

CIENCIA & SALUD
UCIMED

C I C I

CONCURSO DE INVESTIGACIÓN
CIENCIA E INNOVACIÓN

Revista Bimestral

Agosto 2022 - Setiembre 2022
Volumen 6 / Número 4
ISSN 2215 - 4949

www.revistacienciaysalud.ac.cr





Universidad de Ciencias Médicas, UCIMED

La formación en investigación en las ciencias de la salud desde las universidades es un punto crucial para graduar profesionales integrales, sin embargo, dentro de los planes académicos y los cursos como tal, se tienen ciertas falencias, por lo que, con este concurso se pretende estimular a esos estudiantes de ciencias de la vida en sus respectivas carreras para que tengan un acercamiento y una experiencia directa con un protocolo de investigación, su planteamiento, sometimiento a un comité de ética, desarrollo, ejecución, análisis y publicación.

En la búsqueda de contribuir justamente con la investigación en el país, nace en el año 2020 la idea de hacer un concurso de investigación, dirigido a los estudiantes de último año de las carreras de farmacia, nutrición, microbiología, fisioterapia, e internos universitarios de medicina de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) en San José, Costa Rica. Dado el éxito que tuvo el concurso y los resultados presentados, se escaló a un nivel nacional para que más estudiantes de ciencias de la vida, no solo de la salud, pudieran tener la oportunidad de participar de un concurso de este tipo.



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
Dra. Giuliana Elizondo Vicenzi
Licda. Jeannette Zúñiga Quesada
Dr. José Sprok Tromp
Dr. Julio Mora Campos
Dra. Karla Mora Rodríguez
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
Dra. Idalia Valerio Campos
Dra. María José Morales Calderón
Dra. Maria Luisa Ávila Agüero

ÍNDICE

- Analgesia en el paciente quemado.....7
- Revisión del tema: Características Clínicas, Diagnóstico y Tratamiento de la Toxoplasmosis Ocular. 17
- Farmacoterapia y nuevos tratamientos alternativos para el Síndrome de Ovario Poliquístico.25
- Abordaje de las convulsiones febriles en la infancia.....37
- El Espectro de Las Enfermedades Autoinmunitarias en la Infección por VIH. 47
- Revisión de hepatitis B crónica en el embarazo..... 55
- Manejo médico y quirúrgico de hiperhidrosis..... 63
- Retinopatía del Prematuro: Revisión bibliográfica actualizada..... 71
- Secuencia rápida de intubación: Revisión de literatura. 79
- Caso clínico de síndrome de cinturón de seguridad de dos puntos. 89
- Absceso hepático por streptococcus constellatus, posterior a cirugía bariátrica laparoscópica: a propósito de un caso..... 97
- Insulinoma: una visión general.....105

Analgesia en el paciente quemado.

Analgesia the burn patient.

Pedro Quirós Portuguez¹, Irina Calderón Vega²

1 Médico general, Unidad de Cuidados Intensivos, Centro Especializado de Atención de Paciente con COVID-19 (CEACO), Cartago Costa Rica.

2 Médico general Investigador independiente, San José Costa Rica.

Contacto:pedroq2622@hotmail.com

RESUMEN

Una parte fundamental en el manejo del paciente quemado es el control del dolor por medio de analgesia correcta, conocer el tipo de dolor y la fase en que se encuentra el paciente. Esto es necesario para la elección del medicamento, aquí el pilar del tratamiento suele ser un opioide, actualmente la terapia debe ser multimodal con el objetivo de limitar los requerimientos de los opioides y así evitar dos fenómenos de importante conocimiento como la tolerancia y la hiperalgesia inducida por opioides, un tratamiento multimodal limita la aparición de efectos secundarios en estos pacientes. Aparte de eso, las estrategias no farmacológicas son relevantes para un manejo a largo plazo de estos individuos. Un control adecuado influye positivamente en la cicatrización y en la calidad de vida de estos pacientes. Un mal control del dolor no solo exacerba el evento agudo, sino que aumenta las morbilidades que se desarrollan de forma secundaria como la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático.

Palabras clave: Quemaduras, opioides, hiperalgesia, alodinia.

ABSTRACT

An fundamental part in the management of the burned patient is the control of pain through correct analgesia, knowing the type of pain and the phase in which the patient is located is necessary for the choice of medication, where the mainstay of treatment is usually being an opioid, currently the therapy must be multimodal in order to limit the requirements of opioids and thus avoid two phenomena of important knowledge such as tolerance and opioid-induced hyperalgesia, a multimodal treatment limits the appearance of side effects in these patients. Apart from that, non-pharmacological strategies are relevant for long-term management of these individuals. Adequate control positively influences healing and quality of life in these patients. Poor pain control not only exacerbates the acute event, but increases morbidities that develop secondarily such as anxiety and post-traumatic stress disorder.

Keywords: burns, opioid, hyperalgesia and allodynia.

Cómo citar:

Quiros Portuguez, P. & Calderon Vega I. Analgesia en el paciente quemado. Revista Ciencia Y Salud, 6(4). Pág. 7-16. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.372>

Recibido: 21/Sep/2021

Aceptado: 23/Mar/2022

Publicado: 12/Ago/2022



INTRODUCCIÓN

Se describe que el dolor por quemaduras es de difícil manejo, esto se exagera debido a procedimientos que asocian el incremento de este, representando un dolor igual o mayor que el de la injuria inicial, por lo cual el manejo del dolor, representado como alodinia, hiperalgesia e hiperexcitabilidad cutánea, es el pilar fundamental de estas lesiones (1,2). El dolor en estos pacientes evoluciona según la fase fisiopatológica en que se encuentre y el mecanismo inductor del dolor posterior a la lesión, esto exige que su manejo inicial debe ser multimodal, individualizado según características del paciente y el contexto de la situación (2). Durante las diversas fases que se generan, la respuesta del organismo a la farmacocinética y farmacodinámica se ve alterada, razón por la cual es oportuno realizar ajustes o evitar la utilización de ciertos medicamentos, ya que sus efectos son impredecibles con esta dinámica de fondo, por ende, se torna fundamental identificar la fase lesiva debido a que la administración de medicamentos debe ser vigilada y modificada, ya que la dosificación de diversos fármacos no puede ser la misma en todo el proceso fisiopatológico, lo que requiere una evaluación médica constante (1).

Materiales y métodos

se realizó una revisión bibliográfica de publicaciones actualizadas en idioma español e inglés, sobre el manejo del dolor en el paciente con quemaduras, la literatura basada en evidencia se obtuvo de diversas plataformas, como EBSCO, Medline, Elsevier, Pubmed, Scielo y Cochrane Library, el rango de las publicaciones utilizadas va entre el 2016 y el 2021, se implementaron términos como “abordaje de quemaduras”, “manejo del dolor en quemaduras”, “esquema multimodal analgésico en quemaduras”, se descartaron todas las publicaciones anteriores al año 2016.

Clasificación de dolor en pacientes quemados

Se describen cinco fases diferentes de la quemadura, su conocimiento es importante para un adecuado tratamiento y recuperación. El reconocimiento de estas fases es fundamental, ya que cada una tiene su propio manejo tanto farmacológico como no farmacológico (2).

