerulonefritis aguda postinfecciosa. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1:303-14.
8. Pan CG, Avner ED. Introduction to glomerular diseases. En: Kliegman RM, editor. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1778 e1-e5.
9. Flores Fx. Isolated glomerular diseases associated with recurrent gross hematuria. En: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, editores. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
10. Rodriguez-Iturbe B, Haas M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. En: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editores. *Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations*. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
11. Usman N, Annamaraju P. Type III Hypersensitivity Reaction. 2021 Agosto 22. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32644548.
12. Troche AV, Araya S, Duarte C, Lascurain A. Glomerulonefritis post infecciosa en Pediatría: estudio epidemiológico basado en una población hospitalaria. *Pediatr (Asunción)* [Internet]. 2020;47(1):17-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.31698/ped.47012020004>
13. Hunt EAK, Somers MJG. Infection-related glomerulonephritis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2019;66(1):59-72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.005>
14. Hernández, Mar Espino. Síndrome nefrítico. *Anales de Pediatría Continuada*, 2014.12(1), 1-9.
15. Saha MK, Pendergraft WF, Jennette JC, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 31

16. M Kathryn Liszewski, PhD John P Atkinson, MD. Overview and clinical assessment of the complement system. 2020. Complement measurement. . In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate. [Citado el 5 de abril del 2022].
17. Emmett M, Fenves AZ, Schwartz JC. Approach to the patient with kidney disease. En: Brenner B, Rector R., editores. The kidney. 9.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 845-50.
18. Lee JH, An YK, Yoo HY, Kwak BO, Park HW, Lim SD, Son JS, Chung SC, Kim KS. The Relevance between Renal Ultrasonographic Findings and Disease Course in Two Poststreptococcal Glomerulonephritis (PSGN) Patients. Child Kidney Dis. 2015;19(2):184-189. <https://doi.org/10.3339/chikd.2015.19.2.184>
19. Sharon E O'Brien, MD. Infective endocarditis in children Risks Factors, Microbiology and Diagnosis. 2022. [Citado el 5 de abril del 2022] En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate.
20. Báez de Ladoux D. Glomerulonefritis post infecciosa en Pediatría. Pediatr (Asunción) [Internet]. 2020;47(1):03-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.31698/ped.47012020001>
21. KDIGO Executive Committee. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases [Internet]. Pierre Ronco, Paris, Clinical Investigation. Christina Wyatt, New York, editor. Vol 100 , ISSUE 4S . Publicado en Octubre 2021: 78, 144-147, 177-179. [Citado el 5 de abril del 2022]. Disponible en : <https://kdigo.org/>
22. Serrano Viñuales I, Ruiz Del Olmo Izuzquiza I, Romero Salas Y, Montaner Ramón A, Justa Roldán ML. Glomerulonefritis rápidamente progresiva de etiología posinfecciosa. Caso pediátrico. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2019;117(4):e363-7. [Citado el 5 de abril del 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e363>



## Cefaleas potencialmente mortales.

### Life-threatening headaches.

Claudia Orozco Cubero <sup>1</sup>, Luis Felipe Alfaro Guerra<sup>2</sup>.

1 Médico general, Soporte Vital de Costa Rica sociedad anónima, San José, Costa Rica.

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

Contacto: [claudiaorozcoc142@gmail.com](mailto:claudiaorozcoc142@gmail.com)

## RESUMEN

La cefalea es una de las razones más comunes de consulta médica, y se divide en dos categorías: primarias, que se presentan sin causa subyacente estructural a la cual atribuir los síntomas, e incluyen algunas como la migraña con y sin aura, migrañas crónicas, y cefaleas tensionales; y secundarias donde existe causa subyacente que puede ser potencialmente mortal, y agrupa entre otras a las atribuibles a traumatismo craneoencefálico o cervical, a vasculopatía craneal o cervical, a trastorno intracraneal no vascular, cefalea de origen infeccioso y atribuida a trastorno psiquiátrico. La hemorragia subaracnoidea, cuyo principal signo cardinal es cefalea intensa de inicio súbito, suele ser inicialmente mal diagnosticada como migraña o cefalea tensional, está asociada a alto riesgo de muerte o discapacidad severa, presenta síntomas asociados como vómitos, alteración de la conciencia, rigidez nuchal y déficits neurológicos. La meningitis bacteriana tiene alto riesgo de complicaciones con potencial de provocar secuelas graves o la muerte, se presenta comúnmente con cefalea, rigidez nuchal y fiebre, y menos frecuentemente, alteración del estado mental, crisis epilépticas y signos de focalización. La hipertensión intracraneal (elevación sostenida de la presión intracraneal >20 mmHg por >5-10 minutos) tiene un cuadro clínico inicial de cefalea holocraneal, papiledema, vómitos en proyectil y alteración del estado mental. Si bien todas estas patologías tienen la cefalea como síntoma en común, es necesario estudiarlas para orientar un mejor diagnóstico diferencial, ya que todas requieren un abordaje muy distinto, pero de inicio inmediato para evitar complicaciones.

**Palabras Clave:** Cefalea, hemorragia subaracnoidea, meningitis bacteriana, hipertensión intracraneal.

## ABSTRACT

Headache is one of the most common reasons for medical consultation, and it is divided into two categories: primary, which occur without an underlying structural cause to which to attribute the symptoms, and include some such as migraine with and without aura, chronic migraines, and tension headaches; and secondary where there is an underlying cause that can be life-threatening, and groups, among others, those attributable to cranioencephalic or cervical trauma, cranial or cervical vasculopathy, non-vascular intracranial disorder, headache of infectious origin and attributed to a psychiatric disorder. Subarachnoid hemorrhage, whose main cardinal sign is intense headache of sudden onset, is usually initially misdiagnosed as migraine or tension-

### Cómo citar:

Orozco Cubero C. & Alfaro Guerra, F. . Cefaleas potencialmente mortales. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 119-128. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.437>

Recibido: 03/Feb/2022

Aceptado: 08/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022



type headache, is associated with a high risk of death or severe disability, presents associated symptoms such as vomiting, altered consciousness, neck stiffness and neurological deficits. Bacterial meningitis has a high risk of complications with the potential to cause serious sequelae or death, it commonly presents with headache, nuchal rigidity, and fever, and less frequently, altered mental status, epileptic seizures and focal signs. Intracranial hypertension (sustained elevation of intracranial pressure >20 mmHg for >5-10 minutes) has a clinical presentation of holocranial headache, papilledema, projectile vomiting, and altered mental status. Although all these pathologies have headache as a symptom in common, it is necessary to study them to guide a better differential diagnosis, since they all require a very different approach, but with immediate onset to avoid complications.

**Keywords: Headache, subarachnoid hemorrhage, bacterial meningitis, intracranial hypertension.**

## INTRODUCCIÓN

La cefalea es un síntoma que se define como dolor en cualquier parte de la región de cabeza y cuello,<sup>(1)</sup> y es una de las razones más comunes de consulta médica. Estudios han estimado que la prevalencia a lo largo de la vida de cefaleas de cualquier tipo va desde 0,2 % hasta 60%, y que ocurren más comúnmente entre los 25 y 55 años,<sup>(2)</sup> existiendo además una mucho mayor incidencia general en mujeres, en comparación con hombres.<sup>(3)</sup> Este síntoma tan común en atención primaria afecta el área laboral, social e interpersonal del paciente, además de representar un costo social y financiero.<sup>^1</sup>

La clasificación ICHD-3,<sup>(4)</sup> publicada por la IHS (International Headache Society) provee definiciones para todos los tipos de cefaleas, y los divide en dos categorías generales: primarias y secundarias.<sup>(3)</sup> La mayoría de las cefaleas que se ven en la práctica diaria, pertenecen a la categoría de primarias, es decir, no hay una causa subyacente estructural a la cual atribuir los síntomas.

Las cefaleas primarias incluyen muchas de las que frecuentemente se tratan en la consulta general, como la migraña con y sin aura, las migrañas crónicas, y las cefaleas tensionales.<sup>(4)</sup> En el cuadro 1 se presenta la clasificación de las cefaleas primarias según la IHS, y se mencionan algunos de los subtipos de cada categoría.

Un grupo menor al 10% de los pacientes presenta cefaleas pertenecientes al grupo de secundarias, en el cual existe una causa subyacente que, en algunas ocasiones, puede ser de mal pronóstico y amenazar la vida.<sup>(3)</sup> Esta categoría agrupa, entre otras, a las atribuibles a traumatismo craneoencefálico y/o cervical, a vasculopatía craneal y/o cervical, a trastorno intracraneal no vascular, a trastorno de la homeostasis, cefalea de origen infeccioso y atribuida a trastorno psiquiátrico.<sup>(4)</sup>

La meta inicial al evaluar una cefalea debe ser identificar o excluirla del grupo de secundarias, basándose en la historia del paciente, el examen físico general y la evaluación neurológica.<sup>(3)</sup>

Al obtener la historia clínica se debe establecer una relación de confianza con el paciente, logrando así que no se omitan detalles relevantes para el diagnóstico cuando éste responde a las preguntas, llegando así a las "5 P", por las palabras que lo componen en inglés: pattern (patrón del dolor), phenotype (fenotipo), patient-comorbidities (comorbilidades), pharmacology (fármacos o medicamentos) y precipitants (precipitantes del dolor).<sup>(5)</sup>

Si existen hallazgos sospechosos, deben realizarse las pruebas diagnósticas pertinentes, ya sean de imagen o laboratorios; y si se descarta una cefalea secundaria, es necesario diagnosticar un desorden primario específico y dar el tratamiento adecuado.<sup>(3)</sup>

El objetivo principal de este artículo es presentar información relevante sobre tres de las cefaleas secundarias que, por su frecuencia en nuestro medio, y su necesidad de atención y resolución inmediata, son las de mayor interés, sin embargo, no son las únicas potencialmente mortales (ver cuadro 2).

Se han elegido también por no ser tan llamativas como las atribuibles a traumatismo craneoencefálico, o aquellas presentes en un paciente con una patología ya conocida como las atribuidas a vasculopatía craneal, trastorno psiquiátrico o a administración o privación de una sustancia, sino que requieren atención y cuidado en su diagnóstico diferencial.

Cuadro 1. Clasificación de Cefaleas primarias.<sup>4</sup>

<b>Clasificación de Cefaleas Primarias</b>	<b>Principales Subtipos</b>
<b>1. Migraña</b>	1.1 Migraña sin aura. 1.2 Migraña con aura 1.3 Migraña crónica 1.4 Complicaciones de la migraña 1.5 Migraña probable
<b>2. Cefalea de tipo Tensional</b>	2.1 Cefalea episódica infrecuente de tipo tensional 2.2 Cefalea episódica frecuente de tipo tensional 2.3 Cefalea crónica de tipo tensional 2.4 Cefalea de tipo tensional probable
<b>3. Cefaleas Trigémico-Autonómicas</b>	3.1 Cefalea en racimos 3.2 Hemicránea paroxística
<b>4. Otras cefaleas primarias</b>	4.1 Cefalea tusígena primaria 4.2 Cefalea por esfuerzo físico primaria 4.3 Cefalea por actividad sexual primaria 4.4 Cefalea en trueno primaria 4.5 Cefalea por criostímulo

## **Materiales y Métodos**

Se realizó un estudio descriptivo cualitativo tras una revisión bibliográfica de las bases de datos New England Journal of Medicine (<https://www.nejm.org/>), PubMed® (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scielo (<https://scielo.org/es/>), utilizando como descriptores cefalea, hemorragia subaracnoidea, hipertensión intracraneal,

meningitis bacteriana, seleccionando los artículos pertinentes con fechas de publicación entre el año 2017 y 2021, incluyendo una excepción del año 2013 debido a su aporte relevante para el artículo, y llegando así a un total de 18 artículos.

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

## **Cefaleas potencialmente mortales**

Dentro del grupo de cefaleas clasificadas como secundarias, se explican a continuación tres de ellas que forman parte del cuadro clínico de patologías que son potencialmente mortales en el paciente que las presenta.