Dolor de fondo: es un dolor en reposo o cuando existe movimiento, constante y con intensidad leve-moderada, muy larga duración (1,2).

Accesos de dolor o dolor irruptivo: se describen como picos repentinos de dolor, sucede cuando hay un exceso de efectos analgésicos de fondo, se consideran impredecibles, suceden en reposo, procedimientos o situaciones de estrés (1,2).

Dolor crónico: se da cuando existe cicatrización del proceso y se desarrolla un dolor de tipo neuropático. Tiene un tiempo de evolución >6 meses. Generalmente el dolor procede el sitio afectado, pero es importante descartar otros como el dolor fantasma que se puede inducir tras amputación (1,2).

Mecanismo del dolor posterior a las quemaduras

Comprende los componentes involucrados en el dolor que es producido por las quemaduras con el fin de abordar al paciente adecuadamente (1). Cada individuo es un ser independiente, con experiencia y percepciones que hacen que el síntoma subjetivo del dolor varíe. Otro factor importante es que el dolor no se comporta de la misma forma en las distintas fases fisiopatológicas de las quemaduras. Existen variables que influyen como el umbral de dolor, la capacidad de afrontar que posea cada paciente y la fisiología propia de cada uno, ya que individuos distintos pueden discrepar en la interpretación de dolor y ambas son válidas (2).

Componente nociceptivo: el mecanismo inicial del dolor es el proceso severo que genera destrucción tisular porque activa la respuesta inflamatoria que se encuentra mediada por citocinas. La sensación de dolor se

debe al estimular los nociceptores locales y porque existe un aumento de la transmisión, esto se debe a un aumento de la actividad de las fibras A delta y por otro lado las de fibra C que se encargan de enviar el mensaje a las astas dorsales en la médula espinal. Estas últimas se activan por presión, temperatura o tacto, lo que la hace poseer una actividad polimodal, pero tras el estímulo lesivo todo se percibe como dolor, ya que su actividad se convierte en unimodal, clínicamente se traduce como alodinia e hiperalgesia primaria en las áreas afectadas en primer y segundo plano (1,2). El dolor agudo de la quemadura es un dolor nociceptivo inflamatorio, directamente por la quemadura y el daño tisular. Este dolor se complica por la aplicación de procedimientos estándar para el cuidado de estas mismas. Conforme avance la cicatrización, el dolor neuropático toma valor, lo que genera una sensación de ardor constante, aumentando la intensidad del dolor (2).

Con respecto a la fisiopatología del dolor en quemaduras de tercer grado, se debe ser enfático que es distinto, debido a que acá las terminaciones son destruidas por el daño local, por lo cual no transmiten ninguna señal a nivel central, siendo zonas con anestesia, posteriormente el dolor en este tipo de quemaduras se debe a la respuesta vasomotora que hay en las lesiones, la vasoconstricción seguida de vasodilatación genera el efecto isquemia/reperfusión (1).

Alteración de modulación

La injuria que produce la quemadura aumenta la excitabilidad del dolor, esto a nivel periférico y central induce sensibilización y disminuye la inhibición del dolor (1). Tanto la parte sensorial periférica como la parte descendente de las áreas corticales influyen en el control del dolor, percibir de forma consciente el dolor se regula por diversas áreas del cerebro, donde las más señaladas son las áreas corticales superiores y el tálamo. Mientras que la percepción consciente del dolor no solo se da por el estímulo lesivo que causa la quemadura, sino también por otros factores propios del paciente como su estado de ánimo, cognición, estado clínico y farmacológico (2). En el tejido tegumentario existen nociceptores que se estimulan por calor, estimulación mecánica o química. A la temperatura de 42 grados los termorreceptores detectan el estímulo como doloroso. Mientras que los mecanorreceptores responden a los cambios que generan las interacciones físicas como la vibración por la presión que induce (3). El daño térmico genera liberación de mediadores de la inflamación como serotonina, ATP, óxido nítrico, histamina y bradicininas, mediante la vía del ácido araquidónico aumenta la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Es una reacción inflamatoria con un inicio minutos posteriores al accidente y suele persistir por días. Estas sustancias presentan componente irritativo que genera más estimulación de las fibras nerviosas, lo cual transmite el dolor por mayor tiempo, esto afecta la respuesta de la primera neurona y reduce el umbral del dolor a cualquier estimulación. El sitio es muy sensible a estimulación mecánica como el tacto y movimiento, y los estímulos térmicos, cualquier estímulo tiene la capacidad de sensibilizar un sector con quemaduras, este aumento de sensibilidad desarrolla hiperalgesia primaria. Aquellas áreas que están cercanas, pero no presentan daño tisular directo son afectadas por hiperalgesia secundaria, esto lleva que ante los estímulos mecánicos se genere sensibilidad y percepción hacia el dolor, esto es lo que se denomina sensibilización periférica (3). A nivel central, estos estímulos se caracterizan por ser continuos o repetitivos, esto induce fenómenos adaptativos a nivel SNC generando que las señales dolorosas se amplifiquen, causando hiperalgesia. A esto hay que agregar a la estimulación de los receptores periféricos que conducen las señales hasta la asta posterior de la médula espinal, esto transmite el dolor, potenciándolo y generando permanencia posterior al estímulo (1). El área periférica a la quemadura se sensibiliza, generando hiperalgesia secundaria, se describe que esta se da por la médula espinal debido al aumento de la sensibilización de un receptor nociceptivo en descarga aferente continua por nociceptores

vecinos (3). Clínicamente todos esos procesos fisiopatológicos del dolor se traducen como hiperalgesia, alodinia e hiperexcitabilidad (1).

Consideraciones fisiopatológicas de la quemadura y su efecto en farmacología

En la fase hipermetabólica, sobre todo en aquellos que presentan más del 20% de superficie corporal total afectada, genera un edema generalizado incluyendo los tejidos que no están lesionados, hay pérdida continua de plasma en las primeras 48 horas. Todo esto altera la respuesta farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos, ya que se pierde proteína plasmática por la falta de la barrera cutánea y debido a la administración de líquidos para una reanimación, induce un descenso de la concentración de albúmina. A nivel farmacológico, esto incrementa el volumen de distribución de la mayoría de los medicamentos, generando respuestas impredecibles, lo que lleva a la necesidad de ajustar dosis o evitar ciertos medicamentos en ellos, como la succinilcolina (2). Existe un aumento muy rápido de cortisol esto provoca degradación de proteínas, gluconeogénesis, liberación de insulina y disminuye la tolerancia a la glucosa. Se desarrolla un estado catabólico, que suele perdurar por semanas a meses luego del evento, que puede inducir pérdida de peso en el individuo adulto y existe una alteración en el desarrollo de la farmacodinamia, ya que se encuentra alterada en pacientes con quemaduras debido a la respuesta hipermetabólica que ellos desarrollan posterior a la lesión (4). El aclaramiento de los fármacos disminuye porque existe un bajo gasto cardíaco debido a una precarga y postcarga menor, por el descenso del retorno venoso, aunque exista una reanimación intensiva. Posterior en la fase hipermetabólica, incrementa el gasto cardíaco, lo que induce un aumento en el aclaramiento de los medicamentos (5,6,7). Es fundamental determinar en qué fase lesiva se encuentre el paciente, ya que las condiciones farmacocinéticas y fisiopatológicas influyen. En síntesis, en las primeras 48 horas disminuye el volumen circulante, enlenteciendo el aclaramiento de los fármacos, posterior a esto se genera la fase hipermetabólica, esto incrementa el aclaramiento de los fármacos. A esto se le agrega la alteración que existe a la unión de proteínas, cambiando la fracción que se encuentra libre en los fármacos e induce una alteración de distribución en el volumen. Acá recae la importancia de una constante evaluación, ya que las dosis pueden variar de un paciente a otro, y las distintas fases no permiten que el abordaje sea el mismo de siempre en el mismo paciente (1,6). Es muy importante el énfasis en la titulación de los medicamentos para evitar tanto la sobredosis como la subdosis (7).

Tratamiento para el dolor en pacientes quemados:

Generalmente, el dolor de estos pacientes es de tipo basal crónico que se exacerba por procedimientos, mientras que el dolor peri procedimientos requiere un plan de abordaje personalizado de forma continua, reevaluación del dolor y el ajuste de la analgesia según el progreso del paciente. La estimulación constante por dolor genera un trauma psicológico y esto intensifica la percepción del mismo. Un adecuado control del dolor disminuye la morbimortalidad de los pacientes, ya que el mal abordaje induce al desarrollo de múltiples patologías psiquiátricas como: depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático y alteraciones del sueño. Una adecuada analgesia facilita la rehabilitación y la participación activa del paciente (3). Controlar el dolor agudo es lo más importante para prevenir su progresión a un dolor crónico. Conforme las lesiones van sanando se debe ir eliminando el uso de los opioides, dando énfasis en los fármacos para el control neuropático y los coadyuvantes (3,8).

Opioides:

Es el pilar en el abordaje de los pacientes quemados sobre todo en fases agudas, siendo el estándar de oro, eficaz para el manejo perioperatorio de dolor moderado y severo debido a su efecto analgésico potente (1,2,3). Poseen una amplia vía de administración, ya sea por vía oral, intravenosa, transdérmica, sublingual y rectal. Y posee formulaciones de acción corta y prolongada. Todo esto flexibiliza su administración (3). Se puede aumentar la dosis para alcanzar efecto terapéutico a menos de que se desarrollen efectos secundarios

que lo contraindiquen. Estos medicamentos no inducen daño renal o hepático, pero para su elección se debe considerar el perfil clínico del paciente, debido a que presenta metabolismo hepático y eso puede afectar el funcionamiento del sistema (3). Aporta cierto grado de sedación dosis dependiente (1). Este tipo de fármaco se une a los receptores mu en el SNC, se inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios, como la sustancia P, en el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal, lo que genera modificación en la actividad del sistema límbico, esto disminuye, modula y modifica la percepción de dolor, reduciendo la sensibilidad al estímulo, pero el dolor tiende a disminuir, ya que se atenúa la percepción del mismo, se alivia la angustia y la acción desagradable que percibe el paciente (1). Los efectos secundarios de estos medicamentos son estreñimiento, náuseas, vómitos, prurito y la más grave, depresión respiratoria. Esta última se acentúa si el paciente tiene comorbilidades cardiorrespiratorias de fondo como patología pulmonar, obesidad o apnea del sueño. Es muy alta la incidencia de los efectos adversos que va desde el 92-76%. Sin importar lo anterior, se debe realizar un aumento significativo de la dosis si el paciente permanece un período largo de hospitalización o aquellos que requieren procedimientos frecuentes o los que tienen antecedente de abuso de sustancias, ya que suelen presentar tolerancia (3,9). Estos pacientes deben ser evaluados constantemente ya que si aumenta hay que realizar cambio de dosificación, esto es de importancia en el período agudo y el período posoperatorio inmediato. Los pequeños cambios, pero frecuentes de opioides generan menos efectos secundarios mientras que grandes cambios de dosis, pero infrecuentes, los incrementan (3). Se debe tener claro que cada fase de la quemadura incide de forma distinta en la sensibilización a los analgésicos, aparte que puede aumentar si el paciente desarrolla tolerancia a largo plazo (2). Cuando se realizan desbridamientos enzimáticos se debe tener en cuenta que el proceso es extremadamente doloroso, por ende, se suelen aplicar protocolos de opioides a dosis elevadas (10).

El opioide gold estándar es la morfina, por su efecto analgésico elevado, debido a que es poco soluble su inicio de acción es lento aun si se usa una vía intravenosa, su duración de inicio de efecto es 5-10 minutos, esto permite que se pueda dar intermitentemente bolos o una infusión continua (1). Cuando los pacientes reciben dosis superiores de 50 miliequivalentes de morfina por día, hay que brindarle naloxona de rescate. No darlo como monoterapia (9). Cuando el paciente experimenta lesiones graves que comprometen la salud a un grado de ser inviables o presenta comorbilidades que asociadas a las lesiones no permiten un buen pronóstico, se deben brindar cuidados paliativos con la intención de brindar alivio al dolor, ansiedad e incomodidad que experimenta el paciente debido al grado de sus lesiones y a su condición médica. La estructura de la hidromorfona es similar a la de la morfina, encargada del efecto analgésico como también de los efectos adversos, estos dos fármacos presentan una equivalencia en sus efectos, se debe tener en cuenta que por el perfil farmacológico, la hidromorfona es más predecible por sus metabolitos activos (10).

Fentanilo es un opioide bastante potente, que se usa en pacientes inestables hemodinámicamente o con vía aérea controlada, su acción inicia al minuto de la administración intravenosa y su vida media es de 30-60 minutos, esto hace que sea útil en procedimientos cortos o analgesia controlada por el paciente (1).

Metadona: es un opioide sintético, sus propiedades son muy similares a la morfina, pero con una vida media más prolongada. Aparte de que su acción se ejerce en los receptores mu, es un agonista débil de los NMDA (1). Suele ser una opción viable para aquellos pacientes que sufrieron quemaduras graves y desarrollo de dolor crónico, generando una acción de analgesia prolongada, esto por su efecto doble en la vía de analgesia. Se considera una elección estratégica cuando se requiere cambiar el tratamiento opioide debido a que suele ser usado cuando el paciente desarrolla tolerancia o hiperalgesia por una exposición prolongada a opioides (1,2,3).

Tramadol: es un opioide con propiedades moderadas para manejar adecuadamente el dolor basal moderado, múltiples publicaciones han evidenciado el efecto beneficioso que posee en el manejo del dolor neuropático a futuro (1).