### **• Hemorragia Subaracnoidea**

La hemorragia subaracnoidea es el sangrado en el espacio subaracnoideo, el cual se ubica entre la aracnoides y la pia madre, y en su mayoría es consecuencia de un trauma.<sup>6</sup> La hemorragia subaracnoidea no-asociada a trauma se atribuye en más de 80% de los casos a la ruptura de un aneurisma intracraneal, con una mortalidad de hasta 50%.<sup>(7)</sup>

Y aunque realmente estas últimas son solo una pequeña parte de las cefaleas agudas en pacientes que consultan en salas de urgencia,<sup>(7)</sup> no deben ser pasadas por alto. Aun así, cerca de 12% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea suele ser inicialmente mal diagnosticados, comúnmente con migraña o cefalea tensional.<sup>(7)</sup>

Este error diagnóstico se asocia a personas neurológicamente íntegras que se quejan de solamente un dolor intenso de cabeza. Esta hemorragia asociada a un aumento en el riesgo de muerte o de discapacidad severa como consecuencia del cuadro.<sup>(8)</sup>

La principal característica o signo cardinal del cuadro clínico con que se presenta el 70% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea es una cefalea intensa de inicio súbito, también conocida como cefalea thunderclap o tipo trueno, que a menudo es descrita por la persona como “el peor dolor de cabeza de sus vidas”, que alcanza un máximo de severidad aproximadamente luego de un minuto del inicio en el 50% de los casos.<sup>(8)</sup>

El inicio súbito de la cefalea es más importante para el diagnóstico que la severidad del dolor.<sup>(8)</sup> La persona suele saber exactamente cuándo dio inicio el dolor y es importante considerar, además, que, en aproximadamente la mitad de los casos, la cefalea es el único síntoma, pero pueden asociarse náuseas, vómitos, alteración de la conciencia recurrente o continua, rigidez o dolor nuchal y déficits neurológicos.<sup>(8)</sup>

Muchas revisiones sistemáticas han reportado que, si bien orientan efectivamente el diagnóstico diferencial, ningún hallazgo en la historia clínica o en el examen físico por sí mismo puede descartar por completo o hacer el diagnóstico de Hemorragia Subaracnoidea no-traumática.<sup>(9)</sup> El médico debe entonces decidir si envía pruebas diagnósticas, y para ello puede utilizar herramientas de decisión clínica que identifican pacientes con alto riesgo para no excluirlos, a la vez que limita exámenes innecesarios.<sup>(9)</sup>

La regla de Ottawa para Hemorragia Subaracnoidea no-traumática es una de las más precisas en la actualidad y se usa en individuos neurológicamente intactos con una cefalea que rápidamente llega a su punto máximo.<sup>(9)</sup> Los pacientes deben cumplir con todos los criterios de inclusión previo a que la regla pueda ser aplicada.<sup>(7)</sup>

Los criterios de inclusión son: edad >15 años, cefalea severa de reciente inicio que llega a su intensidad máxima antes de 1 hora, sin antecedentes conocidos de tumores cerebrales, aneurismas intracraneales o Hemorragia Subaracnoidea no-traumática anterior, sin antecedente de cefaleas crónicas o recurrentes (>3 cefaleas similares en los últimos 6 meses), criterios para ahondar en la investigación de la cefalea, edad >40 años.<sup>(7)</sup>

Si alguno de los criterios para ahondar en la investigación de la cefalea (cefalea thunderclap o tipo trueno, cefalea que inicia durante un esfuerzo, dolor o rigidez nucal, flexión de cuello limitada durante el examen físico, o pérdida de consciencia presenciada) están positivos, está indicada una tomografía computarizada (TC) de cerebro de forma urgente.(7) Un TC sin medio de contraste tiene, en general, >97% de sensibilidad a las 6 horas y esta disminuye con el tiempo transcurrido.(7)

### • Meningitis Bacteriana

La meningitis bacteriana es una condición de origen infeccioso que provoca inflamación de las leptomeninges y del espacio subaracnoideo.(10) Esta infección causada por bacterias, aún en la actualidad, sigue siendo una enfermedad con un alto riesgo de complicaciones que tiene el potencial de provocar secuelas graves o incluso la muerte,(11) y debe considerarse como una emergencia médica que requiere un diagnóstico y un tratamiento inmediatos.(10)

Estas complicaciones pueden ser sistémicas o locales, e incluyen insuficiencia orgánica y respiratoria, shock, trastornos de la coagulación o algunas intracraneales como apoplejía, convulsiones o hernia cerebral.(11)

Entre las secuelas que se han reportado como más frecuentes en estudios de cohorte se encuentran los síntomas funcionales, el deterioro motor y pérdida auditiva.(12) Esta última se suele encontrar mediante audiograma entre 30-50% de los sobrevivientes de la infección y déficits neuropsicológicos, como deterioro cognitivo y problemas en la concentración, en hasta 32% de los pacientes de este grupo.(13)

Entre las características clínicas más frecuentes de meningitis bacteriana en adultos se encuentran la cefalea (83%), rigidez nucal (74%), fiebre (74%) y la alteración del estado mental, (10) sin embargo, la triada clásica (fiebre, rigidez nucal y alteración del estado mental) suele encontrarse solo en 41-51% de los pacientes. (14) Con menor frecuencia, se observan otras manifestaciones como crisis epilépticas (23%), signos de focalización (22%), coma (13%), neuropatía craneal (9%), rash cutáneo (8%) y papiledema (4%).(10)

Muchos estudios han evaluado la utilidad de signos clínicos como Kernig, Brudzinski y la rigidez nucal y han reportado una sensibilidad aproximada de 11%, 9% y 31% respectivamente, por lo que, si bien al estar presentes pueden orientar al diagnóstico, la ausencia de estos no lo descarta.(14)

La identificación temprana de esta patología, así como el inicio de una cobertura antibiótica apropiada son esenciales para evitar complicaciones y disminuir el riesgo de muerte, y siendo el diagnóstico diferencial de cefalea y fiebre tan amplio, se requiere un alto nivel de sospecha para evaluar al paciente de manera correcta.(15)

El diagnóstico de la meningitis bacteriana requiere no solo que se reconozca el síndrome clínico, sino también de demostrar la inflamación leptomeníngea y aislar la bacteria en el líquido cefalorraquídeo (10) obtenido mediante punción lumbar. Muchos pacientes se presentan con un nivel de consciencia alterado, lo que puede inspirar a los médicos a solicitar imágenes de sistema nervioso central antes que la punción lumbar, lo que retrasa el diagnóstico llevando a peores resultados.(15)

El paciente tiende a llegar al centro médico con mal estado general, síndrome de respuesta inflamatorio sistémico y síndrome neurológico. Es esencial solicitar hemocultivos, un hemograma, marcadores de respuesta inflamatoria sistémica y una muestra de líquido cefalorraquídeo, a menos que tenga una contraindicación absoluta para punción lumbar.(10)

### • Hipertensión Intracraneal

La hipertensión intracraneal o síndrome hipertensivo endocraneal es un cuadro clínico causado por una elevación sostenida de la presión intracraneal >20 mmHg, por más de 5-10 minutos.(16) Esta condición se da

cuando la presión del contenido intracraneal se eleva, llegando a rebasar los mecanismos compensatorios para controlarla, lo que puede ocasionar un daño cerebral irreversible en el tejido e incluso coma y muerte sin la intervención oportuna.(16)

Ciertos fenómenos fisiológicos, como la tos y los estornudos, o las maniobras de Valsalva, pueden producir elevaciones transitorias ocasionales de la presión intracraneal.(16) Sin embargo, la elevación de esta puede ser consecuencia de una lesión cerebral traumática, una hemorragia intracraneal, un tumor cerebral, un accidente cerebrovascular, una infección intracraneal, hidrocefalia u otras patologías de origen neurológico.(17)

El cráneo, el cual está ocupado por tres volúmenes (sangre, tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo) es rígido, y cualquier volumen adicional al existente, como el proveniente de edema cerebral, hematomas o hidrocefalia, traerá como consecuencia un aumento de la presión intracraneal (PIC), luego de que los desplazamientos compensatorios de los volúmenes primarios sean excedidos.(18) Este fenómeno se conoce como teoría de Monro-Kellie.(18)

La presión intracraneal elevada tiene como consecuencia directa la reducción de la presión de perfusión cerebral, lo que puede llevar tanto a herniación cerebral como a isquemia, ambas provocan discapacidad y mayores tasas de mortalidad.(17) En los pacientes con lesión traumática cerebral, la PIC elevada es la principal causa de muerte, y si no es manejada adecuadamente, contribuye a la lesión cerebral secundaria.(17)

La capacidad intracraneal de almacenar el nuevo volumen, sin aumentar significativamente la PIC, ocurre al desplazar la sangre venosa hacia la circulación general, además, el movimiento hacia fuera del líquido cefalorraquídeo depende del tiempo y de la edad del paciente, siendo las personas mayores quienes reacomodan mayor cantidad de volumen, debido a que tienden a presentar más atrofia cerebral. Los pacientes jóvenes con procesos agudos, por el contrario, presentan sintomáticos rápidamente ante los mismos procesos fisiopatológicos,(16) lo que puede orientar al diagnóstico en una sala de emergencia.

En cuanto al cuadro clínico, la tríada inicial suele ser: cefalea, vómitos y edema de papila. La cefalea es el síntoma más frecuente (54% de los casos), y suele ser persistente, opresiva y de tipo holocraneal, aunque se da también se encuentra en polos frontal u occipital, aumenta su intensidad en posición decúbito y durante la noche, pudiendo inclusive despertar al paciente.(16)

Los otros componentes de la tríada son el edema de papila, que es producto de la inflamación del nervio óptico, ocasionada por el aumento de la PIC, y los vómitos, los cuales están presentes en aproximadamente 40% de los casos, son más frecuentes en la mañana y no suelen estar precedidos de náuseas (“vómitos en proyectil”).(16) Otras manifestaciones iniciales son las alteraciones psíquicas, somnolencia, apatía y convulsiones. (16)

La progresión clínica está determinada por la aparición de disminución de la agudeza visual, diplopía, obnubilación, estupor y la denominada triada de Cushing, que consiste en hipertensión arterial, bradicardia y respiración irregular (respiración de Cheyne Stokes) y esta representa un elevado riesgo inminente de herniación cerebral.(16)

Es necesario el diagnóstico temprano y el abordaje adecuado de la hipertensión intracraneal, antes de dicha progresión clínica, con el fin de aplicar las medidas terapéuticas necesarias para prevenir las ya mencionadas probables complicaciones en el paciente afectado.

### • **Otras cefaleas secundarias potencialmente mortales**

En el cuadro 2 se presenta la clasificación de las cefaleas secundarias según la IHS, y se mencionan algunos de los subtipos de cada categoría.(4)

Cuadro 2. Clasificación de Cefaleas secundarias.(4)

<b>Clasificación de Cefaleas Primarias</b>	<b>Principales Subtipos</b>
<b>1. Cefalea atribuida a traumatismo craneoencefálico y/o cervical</b>	<p>1.1 Cefalea aguda atribuida a traumatismo craneoencefálico</p> <p>1.2 Cefalea persistente atribuida a traumatismo craneoencefálico</p> <p>1.3 Cefalea aguda atribuida a latigazo cervical</p> <p>1.4 Cefalea persistente atribuida a latigazo cervical</p>
<b>2. Cefalea atribuida a vasculopatía craneal y/o cervical</b>	<p>2.1 Cefalea atribuida a episodio isquémico cerebral</p> <p>2.2 Cefalea atribuida a hemorragia intracraneal no traumática</p> <p>2.3 Cefalea atribuida a malformación vascular sin ruptura</p> <p>2.4 Cefalea atribuida a arteritis</p> <p>2.5 Cefalea atribuida a trastorno de las arterias cervicales carótidas o vertebrales</p> <p>2.6 Cefalea atribuida a flebopatías craneales</p>
<b>3. Cefalea atribuida a trastorno intracraneal no vascular</b>	<p>3.1 Cefalea atribuida a hipertensión del líquido cefalorraquídeo (LCR)</p> <p>3.2 Cefalea atribuida a neoplasia intracraneal</p> <p>3.3 Cefalea atribuida a crisis epiléptica</p> <p>3.4 Cefalea atribuida a malformación de Chiari de tipo I (MC-I)</p>
<b>4. Cefalea atribuida a administración o privación de una sustancia</b>	<p>4.1 Cefalea tusígena primaria</p> <p>4.2 Cefalea por esfuerzo físico primaria</p> <p>4.3 Cefalea por actividad sexual primaria</p> <p>4.4 Cefalea en trueno primaria</p> <p>4.5 Cefalea por criostímulo</p>

<p><b>5. Cefalea de origen infeccioso</b></p>	<p>5.1 Cefalea atribuida a infección intracraneal 5.2 Cefalea atribuida a infección sistémica</p>
<p><b>6. Cefalea atribuida a trastorno de la homeostasis</b></p>	<p>6.1 Cefalea atribuida a hipoxia o hipercapnia 6.2 Cefalea por diálisis 6.3 Cefalea atribuida a hipertensión arterial 6.4 Cefalea atribuida a hipotiroidismo 6.5 Cefalea atribuida a ayuno</p>
<p><b>7. Cefalea o dolor facial atribuidos a trastornos del cráneo, cuello, ojos, oídos, nariz, senos paranasales, dientes, boca o de otras estructuras faciales o cervicales</b></p>	<p>7.1 Cefalea atribuida a trastorno óseo craneal 7.2 Cefalea atribuida a trastorno cervical 7.3 Cefalea atribuida a trastorno ocular 7.4 Cefalea atribuida a trastorno ótico 7.5 Cefalea atribuida a trastorno nasal o de los senos paranasales 7.6 Cefalea atribuida a trastorno dental 7.7 Cefalea atribuida a trastornos de la articulación temporomandibular</p>
<p><b>8. Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico</b></p>	<p>8.1 Cefalea atribuida a trastorno de somatización 8.2 Cefalea atribuida a trastorno psicótico</p>

## CONCLUSIONES

La cefalea, una de las razones más comunes de consulta médica, se ha clasificado en dos categorías: primarias (sin causa subyacente estructural a la cual atribuirle los síntomas) y secundarias (existe causa subyacente que puede amenazar la vida). Debe evaluarse toda cefalea para excluir una secundaria.