Tolerancia e hiperalgesia inducida por opioides.: Existen cambios a nivel del SNC por un uso prolongado, esto induce una disminución de capacidad a la respuesta analgésica, esto es la tolerancia, que ocurre generalmente en largos períodos de hospitalización. Típicamente se relaciona con su uso crónico, pero se

debe considerar que se desarrolla también en aquellos que tienen una exposición aguda a estos por diversas razones, de forma parcial la tolerancia explica por qué se debe aumentar la dosis de opioides, es curioso que, aunque se desarrolla tolerancia al efecto analgésico no se desarrolla tolerancia a los efectos secundarios como el prurito o el estreñimiento (3), generando una hiperalgesia inducida por un ciclo vicioso de aumento de la dosificación y la tolerancia a ellos mismos (2). No se debe confundir la tolerancia con la hiperalgesia inducida por opioides, la cual se define como el aumento de la intensidad del dolor con el uso de opioides. En esta última los nociceptores se sensibilizan por la exposición a este fármaco, el paciente experimenta hiperalgesia y alodinia. La presentación de este efecto es independiente al tiempo de exposición o dosis de estos fármacos. Se ha asociado este efecto en el remifentanilo, ya que posee una acción ultracorta, por ende, en pacientes quemados debería evitarse. Con este efecto se debe reducir la dosis, pero no suele ser aceptado por los pacientes (3). Este efecto de hiperalgesia se debe a que los opioides no evitan la sensibilización central, esa es la razón del `porqué el control de analgesia en pacientes quemados debe ser multimodal, la combinación con fármacos no opioides es importante por la activación NMDA/glutamato, fundamental en la aparición de hiperalgesia, siendo los fármacos idóneos la gabapentina y la ketamina (1). Semiológicamente ambas entidades se manifiestan como una exacerbación del dolor, lo que sugiere un aumento de dosis, en ocasiones se confunde con la pseudoadicción pero la causa real es un dolor mal manejado. Es importante identificar a todos aquellos que recibieron altas dosis en las fases agudas, ya que permite una correcta dosificación y un correcto abordaje analgésico (3).

Analgesia controlada por el paciente: La analgesia administrada por el paciente (PCA) representa una forma más flexible para la administración de opioides, evita retrasos en la aplicación y esto mejora la satisfacción del paciente. Al brindar la dosis adecuada, sus efectos son inmediatos, seguros y eficientes, esto reduce la ansiedad que suelen desarrollar estos pacientes, una correcta educación al paciente es vital para el funcionamiento de esta técnica. Esta forma de administración no solo depende de la dosis y frecuencia, sino de la constante reevaluación del dolor y los ajustes de dosis. Este método tiene menos riesgo de depresión respiratoria inadvertida o sobredosis, siempre se debe administrar por un profesional capacitado para este tipo de analgesia (2,3). No se recomienda de forma inicial, por el mayor riesgo de efectos secundarios y una escalada importante en el uso de opioides sin ver efectos en analgesia. Hay que administrar opioides de liberación prolongada adicionalmente y de forma simultánea al PCA, este se administra en suero. Esto para que exista un tiempo libre de descanso o sueño. Antes de iniciar PCA se debe administrar un bolo opioide con el objetivo de obtener niveles séricos terapéuticos para una correcta analgesia. Cuando se suele disminuir el uso de PCA por intervalos prolongados se suele requerir bolos repetitivos o si se necesita mayor intensidad en la analgesia (3).

Técnica de ahorro de opioides: Se brinda al paciente un enfoque multimodal que sea individualizado para un correcto manejo de las quemaduras, esto se refiere que hay que combatir el dolor desde múltiples sitios de acción. Se basa en que actúan de forma sinérgica y al usarlo combinado brindan una correcta analgesia con dosis más baja si se compara a una monoterapia. Otra ventaja de este esquema es que disminuye los efectos secundarios (3,4,9). El paciente no debe olvidar un enfoque organizado para el manejo del dolor, el objetivo de un correcto abordaje es que el paciente esté despierto, alerta, pero se encuentre cómodo. Este enfoque ayuda a reducir la dependencia que llegan a desarrollar individuos a un agente por sí solo (4). Cada medicamento debe titularse según la comodidad y el grado de dolor que presente el paciente (7). Se citan los diferentes fármacos que se utilizan en este esquema (3).

Paracetamol: se sugiere en combinación con otros fármacos, se usa para intensidad leve o moderada, ya que es un antipirético y analgésico. Produce sinergismo con uso combinado de opioides débiles o moderados, lo que da un efecto de analgesia muy parecido a un opioide potente (1). No se suele utilizar en el contexto agudo (3).

AINES: son antiinflamatorios y antipiréticos, su uso en este tipo de pacientes se limita por los efectos adversos como úlcera péptica y lesión renal, debe seleccionarse con precaución el individuo que reciba estos fármacos. Es importante señalar que reduce el uso de opioides en un 20-30%, muy útiles en dolor de

baja intensidad porque actúa en sinergismo con estos (1,3). En quemaduras leves suelen ser adecuado, se debe usar siempre en ciclos cortos (2,11).

Metamizol: efecto analgésico y antipirético, funciona a nivel central, su uso es coadyudante en pacientes quemados (1).

Ketamina: Es un agonista competitivo de los receptores NMDA en tálamo y sistema límbico. Es depresor del SNC, dosis dependiente, su efecto es anestésico lo que genera es un estado disociativo, no causa pérdida de conciencia en la mayoría de las ocasiones, pero se caracteriza por una analgesia profunda y amnesia, esto es lo que caracteriza el dicho estado disociativo, el individuo no está dormido, pero se encuentra inconsciente del medio, al usarse a dosis bajas disminuye los requerimientos de un opioide en un 30%, considerarlo cuando el paciente utilice altas dosis de ellos (1,9). Se usa en dolor neuropático y para la reducción de la hiperalgesia, entre sus efectos adversos aumenta la producción de secreciones como sialorrea y alucinaciones, estas cuando existe un grado anestésico (1). Se ha vinculado con la mejoría del dolor crónico debido a que mejora las vías inhibitorias del dolor espinal e inhibe los fenómenos de sensibilización central y de respuesta. El modo de uso de este fármaco va desde una dosis preestablecida por el médico a un como con esquema similar PCA de opioides. Cuando existe tolerancia y/o dolor neuropático, el uso de ketamina es adecuado (3,12,13).

Antidepresivos: importantes en el esquema multimodal para dolor crónico neuropático, los que más se utilizan son los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores combinados de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Los que más suelen utilizarse son la amitriptilina, nortriptilina y de los IRSN suele ser la duloxetina, milnacipran y venlafaxina. El efecto de la amitriptilina se debe a la activación las vías inhibitorias descendente en médula espinal (1). Suele conseguirse su efecto a las dos semanas, esto quiere decir que el alivio del dolor no se correlaciona con el efecto en el estado del ánimo ya que la corrección en la depresión inicia a las 6-8 semanas de haber iniciado el tratamiento (3). Aunque el tiempo en conseguir su efecto es relativamente corto muchos abandonan la terapia por los efectos adversos anticolinérgicos como boca seca y visión borrosa (1). No se deben usar en dolor agudo porque sus titulaciones se deben ajustar lento para evitar los efectos adversos. Las dosis son más bajas para la analgesia comparada con las dosis de trastornos del estado del ánimo y los niveles séricos no están correlacionados con el grado de analgesia que presente el paciente (3).