Las cefaleas primarias son más frecuentes que las secundarias, sin embargo, estas últimas son un síntoma de otra patología de base y son las que deben descartarse con urgencia, ya que ponen en peligro la vida del paciente, en especial las aquí descritas: hemorragia subaracnoidea, meningitis bacteriana e hipertensión intracraneal.

La hemorragia subaracnoidea, cuyo principal signo cardinal es cefalea intensa de inicio súbito, presenta síntomas asociados como vómitos, alteración de la conciencia y déficits neurológicos. La meningitis bacteriana presenta comúnmente, además de cefalea, rigidez nuchal y fiebre; y menos frecuentemente, alteración del

estado mental, crisis epilépticas y signos de focalización. La hipertensión intracraneal tiene un cuadro clínico inicial de cefalea holocraneal, papiledema y vómitos en proyectil.

Si bien todas estas patologías tienen la cefalea como síntoma en común, es necesario estudiarlas para orientar un mejor diagnóstico diferencial, ya que todas requieren un abordaje muy distinto, pero de inicio inmediato para evitar complicaciones en el paciente.

## CONFLICTO DE INTERÉS

No existieron conflictos de interés.

## FINANCIAMIENTO

El estudio no requirió financiamiento alguno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee VME, Ang LL, Soon DTL, Ong JJY, Loh VWK. The adult patient with headache. *Singapore Med J*. 2018; 59(8): 399-406.
2. Expert Panel on Neurologic Imaging, Whitehead MT, Cardenas AM, Corey AS, Policeni B, Burns J, et al. ACR appropriateness criteria® headache. *J Am Coll Radiol*. 2019; 16(11S): S364-77.
3. Cova MA, Stacul F, editors. Pain imaging: A clinical-radiological approach to pain diagnosis. 1st ed. Basel, Switzerland: Springer International Publishing; 2019.
4. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38(1): 1-211
5. Cady RK, Farmer K. Chronic daily headache. In: *Orofacial Disorders*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 235-244.
6. Catapano JS, Lawton MT. Subarachnoid Hemorrhage. In: *Fundamentals of Neurosurgery*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 111-27. Doi:10.1007/978-3-030-17649-5\_8
7. Chinthapalli K, Logan A-M, Raj R, Nirmalanathan N. Assessment of acute headache in adults - what the general physician needs to know. *Clin Med*. 2018; 18(5):422-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.18-5-422>
8. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Lancet*. 2017;389(10069):655-66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30668-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30668-7).
9. Steffens S, Tucker P, Evans DD. Acute headache in the emergency department: Is lumbar puncture still necessary to rule out subarachnoid hemorrhage? *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2018; 40(2): 78-86. Doi:10.1097/tme.000000000000191.
10. Trocha G, Ramírez N, Cerón N, Romero C. Meningitis bacteriana aguda del adulto adquirida en la comunidad. *Acta neurol colomb*. 2021; 37(1 supl. 1): 55-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22379/24224022335>.
11. Sharew A, Bodilsen J, Hansen BR, Nielsen H, Brandt CT. The cause of death in bacterial meningitis. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 182. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-4899-x>.

12. Jusot J-F, Tohon Z, Yazı AA, Collard J-M. Significant sequelae after bacterial meningitis in Niger: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13(1): 228. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-228>.
13. van Ettekovén CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(9): 601-606. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.019>.
14. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 Suppl 3: S37-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.007>.
15. Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol.* 2021; 34(3): 386-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000934>.
16. Carvajal Carpio L, Vargas Mena R, Hidalgo Azofeifa S. Fisiopatología del síndrome de hipertensión intracraneal. *Rev Medica Sinerg.* 2021; 6(10): e719. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v6i10.719>.
17. Canac N, Jalaleddini K, Thorpe SG, Thibeault CM, Hamilton RB. Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. *Fluids Barriers CNS.* 2020; 17(1): 40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12987-020-00201-8>.
18. Moscote-Salazar Luis R., Alvis-Miranda Hernando R.I., Ramos-Villegas Yancarlos, Quintana-Pajaro Loraine, Rubiano Andrés M., Alcalá-Cerra Gabriel et al. Hipertensión intracraneal traumática refractaria: el papel de la craniectomía descompresiva. *Cir. cir.* 2019 Jun; 87 (3): 358-364. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/ciru.18000081>.

## Actualización en el abordaje de hipovitaminosis D en población obesa.

Update in management of hypovitaminosis D in obese population.

Adriana Araya Zúñiga<sup>1</sup>, Michelle Mou Keng<sup>2</sup>, Analaura Ramirez Camacho<sup>3</sup>.

1,2 y 3 Medicina general, Trabajador independiente, San José, Costa Rica.

Contacto: [adrimeyo@gmail.com](mailto:adrimeyo@gmail.com)

### RESUMEN

La obesidad es una preocupación de salud pública que ha aumentado en incidencia a nivel mundial. La alta tasa de deficiencia de vitamina D en pacientes obesos ha sido altamente identificada y se atribuye principalmente a un efecto dilucional por una mayor cantidad de tejido adiposo.

Aún no ha sido establecido si la deficiencia de vitamina D es una causa concreta de obesidad, si la obesidad causa deficiencia de vitamina D, o si entre ambas forman un círculo vicioso. Sin embargo, se ha documentado que dicha deficiencia podría exacerbar el proceso evolutivo natural de la obesidad, aumentando el riesgo de desarrollar comorbilidades.

La suplementación con vitamina D en esta población es un área de investigación cada vez más popular debido a sus posibles beneficios, sin embargo, también existen estudios con resultados no concluyentes sobre su utilidad.

Esta revisión tiene como objetivo examinar las causas de la deficiencia de vitamina D en pacientes obesos, las consecuencias clínicas de dicha deficiencia, y la evidencia sobre el valor de su suplementación en este grupo poblacional.

**Palabras Clave:** Obesidad, vitamina D, deficiencia, suplementación, cirugía bariátrica.

#### Cómo citar:

Araya Zúñiga, A., Mou Keng, M., & Ramirez Camacho, A. Actualización en el abordaje de hipovitaminosis D en población obesa. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 129-138. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.444>

### ABSTRACT

Obesity is a growing public health concern throughout the world. The high prevalence of vitamin D deficiency in obese patients has been well documented and is mainly attributed to a dilutional effect due to greater amount of adipose tissue.

It's still unclear whether vitamin D deficiency is a direct cause of obesity, whether obesity causes vitamin D deficiency, or whether the two are linked in a vicious circle. However, such a shortage has been shown to worsen the natural process of obesity, raising the likelihood of developing various diseases and comorbidities.

Research concerning vitamin D supplementation in this population is increasing in popularity due to its apparent multiple benefits, however, there are also studies that show inconclusive results regarding its usefulness.



**Recibido:** 08/Feb/2022

**Aceptado:** 29/Abr/2022

**Publicado:** 17/Jun/2022

This review has as a purpose to study the causes of vitamin D deficiency in obese people, the clinical consequences of said deficiency, and the evidence for vitamin D supplementation's effectiveness in this population.

**Keywords: Obesity, vitamin D, deficiency, supplementation, bariatric surgery.**

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una vitamina liposoluble cuya síntesis se realiza en la piel a partir del colesterol al exponerse a radiación con luz ultravioleta; la ingesta vía oral es responsable únicamente de un 10% de sus valores sistémicos. Su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D tiene múltiples funciones, dentro de las cuales se encuentran la absorción de calcio a nivel intestinal, la disminución de niveles de hormona paratiroidea (PTH), la regulación del remodelado óseo, la disminución de niveles de colágeno tipo 1, la potenciación de funciones musculares, aumento de la sensibilidad a la insulina y funciones relacionadas con el adecuado funcionamiento del sistema inmune (1,2).

Su deficiencia es definida como un nivel sérico inferior a 20 ng/ml y su insuficiencia con valores entre 20 y 30 ng/ml. La deficiencia de vitamina D se considera un importante marcador de riesgo para el desarrollo de enfermedades como hipertensión, esclerosis múltiple, diabetes, trastornos dislipidémicos, cáncer, depresión y demencia (2,3,4).

La obesidad es una enfermedad crónica inflamatoria caracterizada por una excesiva acumulación de grasa corporal, que está asociada al desarrollo de múltiples comorbilidades cardiovasculares, pulmonares, cerebrales, endocrinológicas y mentales. Esta se define como un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> y es clasificada en grado I (IMC de 30-34.9 kg/m<sup>2</sup>), grado II (IMC de 35-39.9 kg/m<sup>2</sup>), y grado III o mórbida (IMC mayor a 40 kg/m<sup>2</sup>) (1,2,5).

Actualmente, el mundo se encuentra frente a una epidemia de obesidad a nivel mundial; en los Estados Unidos de América, un 33.8% de la población es obesa y otro gran porcentaje presenta sobrepeso. Se ha visto que en países latinoamericanos las cifras son similares e incluso mayores. La vitamina D es uno de los micronutrientes más deficientes en este grupo poblacional y ha sido asociada a un mayor riesgo de desarrollo de comorbilidades (1,5).

Esta revisión tiene como objetivo dilucidar la asociación entre la obesidad y el desarrollo del déficit de vitamina D, las comorbilidades asociadas a este déficit y la relevancia de la suplementación para minimizar las complicaciones relacionadas.

## METODOLOGÍA

La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo sobre la relación entre la deficiencia de la vitamina D y la obesidad y la relevancia en la corrección de sus niveles séricos. Esta publicación ha sido elaborada tomando como referencia la información contenida en las bases de datos disponibles tales como Scienedirect, Clinical Key, Cochrane, PubMed, Wiley, Springer, entre otros. La búsqueda de referencias se limitó principalmente a artículos publicados en el período comprendido entre 2016 hasta 2022. Se incluyeron artículos que tuvieran palabras clave como "deficiencia", "vitamina D", "obesidad", "cirugía bariátrica", "suplementación" e "insuficiencia"; se contó también con todos aquellos artículos que fueran reportes de caso, meta análisis, investigaciones observacionales y revisiones bibliográficas en español, inglés y francés. Se excluyeron aquellos que no se encontraran en el período de publicación establecido y

todos aquellos que estuvieran escritos en idiomas diferentes a los mencionados. En total, se obtuvieron 50 artículos que cumplieron con los criterios y finalmente se utilizaron 29.

## **DISCUSIÓN**

### **Metabolismo de la Vitamina D**

La vitamina D es una molécula hidrofóbica la cual actúa principalmente en el metabolismo del calcio y el fósforo. Las tres principales fuentes para la obtención de la misma son los alimentos, los suplementos dietéticos y la exposición a radiación ultravioleta (UV), siendo esta última la responsable de proporcionar hasta el 90% de los requerimientos diarios (6).

En cuanto al metabolismo de la vitamina D, se sabe que la energía en forma de rayos UV isomerizan el 7-dehidrocolesterol que se encuentra en el tejido subcutáneo para producir colecalciferol. Luego, este se transforma en 25-hidroxivitamina D por medio de una primera hidroxilación que se lleva a cabo en el tejido hepático. Finalmente, en los riñones, la 25-hidroxivitamina D es hidroxilada por segunda vez, dando como producto final la forma activa de la vitamina D denominada 1,25-hidroxivitamina D o calcitriol (7).

Otra buena fuente de vitamina D está en los alimentos. Los precursores más relevantes son la vitamina D2 o ergocalciferol (que se encuentra en vegetales y hongos) y la vitamina D3 o colecalciferol (que se encuentra en productos animales como mantequilla, leche, huevos, y pescados) (6).

La determinación cuantitativa se realiza por medio de exámenes de laboratorio donde se miden los niveles de 25-hidroxicolecalciferol, su concentración fisiológica en suero debe de estar entre 30-50 ng/ml. (6,8).

El receptor de vitamina D se encuentra en gran cantidad y variedad de células y por lo tanto, está involucrado en muchos procesos fisiopatológicos y fisiológicos. Sus acciones en el metabolismo óseo incluyen el mantenimiento de calcio y fósforo, la promoción de la mineralización y el control del funcionamiento y maduración de los osteoblastos y los osteoclastos mediante la inhibición funcional de la hormona paratiroidea, promoviendo así la formación ósea (9).

Además de su papel en el metabolismo de huesos y cartílagos, se cree que tiene injerencia sobre los procesos neoplásicos, efectos sobre los sistemas inmunológico, cardiovascular y nervioso, afecta la función muscular, el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, e interfiere en procesos inflamatorios (10).

### **Consecuencias clínicas de la deficiencia de Vitamina D**

El déficit de vitamina D es un desafío que ha incrementado con el tiempo, en la actualidad se entiende como una enfermedad endémica, que continúa siendo subdiagnosticada y subtratada (3,7).

Además de factores extrínsecos que influyen en la exposición solar y consumo disminuido, algunas patologías que se relacionan con el desarrollo de hipovitaminosis D son: insuficiencia renal crónica, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, enfermedad celíaca, asma, trastornos de la alimentación y procedimientos quirúrgicos como por ejemplo la cirugía bariátrica (3,7).

La vitamina D mantiene una relación antagónica con la hormona paratiroidea (PTH). Niveles bajos de vitamina D estimulan la secreción de PTH cuyo fin primordial es conservar los niveles séricos de calcio por medio de la resorción ósea (11).

Referente a su componente óseo, la hipovitaminosis D contribuye al desarrollo de raquitismo y osteomalacia. Esta condición se caracteriza por deformidad de huesos largos, retardo en el cierre de fontanelas en lactantes y ensanchamiento de las articulaciones costocondrales y muñecas. Otros síndromes asociados a la hipocalcemia

son hipotonía, crisis convulsivas y falla cardíaca (R2). Similarmente, se ha visto que la deficiencia de vitamina D puede causar debilidad muscular proximal, lo cual a su vez compromete la movilidad y funcionalidad sobre todo en adultos mayores (6,12).

Se ha reconocido la existencia de receptores de vitamina D en las células beta pancreáticas, las cuales actúan en vías que finalmente activan la 1-alfalhidroxilasa, influenciando así la liberación de insulina en el páncreas. Es por esto que niveles reducidos de vitamina D han sido asociados a hiperglicemia y resistencia a la insulina (13). Se han realizado estudios que examinan el impacto de suplementar con vitamina D a pacientes conocidos portadores de diabetes mellitus tipo 2, en los cuales se documentó una mejoría en parámetros de laboratorio tales como glicemia pre-prandial, glicemia post-prandial y hemoglobina glicosilada (10,14).

En estudios recientes se ha asociado la hipovitaminosis D con riesgo cardiovascular y con diabetes mellitus tipo 2. Dicha relación se ha documentado en niños y adolescentes, independientemente del nivel de adiposidad de los pacientes. Es por esto que se ha sugerido un posible rol de la vitamina D en el metabolismo de carbohidratos y la patogénesis del síndrome metabólico. Se cree que el mecanismo que relaciona la hipovitaminosis D con aumento del riesgo cardiovascular tiene que ver con sus efectos anti-inflamatorios, protección endotelial y su efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Lo anterior también puede verse evidenciado en diversos estudios que documentan una relación entre hipovitaminosis D y la incidencia de hipertensión arterial (3,6,15,16). También se ha documentado una mejoría en factores de riesgo cardiovasculares tales como disminución en valores de presión arterial, colesterol total y LDL en pacientes suplementados con vitamina D (3,14).

Asimismo, diversas investigaciones epidemiológicas han revelado una asociación importante entre los niveles de vitamina D y la ocurrencia de diversas enfermedades infecciosas, tales como la infección de vías respiratorias superiores (IVRS), influenza y actualmente COVID-19. Esto puede ser explicado debido a que la vitamina D tiene un efecto modulador de las respuestas inmunes innatas y adaptativas por medio de diversas vías fisiológicas. Concretamente, la vitamina D es necesaria para la síntesis de proteínas de la membrana celular, para la disminución de la tormenta de citoquinas que produce daño endotelial y regula la inmunidad adaptativa por medio de una inhibición de la respuesta de las células T helper tipo 1 (Th1) y la estimulación de las tipo 2 (Th2) (17).

Finalmente, se ha documentado una relación entre la hipovitaminosis D y ciertas patologías psiquiátricas tales como depresión, ansiedad y esquizofrenia. Se cree que esta relación está mediada por efectos neurotróficos, neuro-inmunomoduladores y glutamatérgicos en el área hipocampal (18).

## **Deficiencia de vitamina D y obesidad**

Diversos estudios han comprobado que la obesidad se asocia a bajos niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. Este hallazgo ha sido documentado tanto en adultos y niños independientemente de la etnia, la ubicación geográfica y la edad (4,6).

Inicialmente, se ha observado una disminución en el aporte y la biodisponibilidad de la vitamina D en los pacientes obesos, la cual se atribuye a una baja ingesta dietética, una exposición a la luz solar insuficiente y una disminución de la biosíntesis de vitamina D a nivel cutáneo (4,10). En un metaanálisis sobre obesidad y deficiencia de vitamina D en niños obesos, se confirmó la prevalencia de hipovitaminosis D en el grupo de niños obesos en comparación al grupo de niños eutróficos (19). La teoría fisiopatológica más aceptada hace referencia a una absorción excesiva de vitamina D por parte del tejido adiposo. Asimismo, el tiempo pantalla (tabletas, televisión, computadoras) se correlacionó con niveles bajos de vitamina D en estos niños, lo cual apunta a una causa multifactorial de hipovitaminosis D asociada al sedentarismo y una escasa exposición a la luz solar (2,6,19).

Son múltiples los estudios que coinciden en que la explicación más probable de la hipovitaminosis D en pacientes obesos se fundamenta en un efecto de dilución, como consecuencia del amplio volumen corporal total de estos pacientes, asociado también a un fenómeno de secuestro a nivel tisular, principalmente en el tejido adiposo, hígado y músculo (2). En un estudio con participantes obesos y no obesos, se observó que al suplementarlos con 50000 UI de vitamina D oral y al exponerlos a la luz solar, el grupo de pacientes obesos logró incrementar los niveles de vitamina D en sangre no más del 50% al compararse con el grupo de pacientes no obesos. El estudio atribuyó esta diferencia al secuestro de vitamina D, la cual es liposoluble en el tejido adiposo (2,20). Aunado a esto, en las personas obesas existe también una alteración en la unión a proteínas y un aclaramiento metabólico acelerado de la vitamina D. Además, se ha documentado un aumento del catabolismo del calcidiol en el tejido adiposo hacia su forma inactiva, el 24,25-dihidroxitamina D3 (4). Otro aspecto a considerar es que la obesidad frecuentemente se asocia a la degeneración lipídica del hígado, lo que resulta en una disminución de la función hepática de síntesis de calcidiol (2,21).

Otro mecanismo causal de la deficiencia de vitamina D en pacientes obesos se encuentra en relación con la PTH. La deficiencia de vitamina D induce un hiperparatiroidismo secundario, el cual causa un exceso de captación del calcio hacia los adipocitos, estimulando la lipogénesis y así una mayor captación de vitamina D en el tejido adiposo. Este aumento de calcio intracelular en los adipocitos conlleva a la sobreexpresión del ácido graso sintasa; una enzima reguladora de los depósitos lipídicos, lo cual provoca una disminución de la lipólisis. En este contexto, la normalización de los niveles de la 25-hidroxitamina D3 en los pacientes con hipovitaminosis D podría prevenir el aumento de peso, al reducir la producción de 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D3 a través de la disminución de la PTH (22).

Por otro lado, cada vez hay más estudios que ponen en evidencia la asociación bidireccional entre la hipovitaminosis D y la obesidad. Por ejemplo, se sabe que la hipovitaminosis D por sí sola contribuye al desarrollo de obesidad e interfiere con el proceso de pérdida de peso (6,10,23). Como consecuencia, la deficiencia de vitamina D podría contribuir a la acumulación de tejido adiposo, e impactar de forma negativa en la homeostasis metabólica, promoviendo comorbilidades como la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2 (6,10,23,24). En un estudio de personas adultas mayores se demostró que los parámetros de adiposidad pueden ser considerados como predictores de una incidencia alta de deficiencia de vitamina D y una baja probabilidad de recuperación de la misma (23,25). Además, en este estudio se estableció una asociación importante entre los marcadores de obesidad, un estado pro-inflamatorio (con interleucina-6 y leptina) y la deficiencia de vitamina D (23).

## **Suplementación de vitamina D en pacientes obesos**

Múltiples estudios han tratado de documentar la necesidad de iniciar la suplementación de Vitamina D en pacientes obesos. En un metaanálisis reciente, se estableció que la suplementación de vitamina D en pacientes obesos obtuvo efectos positivos sobre la grasa corporal, triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y la tolerancia oral a la glucosa. Sin embargo, se observaron efectos negativos en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y en los valores de tensión arterial. La metodología heterogénea y los pocos estudios que se utilizaron en este metaanálisis hacen que la evidencia sea insuficiente y por tanto, no se comprobó el beneficio de la suplementación de vitamina D (3,6,4).

Otro estudio indica que los marcadores inflamatorios no se encuentran más elevados en pacientes obesos con deficiencia de vitamina D al compararlos con los pacientes obesos sin esta deficiencia. La suplementación de vitamina D en estos casos tiene un efecto mínimo sobre los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con sobrepeso y obesos (2,4).

Por otro lado, en un ensayo clínico de 77 mujeres sanas con sobrepeso u obesidad, la suplementación con vitamina D por 12 semanas resultó en una reducción importante de la grasa corporal en el grupo con sobrepeso y obesidad, al ser comparado contra el grupo placebo (-2.7 kg vs. -0.47 kg respectivamente). Además, se comprobó que el aumento en el valor sérico de la vitamina D3 fue menor en las pacientes con sobrepeso

y obesidad que en las que contaban con IMC dentro del rango normal, a causa del efecto de dilución en el volumen corporal, lo que señala que la respuesta a la suplementación de vitamina D es dependiente del peso corporal y el grado de obesidad (2, 22,23).

Sobre esta base se concluye que en pacientes obesos es necesaria la suplementación de cantidades elevadas de vitamina D, con dosis de 3000-6000 UI/día, casi el doble o el triple de la dosis normal en personas no obesas con deficiencia (entre 800- 2200 UI/día), para tratar la deficiencia y mantener los niveles de vitamina D en sangre por encima de 30 ng/mL (6,22,26). La dosis recomendada es dependiente del peso corporal, por lo que es necesario emplear al menos 2.5 UI/kg para aumentar las concentraciones séricas en 1 ng/ml. Dicha suplementación debe aplicarse bajo cautela y debe ser monitorizada con el fin de evitar la sobredosis e intoxicación con vitamina D y sus efectos adversos y una vez alcanzados los niveles deseados (2,21).

## **Suplementación en pacientes candidatos a cirugía bariátrica**

La cirugía bariátrica representa una terapia exitosa para lograr una pérdida significativa de peso y para reducir la morbimortalidad cardiovascular y metabólica en pacientes obesos, por lo que ha ido ganando popularidad como terapéutica. En los pacientes candidatos a cirugía bariátrica, el déficit de vitamina D suele ser prominente ya que generalmente se trata de pacientes con obesidad severa (5,27,29).

Pre-operatoriamente, un 50-96% de los pacientes bariátricos presenta hipovitaminosis D, sin embargo, esta situación es evidentemente empeorada en el post-operatorio debido a la restricción gástrica y la malabsorción secundaria a la cirugía (28). Esta situación predomina en el procedimiento de Roux-en-Y, en la cual se reseca la porción proximal del intestino delgado, en donde se da la mayor absorción de vitamina D (1,29). Para explicar esta deficiencia de vitamina D en las personas sometidas a cirugía bariátrica, se han propuesto los siguientes cinco mecanismos casuales: (1) deficiencia pre-operatoria de vitamina D causada por la obesidad, (2) suplementación inadecuada en el post-operatorio, (3) malabsorción de vitamina D debido a la deficiencia de sales biliares producto de la cirugía bariátrica, (4) malabsorción de vitamina D debido al sobrecrecimiento bacteriano, (5) restauración tardía de la función absorptiva intestinal de nutrientes (integración de nutrientes ingeridos, enzimas pancreáticas y ácidos biliares) (23). Por esta razón, es importante brindar un tratamiento pre-quirúrgico precoz y temprano de la hipovitaminosis D en estos pacientes, puesto que las complicaciones nutricionales pueden afectar negativamente su evolución (5, 23, 29).