Antiepilépticos: su auge es en el dolor neuropático y prurito, en los grandes quemados existe destrucción de los nociceptores por todo el daño tisular implicado y en ocasiones esto generada daño neuropático que el paciente lo percibe como hormigueo, picazón y ardor. Los más estudiados son la gabapentina, pregabalina, la gabapentina disminuye el dolor neuropático y también reduce la utilización de opioides (1,2,3). Su mecanismo de acción periférico es que se une a los canales de calcio presinápticos y esto aumenta la liberación de neurotransmisores inhibidores que aumenta la sensibilidad al dolor. Su mecanismo de acción central inhibe la sobreactividad de los receptores NMDA, no ayuda en el tratamiento agudo (1). Son más eficientes para el dolor neuropático que los opioides, facilitando el control del dolor crónico en estos pacientes (4).

Benzodiacepinas: presenta propiedades amnésicas, ansiolíticas y sedantes (3). Se utiliza en la mayoría de casos como coadyuvante por su efecto ansiolítico (1,11,12). La ansiedad es un acontecimiento que está presente en estos individuos, por ende, es común que se asocie un ansiolítico, que aparte de su clásica propiedad disminuye el dolor de fondo y el de procedimientos (2). Una corrección de la ansiedad en estos pacientes permite una correcta analgesia ya que permiten controlar la ansiedad anticipada que sufren estos pacientes por los procedimientos y cuidados directos de las quemaduras, evitando el círculo vicioso de dolor-ansiedad que genera eso, ya que la ansiedad disminuye el umbral del dolor aumentando la sensibilidad a este (11,13). Cuando se combina con opiáceos mejora la analgesia y los requerimientos de estos, pero su combinación aumenta el riesgo de depresión respiratoria y muerte (3).

Manejo intraoperatorio: El abordaje de este tipo de pacientes dentro del quirófano es complicado, porque si se desea bloqueo neuromuscular no se debe utilizar succinilcolina en las primeras 48 horas posterior a

la lesión, porque existe un alto riesgo de hiperpotasemia sobre todo en los grandes quemados. Otro dato a tomar en cuenta es que estos pacientes suelen presentar disminución en la sensibilidad al efecto de los relajantes musculares no despolarizantes disminuyendo la eficacia esperada. Al seleccionar el anestésico se toma la decisión con base en quemaduras graves; implica la utilización de bolos más grandes o mayor velocidad de infusión de propofol intraoperatoriamente (2). Con respecto a la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes quemados, la ketamina es adecuada, porque se asocia a un estado hemodinámico estable, conserva permeabilidad de la vía respiratoria, tanto las respuestas hipóxicas e hipercápnicas, lo que genera un descenso en la resistencia de la vía respiratoria. Si se necesita manipular la vía aérea, este es el medicamento de elección. También contribuye al brindar sedación consciente cuando se hacen procedimientos en estos pacientes (2,3,14). La administración simultánea de benzodiazepinas o dexmedetomidina atenúa los efectos psicomiméticos, recordando que los efectos adversos son dependientes a la dosis (3).

Dexmedetomidina: Agonista alfa 2 adrenérgico, presenta propiedades sedantes, simpaticolíticos, ansiolíticas y analgésicas que es muy eficiente para sedación peri procedimiento en quemaduras. Es un fármaco que se puede usar de complemento y tiene mayor perfil con respecto a la taquifilaxia o el desarrollo de tolerancia. Eso sí presenta mayor riesgo de hipotensión y bradicardia. No es un analgésico muy fuerte, pero se suele dar acompañado de ketamina, mejorando la sedación, estabilidad hemodinámica y la tolerancia que brinda para enfrentar los procedimientos en los pacientes con quemaduras. Es una medida alternativa a los opioides y benzodiazepinas para sedación periprocedimiento (3).

Sulfato de magnesio: destacado por ser antagonista de los receptores NMDA. Por su acción anti-NMDA es una alternativa para el manejo del dolor en estos pacientes, sobre todo en el manejo de la hiperalgesia inducida por opioides, siendo eficaz en la terapia multimodal (3).

Anestesia regional continua: es muy útil tanto en el manejo intraoperatoria sino que también para el control del dolor posoperatorio, facilitando la recuperación, suele usarse cuando el dolor es de difícil manejo (2). Inducir anestesia quirúrgica en las fases agudas tiene ciertas contraindicaciones debido a la inestabilidad hemodinámica y la sepsis. Se puede colocar analgesia epidural o catéteres a nivel de los plexos venosos para segmentos específicos, pero el riesgo de infección sí suele limitar su uso porque un acceso vascular permanente incrementa el riesgo de colonización (1,2). La analgesia neuroaxial aunque sea una opción no se usa en pacientes quemados por el potencial riesgo de infección y coagulopatía que suelen presentar los pacientes con quemaduras graves. Cuando se presenta una quemadura limitada a un miembro se podría implementar bloqueo de nervios periféricos disminuyendo la probabilidad de infección y conservando la movilidad. Comparado con la analgesia general, la anestesia regional mejora el dolor y aumenta la satisfacción del individuo, porque evita los riesgos de someterse a una anestesia general (3).

Medidas no farmacológicas: Diversas técnicas como la hipnosis, técnicas cognitivo conductual y las distracciones. Generalmente se utiliza tanto para el manejo del dolor como para el tratamiento de la ansiedad que suelen desarrollar estos pacientes (2,3). Todo esto genera un mayor control del enfoque somatosensorial de los pacientes con el objetivo de controlar el dolor por quemadura cuando el paciente se encuentre en estado de conciencia. La educación al paciente debe brindarse cuando esté despierto, cómodo y en un estado en donde se le facilite la comprensión de la situación (4). Otra opción es la terapia cognitiva conductual, los pacientes deben entender que, aunque experimenten dolor, esa manifestación no causará daño (8). Una clave para la recuperación es el manejo integral ya que el abordaje debe ser multidisciplinario por diversas áreas como psicología, fisioterapia y especialistas en el manejo del dolor, esto enfatiza de forma positiva la recuperación de los pacientes (2,3).

Avances en el tratamiento de las quemaduras: Actualmente existe una medida novedosa para el tratamiento de los síntomas posteriores a las quemaduras, que sería la estimulación transcraneal con corriente directa de baja intensidad, se trata de una técnica de estimulación cerebral no invasiva que modula la excitabilidad neuronal de un sitio o red neuronal específica. Las alteraciones neuronales desadaptativas son las características del dolor crónico que se encuentra en los pacientes quemados. Al ocurrir cambios desadaptativos como la

sensibilización central inducen el desarrollo de dolor crónico, las causas solo se comprenden de forma parcial, debido que los mecanismos neuronales de sensibilización central dependen de muchas variantes tanto de componentes nociceptivos, cognitivos, emocionales y afectivos, cada uno se encuentra relacionado con zonas y estructuras cerebrales específicas. Se ha documentado la reducción de dolor, mejora en la función motora y las capacidades cognitivas y como tratamiento de la depresión. Actualmente, la información científica sobre esto se encuentra muy reducida en la literatura y se requieren más estudios para conocer con amplitud sus beneficios sobre dolor en estos pacientes (15).