Se recomienda iniciar la suplementación de vitamina D posterior a la cirugía bariátrica a dosis  $\geq 2000$  UI/día para alcanzar niveles  $>30$  ng/mL en sangre (26). Específicamente, según las guías de práctica clínica del Endocrine Society, en este grupo de pacientes, la hipovitaminosis D debe ser tratada con 50000 UI de vitamina D por semana por 8 semanas o 6000 UI/día para alcanzar una concentración sérica de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>  $>30$  ng/mL, seguida de una terapia de mantenimiento de 1500-2000 UI/día. Se deben hacer controles de niveles séricos de vitamina D cada 6 meses para detectar la deficiencia tempranamente y evitar también la intoxicación por sobredosificación. La pre-vitamina D (colecalfiferol) se almacena principalmente en los depósitos grasos, por lo que su suplementación vía oral es menos efectiva en pacientes obesos, es por esto que se recomienda suplementar con calcifediol, el cual es menos liposoluble y permite prevenir la acumulación masiva en los adipocitos (5,23).

## **CONCLUSIONES**

La obesidad es una enfermedad que ha cobrado importancia a nivel mundial debido a su tasa de crecimiento exponencial a lo largo de los años. El déficit de vitamina D es frecuente en esta población y es un componente exacerbante de la obesidad, lo cual paralelamente conduce a un agravamiento del déficit de dicha vitamina.

Una de las primordiales razones del déficit de vitamina D es un mayor porcentaje de tejido adiposo, que actúa como reservorio de vitaminas liposolubles. Este efecto de dilución y reservorio debe ser considerado

a la hora de suplementar a estos pacientes, ya que para alcanzar las metas terapéuticas se requieren dosis más altas. Lo anterior es especialmente cierto para los pacientes obesos que se someten a cirugía bariátrica, quienes pueden tener mayor deficiencia si no se suplementan antes y después de la cirugía.

Aunque existen resultados prometedores que parecen sugerir un impacto positivo con la suplementación con vitamina D, son necesarias más investigaciones para obtener conclusiones definitivas sobre su uso como tratamiento para la obesidad y sus comorbilidades asociadas.

Sin embargo, debido al bajo riesgo y costo asociados a dicha suplementación y tomando en cuenta que existe adecuada literatura que la respalda, se recomienda suplementar a aquellos pacientes en los que se documente deficiencia de vitamina D, siempre individualizando las necesidades de cada uno, promoviendo estilos de vida saludables y brindando una monitorización cercana para evitar la sobredosis e intoxicación por hipervitaminosis D.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de interés que declarar.

## FINANCIAMIENTO

Financiamiento propio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borges JL, Miranda IS, Sarquis MMS, Borba V, Maeda SS, Lazaretti-Castro M, et al. Obesity, bariatric surgery, and Vitamin D. *J Clin Densitom.* 2018 Mar;21(2):157–62. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.03.001>
2. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D deficiency: Consequence or cause of obesity?. *Medicina.* 2019 Ago 28;55(9):1–10. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina55090541>
3. Amirkhizi F, Pishdadian A, Asghari S, Hamed-Shahraki S. Vitamin D status is favorably associated with the cardiovascular risk factors in adults with obesity. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Dic;46:232–9. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.10.003>
4. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in Obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dic;24(6):389–94. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000371>
5. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *EBM.* 2017 Ene;242(10):1086–94. Consultado: el 5 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370216688567>
6. Aguilar Shea AL, Muñoz Moreno-Arrones O, Palacios Martínez D, Vaño-Galván S. Vitamina D para la Práctica Diaria. *Semergen.* 2020 Set;46(6):406–10. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.02.008>
7. López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli MÁ, Clark P. Deficiencia de Vitamina D en la edad pediátrica. Una Oportunidad de Prevención. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015 Ago;72(4):225–34. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.01.011>

8. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de Vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2017 Mar;64:7-14. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2016.11.003>
9. López-Gómez JJ, Pérez Castrillón JL, de Luis Román DA. Influencia de la obesidad sobre el metabolismo óseo. *Endocrinol Nutr*. 2016 Dic;63(10):551-9. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.08.005>
10. Alloubani A, Akhu-Zaheya L, Samara R, Abdulhafiz I, Saleh A, Altowijri A. Relationship between vitamin D deficiency, diabetes, and obesity. *Diabetes Metab Syndr* 2019 Abr;13(2):1457-61. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.021>
11. Patricio Trincado M. Hipovitaminosis D. *Rev Med Clin Las Condes*. 2013 Sep;24(5):813-7. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70228-1)
12. Lakkireddy M, Mudavath Svardhan, Karra ML, Arora AJ. Hypovitaminosis D in patients with osteoporotic hip fractures. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Jun;10(4):768-73. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.06.007>
13. Juliaty A, Mutmainnah, Daud D, Lisal JS. Correlation between vitamin D deficiency and fasting blood glucose levels in obese children. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 Jul;44:200-3. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.022>
14. Upreti V, Maitri V, Dhull P, Handa A, Prakash MS, Behl A. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group Placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jul;12(4):509-12. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.008>
15. Colak R, Anil M, Yasar F, Rahmi Bakiler A, Pirgon O, Helvacı M, et al. Metabolic disturbances and cardiovascular risk factors in obese children with vitamin D deficiency. *Arch Pediatr*. 2020 Abr;27(3):140-5. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.12.005>
16. Santos BR, Casanova G, Silva TR, Marchesan LB, Oppermann K, Spritzer PM. Are vitamin D deficiency and VDR gene polymorphisms associated with high blood pressure as defined by the ACC/AHA 2017 Criteria in postmenopausal women? *Maturitas*. 2021 May;149:26-33. Consultado: el 2 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.05.004>
17. Sooriyaarachchi P, Jeyakumar DT, King N, Jayawardena R. Impact of vitamin D deficiency on COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. 2021 May;44:372-8. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.05.011>
18. Fond G, Godin O, Schürhoff F, Berna F, Bulzacka E, Andrianarisoa M, et al. Hypovitaminosis D is associated with depression and anxiety in schizophrenia: Results from the National Face-SZ cohort. *Psychiatry Research*. 2018 Dic;270:104-10. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.024>
19. Fiamenghi V, Mello E. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 May;97(3):273-279. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.006>

20. Gacem SA, Shahwan MJ. Vitamin D and Obesity. In: Fedotova J, editor. Vitamin D Deficiency. London: IntechOpen; 2019 Nov. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.5772/intechopen.90181>
21. Lapik I, Galchenko A, Gapparova K. Micronutrient status in obese patients: A narrative review. *Obes Med.* 2020 Mar;18:100224. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100224>
22. Savastano S, Barrea L, Savanelli M, Nappi F, Di Somma C, Orio F et al. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Ene;18(2):215-225. Consultado: el 1 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9410-7>
23. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty?. *Int J Obes Suppl.* 2019 Abr;9(1):20-31. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0010-8>
24. Wimalawansa S. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Ene;175:177-189. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.017>
25. Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burgess J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults. *J Intern Med.* 2010 Jul;268(5):501-510. Consultado: el 2 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02267.x>
26. Bassatne A, Chakhtoura M, Saad R, Fuleihan G. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metab Clin Exp.* 2019 Ene;92:193-205. Consultado: el 3 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.010>
27. Pereira-Cunill JL, Piñar-Gutiérrez A, Martínez-Ortega AJ, Serrano-Aguayo P, García-Luna PP. Complicaciones a medio plazo en pacientes sometidos a bypass gastroileal. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021 Ago;69(2):1-7. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.02.019>
28. Kruschitz R, Wakolbinger M, Schindler K, Prager G, Hoppichler F, Marculescu R, et al. Effect of one-anastomosis gastric bypass on cardiovascular risk factors in patients with vitamin D deficiency and MORBID OBESITY: A secondary analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Ago;30(12):2379-88. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.011>
29. Sayadi Shahraki M, Khalili N, Yousefvand S, Sheikhabaei E, Shahabi Shahmiri S. Severe obesity and vitamin D deficiency treatment options before bariatric surgery: A randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Jun;15(9):1604-11. Consultado: el 6 de febrero del 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.033>



## Esquizofrenia de inicio precoz: Revisión bibliográfica. Early-Onset Schizophrenia: Bibliographic review.

Patrick Erak Otárola <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Médico residente de Psiquiatría, Caja Costarricense del Seguro Social (C.C.S.S.), Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Contacto: [patrickerakotarola@gmail.com](mailto:patrickerakotarola@gmail.com)

### RESUMEN

La esquizofrenia de inicio precoz se define como el inicio de la enfermedad antes de los 18 años y abarca a la esquizofrenia de inicio en la infancia y en la adolescencia. La esquizofrenia de inicio en la infancia se define como el inicio de síntomas psicóticos antes de los 13 años y se considera que representa un subgrupo de pacientes que cuentan con una etiología hereditaria mayor. Las manifestaciones clínicas incluyen las presentadas en esquizofrenia en el adulto y puede incluir la presencia de síntomas positivos (alucinaciones y delirios) y síntomas negativos (abulia, asociabilidad, anhedonia). Esta se relaciona con una evolución clínica grave, un funcionamiento psicosocial deficiente y mayor gravedad de anomalías cerebrales. Pese a evolucionar tórpidamente, la evidencia actual corrobora la eficacia de intervenciones psicosociales y farmacológicas en el tratamiento. Dentro de las opciones terapéuticas, se encuentran los antipsicóticos atípicos, los cuales presentan eficacia comparable; sin embargo perfiles de efectos adversos variables.

**Palabras Clave:** Esquizofrenia Alucinaciones Delirios Síntomas Negativos Antipsicóticos.

### ABSTRACT

Early-onset schizophrenia is defined as illness onset before the age of 18 and encompasses childhood-onset and adolescent-onset schizophrenia. Childhood-onset schizophrenia is defined as the onset of psychotic symptoms before the age of 13 years and is considered to represent a subgroup of patients with a major hereditary etiology. Clinical manifestations include those seen in adult schizophrenia and may include the presence of hallucinations, delusions, and negative symptoms. Early-onset schizophrenia is associated with a severe clinical course, poor psychosocial functioning, and increased severity of brain abnormalities. Despite evolving more seriously, current evidence corroborates the efficacy of psychosocial and pharmacological interventions in treatment. Among the therapeutic options are the atypical antipsychotics, which have comparable efficacy but variable adverse effect profiles.

**Keywords:** Schizophrenia, hallucinations, delusions, negative symptoms, antipsychotics.

#### Cómo citar:

Erak Otárola, P.  
Esquizofrenia de inicio precoz: Revisión bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 139-144. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.452>

Recibido: 20/Feb/2022

Aceptado: 03/May/2022

Publicado: 17/Jun/2022



## INTRODUCCIÓN

La infancia y particularmente la adolescencia son períodos de cambios importantes en el desarrollo biológico, social y psicológico. Las personas con esquizofrenia de inicio temprano enfrentan dificultades adicionales para sobrellevar estos cambios.

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico severo cuyos síntomas persisten a lo largo de la vida adulta en la mayoría de los pacientes afectados. El cuadro más desfavorable se asocia con múltiples episodios y síntomas residuales, principalmente síntomas negativos y déficit cognitivo (1).

Típicamente se presenta con síntomas positivos (alucinaciones y trastornos del pensamiento), negativos (asociabilidad, afecto aplanado) y déficit cognitivo. Los síntomas positivos usualmente responden favorablemente a tratamiento antipsicótico mientras que los síntomas negativos y el déficit cognitivo presentan resistencia a la mayoría de modalidades terapéuticas existentes (2).

El trauma infantil se ha asociado con mayor presentación de trastornos del espectro de la psicosis y se propone que establecer dicho rol en la psicosis es el primer paso para anticipar y mitigar el desarrollo de enfermedades mentales mayores (2).

## Materiales y métodos

La presente publicación consiste en una revisión bibliográfica sistemática cualitativa y descriptiva, en la cual se hace una búsqueda de material bibliográfico en diversas bases de datos tales como: PubMed, Elsevier, SciELO y EBSCOhost. Se utilizaron descriptores como esquizofrenia de inicio precoz, esquizofrenia temprana, síntomas negativos, alucinaciones y delirios. Se seleccionó principalmente material bibliográfico cuyas publicaciones comprenden desde el año 2015 a la fecha de publicación del presente artículo con algunos artículos de mayor antigüedad pero cuyos principales aportes son relevantes hasta la actualidad.