CONCLUSIONES

Cada fase de la quemadura incide de forma distinta en la sensibilización a los analgésicos, aparte que puede aumentar si el paciente desarrolla tolerancia a largo plazo, esta es la importancia del porqué se debe administrar analgesia multimodal, cada medicamento debe titularse según la comodidad y el grado de dolor que presente el paciente. Los opioides de acción corta y la ketamina son los más indicados para los pacientes con quemaduras para atenuar el dolor manifiesto. Tanto la terapia multimodal y las medidas no farmacológicas se continúan por un plazo largo posterior al alta del paciente. Las medidas no farmacológicas como la cobertura de las quemaduras y técnicas de hipnosis, disminuyen el dolor en intensidad y alivian la ansiedad, que en muchas ocasiones es la responsable de una mayor percepción del dolor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castiñeiras AP. Tratamiento del Dolor en el Paciente Quemado. *Rev Mult Ins Cutánea Aguda*. 2020;21:23-35.
2. Griggs C, Goverman J, Bittner EA, Levi B. Sedation and Pain Management in Burn Patients. *Clinics Plastic Surgery*. 2017;44:535-40.
3. James DL, Jowza M. Principles of Burn Pain Management. *Clinics Plastic Surgery*. 2017; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cps.2017.05.005>
4. ISBI Practice Guidelines Committee. ISBI Practice Guidelines for Burn Care, Part 2. *Burns*. 2018;44:1617-706.
5. Douglas HE, Dunne JA, Rawlins JM. Management of burns. *SURGERY*. 2017;35(9):511-8.
6. Johnson C. Management of burns. *SURGERY*. 2018;36(8):435-40.
7. Legrand M, Barraud D, Constant I, Devauchelled P, Donat N, Fontaine M, et al. Guidelines Management of severe thermal burns in the acute phase in adults and children. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2020;39:253-67.
8. Taverner, T., & Prince, J. (2016). Acute Neuropathic Pain Assessment in Burn Injured Patients: A Retrospective Review. *Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*, 43(1), 51-55.
9. Kelly D, Johnson C. Management of burns. *SURGERY*. 2021;39(7):437-43.
10. Bayuo J, Bristowe K, Harding R, Agyei FB, Agbeko AE, Agbenorku P, et al. Jonathan Bayuo, RN, Katherine Bristowe, PhD, Richard Harding, PhD, Check for updates Frank Bediako Agyei, RN, Anita Eseenam Agbeko, MD, PhD, Pius Agbenorku, MD, PhD, Prince Kyei Baffour, RN, Gabriel Allotey, RN, and Paa Ekow Hoyte-Williams, MD,. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020;59(5):1089-108. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.11.006>

11. Li L, Pan Q, Xu L, Lin R. Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment. A single-blind prospective randomized controlled trial. *Medicine*. 2019;98(51). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018188>
12. Castillo A, Gallo S, Villalobos G, Caro V, Arroyo A. beneficio del uso de ketamina para procedimientos pediátricos. *Crónicas Científicas*. 2020;14(14):38-47.
13. Wall SL, Clarke DL, Allorto NL. Analgesia protocols for burns dressings: Challenges with implementation. *Burns*. 2019;45:1680-4.
14. Bowers C, Randawa A, Sloan B, Anwar U, Phipps A, Muthayya P. Enzymatic debridement in critically injured burn patients — Our experience in the intensive care setting and during burn resuscitation. *BURNS* [Internet]. 2021; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2021.07.023>
15. Thibaut A, Shiea VL, Ryanc CM, Zafonte R, Ohrtmana EA, Schneidera JC, et al. A review of burn symptoms and potential novel neural targets for non-invasive brain stimulation for treatment of burn sequelae. *Burns*. 2020;47:525-37. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.06.005>

Revisión del tema: Características Clínicas, Diagnóstico y Tratamiento de la Toxoplasmosis Ocular.

Review: Clinical Characteristics, Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis.

Daniel Leiva Rojas ¹, Braulio Zuñiga Aleman ², Graciela Aguilar Palacios ³, Jorge Suarez Gordillo⁴
Jose Andres Rojas Jara ⁵

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

Contactos: jasg489@gmail.com

RESUMEN

La toxoplasmosis ocular es una enfermedad infecciosa coriorretiniana provocada por el parásito *Toxoplasma gondii*. El ciclo de vida del *Toxoplasma gondii* tiene tres formas infecciosas; los ooquistes, los taquizoítos y los bradizoítos. La infección puede ser congénita o adquirida, siendo este último el mecanismo más frecuente de transmisión, por el consumo de agua o alimentos contaminados con ooquistes maduros o carnes contaminadas con quistes tisulares. Dentro de las causas infecciosas, la toxoplasmosis ocular es la más frecuente de uveítis posterior.

El diagnóstico es clínico por medio del examen físico oftalmológico. Se deben utilizar las pruebas serológicas como apoyo para el diagnóstico, además, se pueden utilizar estudios de imagen como lo es la ecografía ocular. La base del tratamiento es la antibioticoterapia oral con pirimetamina oral, sulfadiazina, trimetropim sulfametoxazol y corticosteroides sistémicos. Otras líneas de tratamiento son el uso antibióticos intravítreos o procedimientos quirúrgicos como la fotocoagulación láser o la vitrectomía vía pars plana. La revisión de este tema es de vital importancia para un adecuado y oportuno diagnóstico y tratamiento para la toxoplasmosis ocular, con el objetivo de evitar la discapacidad visual o ceguera permanente del paciente.

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

ABSTRACT

Ocular Toxoplasmosis is a chorioretinal infectious disease caused by the parasite *Toxoplasma gondii*. The life cycle of *Toxoplasma gondii* has 3 infectious forms; oocysts, tachyzoites, and bradyzoites. The infection can be congenital or acquired, this being the most frequent form of transmission through the consumption of water or food contaminated with tissue cysts or oocysts. Ocular Toxoplasmosis is the most common cause of posterior uveitis. The diagnosis is made through the clinic by means of the ophthalmological physical examination. Serological tests can be used as support for the diagnosis, in addition, imaging studies such as ocular ultrasound can be used. The mainstay of treatment is oral antibiotic therapy with oral pyrimethamine, sulfadiazine, trimetropim sulfamethoxazole, and systemic corticosteroids. Other lines of treatment are the use of intravitreal antibiotics or surgical procedures such as laser photocoagulation or pars plana vitrectomy. The review of this topic is of

Cómo citar:

Leiva Rojas D et al. La Toxoplasmosis ocular. Revista Ciencia Y Salud, 6(4), Pág. 17-23. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.434>

Recibido: 27/Ene/2022

Aceptado: 20/May/2022

Publicado: 12/Ago/2022



vital importance for an adequate and timely diagnosis and treatment for ocular toxoplasmosis, with the aim of avoiding visual impairment or permanent blindness of the patient..

Keywords: toxoplasmosis, uveitis, retinochoroiditis, vitreitis.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad ocasionada por el *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular; el gato es su hospedero definitivo, sin embargo, el humano y los mamíferos son hospederos intermediarios (1). Es una de las principales causas infecciosas de uveítis posterior en el mundo. La toxoplasmosis ocular es la causa más frecuente de uveítis posterior (1,2).