## Antecedentes

En el año 1943, se acuñó el término “autismo infantil” utilizado para definir una categoría de un grupo de niños en los cuales la pérdida de contacto con la realidad no se presenta como en esquizofrénicos, aunque es asociado a intereses y comportamiento restringidos y estereotipados, además de deterioro en lenguaje y comunicación. De manera independiente y casi paralela, Asperger en 1944 describió un grupo de niños con similares características y acuñó el término “autismo psicopático” (3).

A pesar de que Kanner caracterizó el autismo infantil como una entidad separada, “autismo”, “esquizofrenia infantil” y “psicosis infantil” fueron términos diagnósticos utilizados de manera intercambiable hasta estudios realizados por Kolvin y Rutter en 1971 y 1972 respectivamente, en los cuales el autismo infantil y esquizofrenia infantil se establecieron como entidades clínicas distintas. Posteriormente, dicha división y establecimiento de criterios diagnósticos se consolida en el Manual de clasificación internacional de enfermedades, novena edición (CIE-9) y Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales III (DSM-III) (3).

## Epidemiología y genética

La prevalencia de esquizofrenia de inicio en infancia es menor a 1 en 10,000. Mientras que la prevalencia a lo largo de la vida de esquizofrenia en el adulto es 4 en 1,000 (4). Estudios iniciales de esquizofrenia de inicio en la infancia incluyen niños que ahora recibirían, según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales V (DSM-V), el diagnóstico de trastorno del espectro autista, trastornos del desarrollo no especificado o esquizofrenia (4).

Debido a que la esquizofrenia de inicio precoz es rara, existen pocos estudios genéticos de esquizofrenia de inicio precoz y la mayoría se han enfocado en establecer hasta qué punto el riesgo de este tipo de patología tiene mecanismos similares que la esquizofrenia de inicio en el adulto. En general, la literatura sugiere que el riesgo de la arquitectura para desarrollar esquizofrenia de inicio precoz comparte variaciones etiológicas asociadas con el desarrollo de esquizofrenia de inicio en el adulto (4).

## **Rol del trauma infantil**

La relación entre síntomas positivos y negativos de esquizofrenia y trauma infantil es controversial. La mayoría de autores reporta altas tasas de síntomas psicóticos en pacientes con historia de trauma (5). Se define trauma infantil como eventos vitales adversos que sobrepasan la capacidad de los niños para hacer frente a situaciones. Estos eventos incluyen abuso emocional, psicológico, físico, sexual o negligencia (6).

El trauma infantil es una forma de estrés severo que confiere un riesgo mayor de vulnerabilidad para el desarrollo de esquizofrenia y está asociado a mayores alteraciones en memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje verbal y atención (1).

Además, tasas de trauma infantil son mayores en individuos con esquizofrenia y con historia de violencia comparada con individuos con esquizofrenia sin historia de violencia (7).

## **Neuroimágenes**

En pacientes portadores de esquizofrenia se han establecido anomalías cerebrales estructurales tales como disminución de sustancia gris total, disminución de volumen en corteza, hipocampo y amígdala. Específicamente pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia presentan disminución del volumen cerebral y un declive progresivo en la adolescencia (8). Pueden presentar además, ventriculomegalia con aumento progresivo con particular diferencia de tamaño en ventrículos laterales (9).

## **Criterios diagnósticos**

El Manual Diagnóstico DSM-V refleja los criterios diagnósticos para la esquizofrenia que se extrapolan a la esquizofrenia de inicio temprano con la especificación de la edad de inicio de síntomas en adolescencia o infancia (10).

## **Herramientas diagnósticas**

La K-SADS-PL es una entrevista semi estructurada diseñada para recolectar información desde niños hasta adolescentes, al igual que a sus padres u otros informantes. Mediante esta entrevista, es posible determinar la presencia de episodios actuales (en los últimos seis meses) y episodios previos (11).

## **Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico de esquizofrenia de inicio temprano requiere la exclusión de enfermedades médicas y psiquiátricas subyacentes. Como diagnóstico diferencial se incluyen patologías médicas como convulsiones, encefalitis virales, tumores del sistema nervioso central, trastornos metabólicos y mutaciones cromosómicas. Por otra parte, existen enfermedades psiquiátricas que deben ser evaluadas, dentro de las cuales se encuentran: trastorno afectivo bipolar, trastorno del espectro autista, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada (10).

## **Dificultades en el diagnóstico**

El diagnóstico de la esquizofrenia de inicio precoz es difícil, comprende un proceso que requiere mucho tiempo. Las anomalías en el desarrollo social, motor y lenguaje presentes en esquizofrenia de inicio en infancia son notorias comparadas con las presentadas en casos de desarrollo de esquizofrenia en el adulto, sin embargo no son diagnósticas ni representan un fenotipo premórbido confiable (10).

Existen múltiples obstáculos que dificultan el proceso diagnóstico de esquizofrenia de inicio en infancia como lo son la habitual presencia de presión por parte de familiares, la severidad de manifestaciones clínicas y la limitación de tiempo.

Algunas de las patologías más frecuentemente mal diagnosticadas como esquizofrenia de inicio precoz comprenden trastornos afectivos y psicosis orgánica (10).

## **Comorbilidades**

La esquizofrenia de inicio en infancia presenta alta correlación con otras enfermedades tanto médicas como psiquiátricas. Dentro de las principales comorbilidades psiquiátricas se encuentran: el trastorno obsesivo compulsivo, déficit atencional e hiperactividad, trastorno del lenguaje expresivo, déficits ejecutivos y trastornos del afecto como depresión mayor. Las principales comorbilidades médicas asociadas tras la instauración de regímenes terapéuticos incluyen: diabetes, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, obesidad, hiperprolactinemia y disquinesia (10).

## **Tratamiento**

Se han evaluado diferentes antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia de inicio temprano, encontrándose mínimas diferencias en cuanto a eficacia, excepto por el uso de clozapina en esquizofrenia de inicio temprano refractaria al tratamiento (12).

La eficacia es comparable entre aripiprazol, paliperidona, risperidona, quetiapina, olanzapina y molindona, pero existen resultados mixtos para asenapina e inferiores para ziprasidona, la cual no se recomienda en el tratamiento de esquizofrenia en menores de 18 años (12).

Por el contrario, sí se han encontrado diferencias significativas en cuanto a perfiles de efectos adversos de los antipsicóticos utilizados en pacientes con esquizofrenia de inicio temprano. Los principales efectos adversos asociados son: aumento de peso (olanzapina), hiperprolactinemia (risperidona, paliperidona y olanzapina), síntomas extrapiramidales y acatisia (molindona) e hiperprolactinemia (risperidona, paliperidona y olanzapina) (12).

No se encontraron diferencias significativas entre psicofármacos para efectos adversos más severos como discontinuación de tratamiento, sedación, insomnio o cambios en triglicéridos. La quetiapina y aripiprazol se encontraron con mejor tolerabilidad comparada con otros antipsicóticos pero aun así se asocian con efectos adversos significativos (12).

También existe evidencia que respalda el uso de clozapina en pacientes con esquizofrenia de inicio precoz, con especial énfasis donde se ha mostrado refractariedad al tratamiento (13).

Adicionalmente, la terapia farmacológica combinada con intervenciones psicoterapéuticas como terapia cognitivo conductual e intervenciones familiares son la modalidad terapéutica con resultados más favorables, evidenciando menor deterioro en la escala PANSS (positive and negative syndrome scale) total (14).

## CONCLUSIONES

La esquizofrenia de inicio precoz supone una entidad clínica desafiante en el campo de la psiquiatría infanto juvenil, pues el establecimiento de un diagnóstico preciso conlleva importante dificultad (15).

Se destaca que la progresión de dicha enfermedad sumado a un infradiagnóstico de la misma, nublan el pronóstico de una enfermedad ya de por sí de gran impacto en el funcionamiento de las personas. Es de vital importancia continuar evaluando la posibilidad de presentación de la esquizofrenia de inicio precoz, y una vez establecido el diagnóstico, el manejo agresivo mediante estrategias farmacológicas y no farmacológicas, para mejorar el curso de la enfermedad.

## Declaratoria de conflictos de intereses:

No hay conflicto de intereses.

Declaración de financiamiento: El autor declara no haber recibido ningún financiamiento para la elaboración de esta revisión.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, et al. Childhood trauma in schizophrenia: Current findings and research perspectives. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 [citado el 19 de febrero de 2022];13:274. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC6448042/>
2. Inyang B, Gondal FJ, Abah GA, Minnal Dhandapani M, Manne M, Khanna M, et al. The role of childhood trauma in psychosis and schizophrenia: A systematic review. *Cureus* [Internet]. 2022 [citado el 19 de febrero de 2022];14(1). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/72848-the-role-of-childhood-trauma-in-psychosis-and-schizophrenia-a-systematic-review>
3. Poletti M, Raballo A. Childhood schizotypal features vs. high-functioning autism spectrum disorder: Developmental overlaps and phenomenological differences. *Schizophr Res* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2022];223:53-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046336/>
4. Forsyth JK, Asarnow RF. Genetics of childhood-onset schizophrenia 2019 update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2022];29(1):157-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708045/>
5. Ivarez M-J, Masramom H, Foguet-Boreu Q, Tasa-Vinyals E, García-Eslava JS, Roura-Poch P, et al. Childhood trauma in schizophrenia spectrum disorders: Dissociative, psychotic symptoms, and suicide behavior: Dissociative, psychotic symptoms, and suicide behavior. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2021 [citado el 19 de febrero de 2022];209(1):40-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079796/>
6. Wells R, Jacomb I, Swaminathan V, Sundram S, Weinberg D, Bruggemann J, et al. The impact of childhood adversity on cognitive development in schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2022];46(1):140-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050754/>

7. Vaskinn A, Engelstad KN, Torgalsbøen A-K, Rund BR. Childhood trauma, social cognition and schizophrenia: Specific association between physical neglect and cognitive theory of mind in homicide offenders. *Psychiatry Res* [Internet]. 2021;303(114093):114093. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178121003905>
8. Giedd JN, Raznahan A, Alexander-Bloch A, Schmitt E, Gogtay N, Rapoport JL. Child psychiatry branch of the National Institute of Mental Health longitudinal structural magnetic resonance imaging study of human brain development. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2015 [citado el 19 de febrero de 2022];40(1):43-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25195638/>
9. Rapoport JL, Giedd J, Kumra S, Jacobsen L, Smith A, Lee P, et al. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1997 [citado el 19 de febrero de 2022];54(10):897-903. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9337768/>
10. Driver DI, Thomas S, Gogtay N, Rapoport JL. Childhood-onset schizophrenia and early-onset schizophrenia spectrum disorders: An update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2022];29(1):71-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31708054/>
11. de la Peña FR, Villavicencio LR, Palacio JD, Félix FJ, Larraguibel M, Viola L, et al. Validity and reliability of the kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia present and lifetime version DSM-5 (K-SADS-PL-5) Spanish version. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2018;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-018-1773-0>
12. Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, Stenstrøm AD, Fink-Jensen A, Correll CU, et al. Acute Antipsychotic Treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado el 19 de febrero de 2022];56(3):191-202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219485/>
13. Kasoff LI, Ahn K, Gochman P, Broadnax DD, Rapoport JL. Strong treatment response and high maintenance rates of clozapine in childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 2016 [citado el 19 de febrero de 2022];26(5):428-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26784704/>
14. Morrison AP, Pyle M, Maughan D, Johns L, Freeman D, Broome MR, et al. Antipsychotic medication versus psychological intervention versus a combination of both in adolescents with first-episode psychosis (MAPS): a multicentre, three-arm, randomised controlled pilot and feasibility study. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado el 19 de febrero de 2022];7(9):788-800. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30248-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30248-0/fulltext)
15. Calderoni D, Wudarsky M, Bhangoo R, Dell ML, Nicolson R, Hamburger SD, et al. Differentiating childhood-onset schizophrenia from psychotic mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2001 [citado el 19 de febrero de 2022];40(10):1190-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11589532/>

## Resistencia a los antibióticos: Una revisión bibliográfica.

### Antibiotic Resistance: A Literature Review.

Rodrigo Zumbado Morales<sup>1</sup>Ariana Barquero Montero<sup>2</sup>Oscar Hidalgo Mora<sup>3</sup>.

1 Bachiller en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, UCIMED, San José, Costa Rica.

2 Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, UCIMED, San José, Costa Rica.

3 Médico general, Instituto de Investigación en Ciencias Médicas, IICIMED, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, UCIMED, San José, Costa Rica.