La toxoplasmosis ocular se manifiesta con una lesión coriorretiniana unilateral acompañada de vitreitis. Las infecciones adquiridas se presentan en mayor frecuencia que la toxoplasmosis congénita (1,3). El *Toxoplasma gondii* existe en tres formas infecciosas: los ooquistes (que contienen los esporozoítos), los taquizoítos y los bradizoítos. Los ooquistes se forman por reproducción sexual en los intestinos de los gatos (1,2).

Los ooquistes esporulados contienen dos esporoquistes y estos contienen cuatro esporozoítos. En las heces aparecen los ooquistes, los cuales maduran hasta generar los esporozoítos en períodos de 15 a 22 días. Los taquizoítos son la forma de replicación más veloz y la que causa la diseminación sistémica e infección activa (1,2). Los taquizoítos se liberan por la lisis de la célula hospedera y entran a otra célula hospedera, esto puede desencadenar necrosis tisular multifocal. Posteriormente, el parásito entra en la forma latente de bradizoítos, los cuales son caracterizados por generar la infección crónica en forma de quistes tisulares (1,2).

Los quistes tisulares pueden permanecer durante toda la vida en el hospedero y generan reacción en él (1,2). La transmisión se puede dar por la ingestión de carne cruda o poco cocida infectada con quistes tisulares, alimentos y agua contaminados con ooquistes; además en huevos y leche contaminados con taquizoítos (1,2,13).

La toxoplasmosis causa retinocoroditis aguda, provocando vitreitis, daño en la mácula o el nervio óptico (1,15). En algunos casos se puede formar una cicatriz macular o atrofia óptica generando una pérdida visual permanente (1). Para tratamiento de la toxoplasmosis ocular se utiliza pirimetamina oral, sulfadiazina y corticosteroides sistémicos (1,2). Esta revisión tiene el objetivo resumir el conocimiento las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la toxoplasmosis ocular (1,2).

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos médicos sobre el tema de toxoplasmosis ocular, sus características, diagnóstico, clínica y tratamiento. Se consultaron bases de datos como: PubMed, Google Scholar y The New England Journal of Medicine. Se revisaron artículos realizados a partir del año 2016 en adelante.

Ciclo de vida del *Toxoplasma gondii*

El *Toxoplasma gondii* es un parásito que pertenece al filo Apicomplexa y se adhiere a la membrana de la célula hospedera por medio de un complejo apical polar. Existen en 3 formas infecciosas del *T. gondii*; los ooquistes (que contienen los esporozoítos), los taquizoítos y los bradizoítos. Los ooquistes se forman por reproducción sexual en los intestinos de los gatos (1,2,13).

Los ooquistes esporulados contienen dos esporoquistes y estos contienen cuatro esporozoitos. En las heces aparecen los ooquistes, los cuales maduran hasta generar los esporozoitos en lapsos de 15 a 22 días. Los taquizoítos son la forma de replicación más veloz y la que causa la diseminación sistémica e infección activa (1,2,13). Los taquizoítos se liberan por la lisis de la célula hospedera y entran a otra célula hospedera, esto puede desencadenar necrosis tisular multifocal (1,2,13). Posteriormente, el parásito entra en la forma latente de bradizoítos, los cuales son caracterizados por generar la infección crónica en forma de quistes tisulares (1,2).

Epidemiología

El *Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular que afecta a todos los mamíferos (2). El *T. gondii* infecta a un estimado del 25% al 30% de la población humana, manteniendo una prevalencia entre el 10% al 80% según la región (9,12). Aproximadamente el 2% de los infectados desarrollan lesiones en la retina (12). En el sudeste de Asia, América del Norte y el norte de Europa, la prevalencia es del 10-30% (2). En el sur de Europa la prevalencia oscila entre el 30 y el 50%. En América Latina y en los países de África tropical, la prevalencia es más alta debido a la supervivencia de los ooquistes en el medio ambiente (2).

Entre la segunda y la cuarta década de vida, hay una gran parte de los pacientes que presenta uveítis secundaria a toxoplasmosis ocular (1,11). En los adultos mayores, la enfermedad es más grave. En el norte de África, la toxoplasmosis ocular es la segunda causa más común de uveítis

y la etiología más frecuente de uveítis posterior (1,2). La infección adquirida post-natal es más frecuente que la infección congénita, como se creía anteriormente, siendo más frecuente en niños que en adultos (2,3,7). La forma congénita se presenta en ambos ojos hasta en el 85 % de los casos (3,9). La presencia de malas condiciones higiénicas aumenta el riesgo de adquirir la enfermedad (3,9).

En recién nacidos, la incidencia de retinocoroiditis en toxoplasmosis congénita es de hasta un 80% (1,9). En los pacientes con toxoplasmosis congénita, la manifestación ocular es la más frecuente, siendo en un 95% la coriorretinitis (1).

La forma más común de transmisión es consumir alimentos como carne cruda, cerdo o pollo con quistes tisulares o tomar agua contaminada con ooquistes excretados por gatos (1,9,11). Otra forma de transmisión es la transplacentaria, por medio de la forma de taquizoíto (1,9,11).

Fisiopatología

La infección inicia en las células epiteliales intestinales, posteriormente pasa al torrente sanguíneo del hospedero y forma quistes locales (2). Se pueden encontrar taquizoítos libres en muestras de sangre humana, pero es poco probable encontrarlos directamente a nivel de tejido ocular (2). Las células dendríticas y los macrófagos transportan el *Toxoplasma gondii* a otros tejidos. La invasión de la célula hospedera activa las proteínas quinasas dependientes de calcio (2). El parásito se protege de las moléculas tóxicas del hospedero, mientras que este permanece pasivo con alteraciones menores y efectos en las vías de señalización intracelular (2).

El parásito libera inmunomoduladores en el citoplasma de la célula hospedera generando la producción IFN- γ e IL-12 y suprime la respuesta inmune (2). Luego, se presenta equilibrio en la respuesta inmune que permite la regulación inmunológica del parásito e impide efectos inmunopatológicos (2). Las células Th17 secretan IL-17 por medio de IL-23 de las células dendríticas, generando efectos proinflamatorios y protectores (2). En la toxoplasmosis ocular activa, la sobreexpresión de IL-17A se da por células retinianas (2). La IL-17 es

neuroprotectora, ya que mantiene la homeostasis, es la encargada de inhibir el calcio intracelular y con esto se previene la apoptosis celular en la uveítis activa (2).

Características clínicas

La toxoplasmosis ocular es una enfermedad benigna, autolimitada y de bajo riesgo en inmunocompetentes (1,4). El diagnóstico de toxoplasmosis ocular se realiza con la historia clínica y examen físico oftalmológico, no amerita confirmación de laboratorio (1,3,4,12). La seropositividad de la toxoplasmosis demuestra exposición sistémica previa, sin embargo, no es suficiente para realizar el diagnóstico de toxoplasmosis ocular (1,7). En la mayoría de los casos, las personas no cursan con síntomas, sin embargo, en inmunosupresos o pacientes con enfermedades congénitas, existe riesgo de desarrollar una enfermedad grave (1). En embarazadas existen riesgos de complicaciones graves, como la muerte fetal o malformaciones congénitas (1,2).