Contacto: ohidalgo\_f@hotmail.com

## RESUMEN

La resistencia antibiótica representa actualmente una de las mayores amenazas de salud a nivel global. El rápido desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos supone un reto a la comunidad científica para encontrar nuevas maneras de controlar las infecciones bacterianas y al mismo tiempo lograr crear nuevos antibióticos para reemplazar los que ahora no son útiles. Las consecuencias de esta crisis ya son visibles en el aumento de enfermedades y muertes, con aproximadamente 2.8 millones de infecciones y 700.000 muertes a nivel global por año. La causa principal de esta crisis es el inadecuado uso que se le da a los antibióticos, por lo tanto, para combatir la resistencia antibiótica se debe informar a la población sobre el uso correcto de los antibióticos y de esta manera detener el problema antes de que empiece. Así que los gobiernos de cada país deben invertir tanto en campañas públicas para concientizar a la población acerca del adecuado uso de los antibióticos y la resistencia antibiótica, como en estudios para conocer las áreas de desconocimiento de la población. Esto permitirá que las campañas públicas se dirijan tanto a las áreas de desconocimiento, como a los grupos poblacionales que más desconocimiento tienen.

**Palabras Clave:** Antibiótico Uso Resistencia Bacteria.

## ABSTRACT

Antibiotic resistances currently represent one of the greatest global health threats. The rapid development of antibiotic-resistant bacteria is challenging the scientific community to find new ways to control bacterial infections while also creating new antibiotics to replace those that are now useless. The consequences of the crisis are already visible in the increase in illness and death, with approximately 2.8 million infections and 700,000 deaths globally per year. The main cause of this crisis is the inappropriate use of antibiotics, therefore, to combat antibiotic resistance, the population must be informed about the correct use of antibiotics and thus stop the problem before it starts. So the governments of each county must invest both in public campaigns to make the population aware of the proper use of antibiotics and antibiotic resistance, as well as in studies to discover the areas of ignorance of the

### Cómo citar:

Zumbado Morales, R., Barquero Montero, A., & Hidalgo Mora, O. . Resistencia a los antibióticos: Una Revisión Bibliográfica. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 145-153. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.500>

Recibido: 05/May/2022

Aceptado: 26/May/2022

Publicado: 17/Jun/2022



population. This will allow public campaigns to target areas of ignorance and the population groups that are most unaware.

**Keywords:** antibiotic; use; resistance; awareness; bacterium.

## INTRODUCCIÓN

La resistencia antibiótica es el fenómeno que ocurre cuando los microbios ya no reaccionan ante los antibióticos diseñados para eliminarlos (1). Es una problemática conocida desde el origen de los antibióticos en el siglo veinte, sin embargo, actualmente muchos miembros de la comunidad científica la consideran una epidemia. Esto se evidencia cuando en el 2016 en la Asamblea General de las Naciones Unidas se declara la resistencia antibiótica como la mayor amenaza a nivel global (2). Se sabe de la urgencia de la creación de nuevos antibióticos, sin embargo, de no haber concientización sobre el adecuado uso de estos, el problema persistirá (3).

Por lo tanto, la resistencia antibiótica supone un reto para la salud pública, ya que se ha visto que infecciones comunes como las del tracto urinario (ITU) y el tracto respiratorio, se han vuelto más difíciles de tratar (4). En México se demostró que el agente más común de las ITU, *Escherichia coli*, se presenta en un 49% como una infección resistente (5). Esto impacta tanto en la salud de la población, como en la economía de los países, ya que estas infecciones comunes van a necesitar una mayor atención médica (6). Además, se estima que las muertes anuales por microorganismos resistentes alcanzan las 700.000 actualmente (7) y para el año 2050 lleguen a las 10 millones (8).

Así que el estudio de las principales causas por las que se genera la resistencia es vital para su abordaje. Dentro de las causas más importantes se encuentra el inadecuado uso de los antibióticos en la población (9). Múltiples campañas a lo largo del mundo se han dirigido a combatir esta problemática, buscando crear un mayor grado de concientización sobre el adecuado uso y la problemática actual (10,11). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica radica en actualizar el impacto de la resistencia antibiótica y el papel del inadecuado uso de los antibióticos como principal causante de la resistencia antibiótica, para que así la comunidad científica concientice sobre esta problemática que está afectando a toda la población.

## Materiales y Métodos

En el desarrollo de esta revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda en diversas bases de datos con el propósito de encontrar los artículos que mejor se adaptarán a esta revisión. En la base de datos PubMed se realizó una búsqueda con las palabras clave “antibiótico”, “uso”, “resistencia” y “concientización” en inglés, y se hallaron 402,883 artículos. Se realizó lo mismo en la base de datos SCIELO y se obtuvieron 2,241 artículos. Por último, se realizó una búsqueda en la plataforma Google Scholar, específicamente sobre el impacto de la resistencia antibiótica en el desarrollo de la medicina para una perspectiva más enfocada a las repercusiones en el campo médico. Se consultó también la página de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hallando 144 comunicados, y también la página del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) en busca de reportes en Costa Rica. El rango de años que fue considerado al seleccionar los artículos fue entre 2008 - 2022, un plazo de 14 años en total. El método de selección de los artículos utilizados involucró más de un factor, pero principalmente se basó en cuáles artículos se adaptan de mejor manera a la perspectiva que se le quería dar a la revisión bibliográfica. Si bien uno de los factores más importantes a considerar es el plazo que ha transcurrido desde la publicación del artículo, en algunos casos se le dio prioridad a la calidad e información brindada por el mismo. Por ejemplo, en el caso del artículo publicado en el año 2008, se tomó en cuenta esta revisión porque brinda una perspectiva sobre cómo el fenómeno de la resistencia antibiótica afecta la medicina y el ejercicio de esta, lo cual es un

punto de interés que se desea recalcar en esta revisión ya que puede motivar e impulsar la concientización en relación con este fenómeno. Un total de 31 artículos serán discutidos en esta revisión.

## **Desarrollo**

### **Historia de los antibióticos y la resistencia antibiótica**

La historia de los antibióticos inicia en 1910 con el descubrimiento del Salvarsán o Arsfenamina, el primer tratamiento efectivo para la Sífilis y la Tripanosomiasis humana africana. Desde entonces, los antibióticos han cambiado y evolucionado la medicina, además de que han aumentado la expectativa de vida por 23 años. La etapa dorada de los antibióticos comenzó en 1928 con el descubrimiento de la Penicilina, donde se impulsó la búsqueda de nuevas terapias antimicrobianas. Sin embargo, después de esto comenzó un descenso en el desarrollo de antibióticos, lo cual, junto a la evolución de la resistencia antibiótica, lleva a la crisis actual (12).

La resistencia antibiótica no es una preocupación reciente, se conoce desde los inicios del descubrimiento de los antibióticos. El descubrimiento y uso de antibióticos inició a mediados del siglo veinte cuando Alexander Fleming descubrió la penicilina. En ese momento, Fleming advirtió que no es difícil crear un microorganismo resistente a la penicilina en el laboratorio, esto mediante la exposición del microorganismo a dosis de penicilina insuficientes para matarlo y que esto podía pasar también en el cuerpo humano. La resistencia antibiótica es un aspecto natural de la evolución bacteriana, sin embargo, este proceso se ha acelerado anormalmente debido al uso inapropiado de los antibióticos. El origen de esta problemática ha sido estudiada y explicada desde diferentes perspectivas, donde se han utilizado términos como adaptación y entrenamiento para describir la habilidad de los microorganismos a adquirir características que les permitan inmunizarse contra un antibiótico diseñado especialmente para eliminarlas. Se han desarrollado diversos estudios sobre la evolución bacteriana y estos han permitido observar que la resistencia es causada por la acción de enzimas adaptativas que hidrolizan el antibiótico y dichas enzimas surgían en microorganismos que habían sido sometidos a diferentes concentraciones del medicamento, este fenómeno es lo que se denomina entrenamiento (13).

### **Impacto de la resistencia antibiótica**

La resistencia antibiótica se percibe como un problema de salud pública, ya que las cepas resistentes comprometen la efectividad de los antibióticos utilizados para tratar distintas infecciones. Las enfermedades infecciosas han sido por mucho tiempo una de las principales causas de muerte a nivel mundial por lo que la introducción de los antibióticos ha sido una herramienta de vital importancia para controlarlas. Al comprometer la efectividad de los antibióticos, se compromete directamente la capacidad de tratar las distintas enfermedades infecciosas para las cuales solían existir antibióticos efectivos. Esto afecta significativamente las estrategias de salud pública, ya que se reducen las opciones de tratamiento eficaz, se prolonga el tiempo de recuperación y se debe recurrir a medios que tienden a ser más costosos y menos accesibles (14).

El valor de los agentes antimicrobianos se basa en el hecho de que enfermedades que antes causaban la muerte a gran escala pudieron ser controladas, de manera que por generaciones ha disminuido el miedo y la posibilidad de morir a manos de una infección común. Sin embargo, este gran logro empezó a verse perjudicado cuando las bacterias, primeramente, seguidas por los hongos y los virus, comenzaron a desarrollar la capacidad de adaptarse al ataque de los antibióticos. Esto es posible debido a la capacidad de estos microorganismos para modificar su ADN mediante procesos de mutación que les permiten adquirir una resistencia a los agentes antimicrobianos (15).

Por lo tanto, la amenaza de la resistencia antibiótica es tan grave que se estima que alrededor de 700 000 personas mueren cada año debido a microorganismos resistentes (7). Para el 2019, se estimó un promedio de 4.95 millones de muertes relacionadas a bacterias resistentes y de las cuales 1.27 millones son atribuidas a

esta problemática (16). Además, para el año 2050 se estima que las muertes por microorganismos resistentes alcance los 10 millones si no se elaboran más estrategias efectivas para combatir la problemática (8).

## **Bacterias con mayor resistencia**

La resistencia a los antibióticos varía a lo largo del mundo dependiendo del tipo de infecciones. Sin embargo, sí se puede ver un predominio de ciertos microorganismos con resistencia en gran parte del mundo. La OMS mediante el Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y Uso de Antimicrobianos, GLASS por sus siglas en inglés, realiza un comunicado de las principales infecciones bacterianas y los principales antibióticos a los cuales presentan resistencia, para así ejemplificar la situación actual (3).

Por ejemplo, respecto a las infecciones del tracto urinario (ITU) por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en países miembros del GLASS, la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino varía desde un 8.4% hasta un 92.9%. Mientras que la resistencia de *K. pneumoniae* a este mismo antibiótico, varía desde un 4.1% hasta un 79.4% (3).

Respecto a las ITU, en Costa Rica para el 2018 el 68.9% de los aislamientos en orina fueron de *E. coli* (56.8) y *Klebsiella spp.* (12.1%), donde la mayoría de aislamientos fueron de origen comunitario. Por lo tanto, respecto a los perfiles de resistencia de *E. coli*, se vio que el mayor porcentaje de resistencia se observó para ampicilina, ampicilina-sulbactam, cefalotina, ácido nalidíxico, ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX). Mientras que para *Klebsiella spp.* el principal microorganismo aislado fue *K. pneumoniae*, que presentó una resistencia a ampicilina-sulbactam, cefalotina, ceftazidima, cefotaxima, gentamicina, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, nitrofurantoína y TMP/SMX principalmente (17).

Además, otra manera para ejemplificar mejor esta problemática, la OMS realizó una lista de los patógenos prioritarios para investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, ya que se están quedando sin tratamiento y atentan contra la vida. En la tabla #1 se pueden ver las categorías, los distintos microorganismos y a los antibióticos que son resistentes (18).

Una vez evidenciado el amplio espectro de bacterias que poseen resistencia, se puede esclarecer mejor la problemática que tiene la resistencia antibiótica. Dentro del espectro de antibióticos que ya no funcionan, se evidencian los principales que se suelen utilizar para tratar estos patógenos, haciendo evidente que poco a poco las infecciones se están quedando sin tratamiento eficaz.

## **Conocimiento sobre el uso de los antibióticos y la resistencia antibiótica**

La resistencia antibiótica y el uso de los antibióticos se relacionan de una manera estrecha, siendo el inadecuado uso de los antibióticos el principal impulsor de la resistencia antibiótica (19). Tanto por modelos matemáticos como por estudios estadísticos, se ha demostrado que el inadecuado uso de estos fármacos conduce a un aumento en la resistencia antibiótica (9,19).

Por esto, la evaluación del conocimiento del uso de antibióticos y sobre la resistencia antibiótica, es un pilar para combatir esta problemática. En el 2015, la Organización Mundial de la Salud evaluó mediante una encuesta el nivel de conocimiento que tenía la población en distintas regiones del mundo sobre el uso de antibióticos y la resistencia antibiótica (20). Esta encuesta ha sido adaptada en distintos países a lo largo del mundo, buscando evidenciar los conocimientos, hábitos al momento de uso, variables sociodemográficas, entre otras variables. Respecto al conocimiento de los antibióticos y su uso, un estudio llevado a cabo en Chipre, encontró que aunque existe una alta concienciación sobre el uso de los antibióticos, sigue existiendo desconocimiento en áreas específicas, ya que un tercio de los participantes piensa que los antibióticos funcionan contra los virus (21). También, un estudio realizado en Vietnam con el objetivo de explorar la concientización sobre el uso de antibióticos, la resistencia antibiótica y detectar factores asociados, obtuvo que de los 1000 participantes, solamente el 18.8% conocía que la resistencia antibiótica es un efecto negativo del uso de antibióticos (22). Además, otro estudio realizado en Chipre evidenció que el 81.9% de los encuestados tomaría un antibiótico

que le sobrara a un familiar que utilizó para los mismos síntomas. También el 40,8% dijo que volvería a pedir el mismo antibiótico que utilizó previamente para los mismos síntomas (23). Otro estudio realizado en Jordania demostró que el 44.2% y 31.9% de los participantes que consumieron antibióticos en el último año, refirieron concluir su tratamiento cuando los síntomas no mejoran en los primeros días y cuando desaparecieron los síntomas respectivamente (24).

Respecto a las variables sociodemográficas, un estudio realizado en Ghana estudió la existencia de una asociación entre el nivel de educación y el estatus profesional, con el nivel de conocimiento sobre la resistencia antibiótica, encontrando que los participantes con un nivel de educación bajo eran los que tenían mayor nivel de conocimiento, sin embargo no fue significativo (25). Por lo tanto, el desconocimiento sobre el adecuado uso de antibióticos y la resistencia antibiótica es una problemática que se ha evidenciado a lo largo del mundo y que varía dependiendo del país, región, estatus socioeconómico, grado de escolaridad, profesión y múltiples variables según cada país. En la tabla #2 se evidencian los objetivos de los estudios previos y las conclusiones que obtuvieron, con el fin de conocer mejor sobre este tópico.

Esta documentación hace posible que los países puedan hacer campañas de concientización sobre el uso de los antibióticos y la resistencia antibiótica, haciendo énfasis en los desconocimientos de sus poblaciones. Esto toma especial importancia ya que la lucha contra la resistencia antibiótica no debe ser individual, sino una lucha multinacional que concierne a todo el mundo (2,19,26). Por lo tanto, cada país debería tener documentación del conocimiento que tiene la población acerca de los antibióticos y la resistencia antibiótica.

## **Campañas de concientización antibiótica**

Para combatir la resistencia antimicrobiana, la Organización Mundial de la Salud elaboró un plan de acción mundial, donde se aborda una serie de acciones que deben tomar los países miembros. En el marco de acción, el primer objetivo contempla a las campañas de concientización, donde se insta a los países a fomentar la concientización sobre la resistencia antimicrobiana y el adecuado uso de antimicrobianos, mediante programas de comunicación pública (26).

Las campañas públicas para la concientización y el adecuado uso de antibióticos emplean múltiples materiales para difusión de información. Entre los principales medios de difusión se encuentra el material impreso, en línea, la televisión, la radio, ruedas de prensa y congresos para los profesionales en salud (10). Además con el avance e impacto de las redes sociales en la sociedad, se han creado campañas a través de estas, donde por ejemplo usan Hashtags para poder darle visibilidad y diseminación a las campañas (27).

La eficacia de estos programas ha sido cuestionada (28), sin embargo, se ha visto que la implementación de estas campañas a lo largo de los años ha mejorado la concientización sobre la resistencia antibiótica y el adecuado uso de los antibióticos (29).

## **Uso adecuado de la antibioticoterapia**

Para evitar el progreso de la resistencia antibiótica y prevenir el desarrollo de la misma, se debe empezar por implementar el uso correcto de los antibióticos y para hacer esto, se debe dar un proceso de concientización y educación.

Al recetar un antibiótico, el médico encargado siempre debe proveer instrucciones sobre cómo utilizarlo y estas deben ser cumplidas para asegurar el éxito del tratamiento y además prevenir el desarrollo de la resistencia antibiótica. Un punto importante a seguir es que se debe terminar el tratamiento aunque ya se haya notado una mejoría, por ejemplo, si el antibiótico se prescribió por 8 días pero al día 5 ya el paciente se encuentra recuperado, igualmente debe continuar utilizando el antibiótico hasta el día 8. El interrumpir el uso del antibiótico antes de tiempo evita que se puedan erradicar todos los microorganismos presentes por lo que estos se reproducen y se terminan desarrollando bacterias más resistentes (30).

Un error común es utilizar antibióticos para infecciones virales como una gripe y en este caso no aplica el uso de los mismos. Los antibióticos se utilizan en infecciones provocadas por bacterias como la infección de garganta por estreptococos, la infección urinaria, afecciones como la septicemia, entre otros. Por esta razón es importante consultar a un médico sobre si el caso específico requiere antibiótico o el tratamiento sería otro, ya que muchas veces se utilizan antibióticos en casos que no los requieren (30, 31).

Es parte de la responsabilidad de las entidades de salud pública es proveer el conocimiento necesario para asegurar el uso adecuado de los antibióticos, por esta razón organizaciones como la Organización Panamericana de la Salud desarrolló una guía sobre cómo implementar esta causa llamada Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers. En dicho manual se brindan lineamientos básicos para las autoridades de salud sobre intervenciones y prácticas efectivas para el manejo de la resistencia antibiótica. Además, se incluyen datos que pretenden concientizar sobre las consecuencias de utilizar incorrectamente los antibióticos; aumenta las reacciones adversas a las drogas, aumenta la mortalidad en hospitales, aumenta el tiempo de estadía en hospital, crea infecciones provocadas por bacterias resistentes, entre otros (30).

## CONCLUSIÓN

El inadecuado uso de los antibióticos está influenciado por el nivel de conocimiento sobre los antibióticos y la resistencia antibiótica de las poblaciones. Este desconocimiento que lleva al empleo inadecuado de los antibióticos, perpetúa la problemática mundial que es la resistencia antibiótica. Múltiples estudios han evidenciado los niveles de desconocimiento de las poblaciones, permitiendo entender que estos varían según múltiples variables. De esta manera, el empleo de campañas públicas para la concientización y educación de la población acerca de los antibióticos y la resistencia antibiótica que abordan las carencias puntuales según cada población y que se realicen de manera anual, resultan un pilar para combatir esta problemática mundial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hipólito Unanue FI. Resistencia a los antibióticos. Dia [Internet]. 2018 [citado el 25 de febrero de 2022];57(2):91-3. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>
2. Cars O, Chandy SJ, Mpundu M, Peralta AQ, Zorzet A, So AD. Resetting the agenda for antibiotic resistance through a health systems perspective. Lancet Glob Health [Internet]. 2021;9(7):e1022-7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00163-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00163-7)
3. Antimicrobial resistance [Internet]. Who.int. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistanc>
4. van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of antibiotic resistance for patients' recovery from common infections in the community: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2017;65(3):371-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix233>
5. Sierra-Díaz E, Hernández-Ríos CJ, Bravo-Cuellar A. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. Cir Cir [Internet]. 2019;87(2):176-82. Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/CIRU.18000494>
6. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control [Internet]. 2019;8(1):137. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-019-0590-7>

7. Tackling drug-resistant infections globally [Internet]. Amr-review.org. [cited 2022 Jan 26]. Available from: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
8. De A. NO PODEMOS ESPERAR: ASEGURAR EL FUTURO CONTRA LAS INFECCIONES FARMACORRESISTENTES INFORME PARA EL SECRETARIO GENERAL DE LAS NACIONES UNIDAS [Internet]. Who.int. [cited 2022 Feb 14]. Available from: [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_report\\_ES.pdf](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_ES.pdf)
9. Arepyeva MA, Kolbin AS, Sidorenko SV, Lawson R, Kurylev AA, Balykina YE, et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2017;8:148-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2016.11.010>
10. Huttner B, Saam M, Moja L, Mah K, Sprenger M, Harbarth S, et al. How to improve antibiotic awareness campaigns: findings of a WHO global survey. BMJ Glob Health [Internet]. 2019;4(3):e001239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001239>
11. Ho ML, Cowling BJ, Seto WH, Wong LC, Wong TY. Determinants of an effective antibiotic campaign: Lessons from Hong Kong. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2014;2(4):334-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2014.08.001>
12. Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. Current opinion in microbiology, 51, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
13. Celis Bustos Yamile Adriana, Rubio Vivian Vanesa, Camacho Navarro María Marcela. Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. Rev. colomb. biotecnol [Internet]. 2017 Dec [cited 2022 Feb 25]; 19( 2 ): 105-117. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-34752017000200105&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-34752017000200105&lng=en). <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v19n2.69501>.
14. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2015 [citado el 15 de marzo de 2022];33(10):692-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-resistencia-bacteriana-antibioticos-una-crisis-S0213005X14003413>
15. Prada Guillermo. IMPACTO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN EL DESARROLLO DE LA MEDICINA CONTEMPORÁNEA. rev.fac.med [Internet]. 2008 June [cited 2022 Mar 14]; 16( 1 ): 9-11. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-52562008000100002&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562008000100002&lng=en).
16. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet [Internet]. 2022;399(10325):629-55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
17. Jiménez Pearson Antonieta\*, Chaverri Murillo Jorge, Pérez Corrales Cristian, Ramírez Cardoche Manuel, Bolaños Acuña Hilda María y Grupo de trabajo de la Estrategia para la Vigilancia de Laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos en microorganismos de importancia en salud pública. Informe técnico: Estrategia para la Vigilancia de laboratorio de la resistencia a los antimicrobianos de microorganismos de importancia en salud pública [Internet]. Inciensa.sa.cr. 2020 [cited 2022 May 23]. Available from: [https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia\\_epidemiologica/informes\\_vigilancia/2020/CNRB/Informe%20Estrategia%20Vigilancia%20RAM%20Inciensa-Costa%20Rica%202018.pdf](https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2020/CNRB/Informe%20Estrategia%20Vigilancia%20RAM%20Inciensa-Costa%20Rica%202018.pdf)

18. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos [Internet]. Who.int. [cited 2022 May 23]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
19. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018;115(15):E3463–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
20. World Health Organization. Antibiotic resistance: multi-country public awareness survey. Genève, Switzerland: World Health Organization; 2015.
21. Michaelidou M, Karageorgos SA, Tsioutis C. Antibiotic use and antibiotic resistance: Public awareness survey in the republic of Cyprus. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2020;9(11):759. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9110759>
22. Van Ha T, Nguyen AMT, Nguyen HST. Public awareness about antibiotic use and resistance among residents in highland areas of Vietnam. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019;2019:9398536. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/9398536>
23. Ilktac M, Tarabishi MT, Ozbirtan P, Gulcan C, Celik G. A public awareness study about antibiotic consumption habits and antibacterial resistance in north-eastern region of Cyprus. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 2020;14(5):463–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.11936>
24. Abdel-Qader DH, Albassam A, Ismael NS, El-Shara' AA, Shehri A, Almutairi FS, et al. Awareness of antibiotic use and resistance in Jordanian community. *J Prim Care Community Health* [Internet]. 2020;11:2150132720961255. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/2150132720961255>
25. Effah CY, Amoah AN, Liu H, Agboyibor C, Miao L, Wang J, et al. A population-base survey on knowledge, attitude and awareness of the general public on antibiotic use and resistance. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2020;9(1):105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-020-00768-9>
26. Antimicrobial Resistance División. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos [Internet]. Who.int. World Health Organization; [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241509763>
27. Mackenzie DG, Ong DS, Ashiru-Oredope D. World Antibiotic Awareness Week and European Antibiotic Awareness Day, November 2018: An analysis of the impact of Twitter activity. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56(6):106209. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106209>
28. Mason T, Trochez C, Thomas R, Babar M, Hesso I, Kayyali R. Knowledge and awareness of the general public and perception of pharmacists about antibiotic resistance. *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-018-5614-3>
29. Bruyndonckx R, Coenen S, Hens N, Vandael E, Catry B, Goossens H. Antibiotic use and resistance in Belgium: the impact of two decades of multi-faceted campaigning. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2021;76(4):280–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17843286.2020.1721135>
30. Preguntas y respuestas sobre el uso de antibióticos. (2021, June 16). Cdc.gov. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/sp/should-know.html>

31. Pan American Health Organization. Florida International University. Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers. Washington, D.C.: PAHO, FIU; 2018. <https://doi.org/10.37774/9789275120408>