La dificultad visual es secundaria a daño macular y lesiones localizadas en la periferia de la retina, además de una inflamación vítrea severa (1). La afectación del nervio óptico es infrecuente, pero se asocia a defectos del campo visual y pérdida de la visión del color (1). La inflamación vítrea sintomática manifestada como visión borrosa es un dato de infección activa. Los escotomas se relacionan con cicatrices retinocoroideas en la etapa inactiva (1).

La toxoplasmosis ocular se puede presentar como uveítis posterior con lesión coriorretiniana unilateral y vitreitis, lo cual tiene un riesgo de daño ocular grave y ceguera (2,7). La toxoplasmosis ocular es la causa más frecuente de uveítis posterior en el mundo y una causa importante de discapacidad visual y ceguera (15). El signo ocular clásico es la retinitis o retinocoroiditis necrosante focal color blanco esponjoso, adyacente a una cicatriz coriorretiniana de una pigmentación variable (1,7). La lesión activa puede quedar oculta por una vitreitis grave provocando el signo de "faro en la niebla" (1,8).

Aunque se ha asociado a uveítis posterior, se puede presentar como uveítis anterior debido a una reacción mínima o una inflamación intensa provocando lesión en el segmento posterior (1). La uveítis anterior se puede manifestar como una inflamación granulomatosa o no granulomatosa (2).

En los casos de toxoplasmosis congénita, se pueden desarrollar cataratas asociadas con retinocoroiditis y puede desencadenar una iridociclitis severa (1). Dentro de otros hallazgos se pueden mencionar las lesiones satélite, cicatrices retinocoroideas, vasculitis, síndrome de hipertensión ocular inflamatoria (1). Dentro de los hallazgos atípicos se presentan la retinocoroiditis multifocal, afectación del disco óptico, coroiditis sin retinitis, vasculitis hemorrágica, desprendimiento de retina seroso y neovascularización retiniana (1).

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) es útil para el diagnóstico de la toxoplasmosis ocular, ya que se pueden identificar las características morfológicas de los cambios vitreoretinianos (1).

Diagnóstico

El diagnóstico de la toxoplasmosis ocular se realiza por medio de la clínica, sin embargo, se apoya en pruebas serológicas con niveles séricos de IgM e IgG anti-toxoplasma elevados (1,4). En la toxoplasmosis ocular reciente, entre 3 meses a 1 año, los anticuerpos IgM y los IgG son positivos (5). En la mayoría de los pacientes, después del año la IgM se negativiza, sin embargo, en la recurrencia de la enfermedad, esta no se positiviza, en algunas personas los títulos positivos por IgM se mantienen positivos durante toda su vida (5). Las pruebas serológicas se pueden repetir en 15 a 21 días, en este tiempo empieza a ser detectable la IgG (1,12). La presencia de anticuerpos IgG no confirma el diagnóstico, ya que en la población general pueden ser positivos toda la vida (5). Durante la primera infección, también se eleva la IgA en los primeros 7-14 días después de la infección (12).

También se utilizan títulos de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* en fluidos oculares o PCR en muestras vítreas o acuosas (1,4). Es posible medir los niveles de anticuerpos IgG e IgM mediante enzimas (ELISA) o kits comerciales de anticuerpos inmunofluorescentes (1,5,12). La prueba serológica de colorante de Sabin-Feldman es un gold standar, utiliza taquizoítos vivos del *Toxoplasma gondii* para detectar los anticuerpos IgG (1,5). Es una prueba de alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, tiene un riesgo de infecciones adquiridas en el laboratorio (1).

El gold standard para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular es la clínica, por medio de un fondo de ojo realizado por un oftalmólogo (1,2,3,12). El ultrasonido ocular se utiliza cuando existe opacificación de medios, relacionada con miosis pupilar, catarata, membrana lenticular, hemorragia vítrea e inflamación, lo cual no permite valorar adecuadamente el segmento posterior (8). Es posible encontrar afectación del vítreo por exudado localizado o difuso de células inflamatorias, pigmento o hemorragia (8). La vitreitis extensa puede verse como un “faro en la niebla” en la lesión retiniana activa (1,8). El daño del vítreo grave y prolongado puede provocar contracción del vítreo, desprendimiento de vítreo posterior o incluso desprendimiento de retina (8). La vitreitis local se encuentra como depósitos vítreos adyacentes al foco de retinocoroiditis puede verse desde el inicio de los síntomas (8).

La uveítis posterior por toxoplasmosis ocular se relaciona con el engrosamiento de la membrana hialoidea, adherencias en los focos exudativos y cambios en el vítreo, generando contracción contra la dirección de la retina, lo cual puede provocar un desprendimiento total (8). El desprendimiento de vítreo posterior total es un hallazgo muy frecuente (8). También en ciertos pacientes se puede ver vitreoesquisis y el engrosamiento coriorretiniano en el sitio del foco exudativo (8).

Tratamiento

En pacientes con coriorretinitis por toxoplasma, la infección es autolimitada y se resuelve de forma espontánea en lapsos que van desde 4 a 8 semanas (1). Es importante valorar el riesgo/beneficio de utilizar los medicamentos antiparasitarios, ya que estos tienen una alta toxicidad (1). Se recomienda utilizar el tratamiento en lesiones de las arcadas vasculares, adyacentes al disco óptico o mayores de 2 diámetros del disco óptico, con el fin de disminuir el riesgo de pérdida de la visión (1). En pacientes inmunocomprometidos, la retinocoroiditis por toxoplasma *gondii* debe recibir tratamiento inmediato, de igual forma las presentaciones atípicas (1,10).

La combinación de pirimetamina y sulfadiazina tiene un efecto sinérgico en la síntesis de ácido nucleico del *Toxoplasma gondii* (1,6). La “terapia de triple fármaco” consiste en agregar corticosteroides a la combinación de pirimetamina y sulfadiazina (1,6). La pirimetamina inhibe el ácido dihidrofólico reductasa y la sulfadiazina es un antagonista competitivo del ácido paminobenzoico (1,6,10).

Es posible utilizar el trimetoprim-sulfametoxazol como tratamiento para la toxoplasmosis ocular para la resolución de la retinocoroiditis activa, logrando una mejor visión (1,6,14). El Trimetoprim-sulfametoxazol es un inhibidor del metabolismo del ácido fólico y tiene riesgo de supresión medular, por lo que, en caso de pancitopenia, se debe suspender el tratamiento (1,15).

El sulfametoxazol puede ocasionar hipersensibilidad a las sulfonamidas, la cual se manifiesta por fiebre, erupción maculopapular generalizada y toxicidad de órganos internos, inclusive existe riesgo de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson (1). El trimetoprim-sulfametoxazol también se utiliza como profiláctico en la prevención de la toxoplasmosis ocular recurrente (1,15).

La clindamicina es una lincosamida que penetra las paredes de los quistes tisulares, por lo que se agrega a la terapia triple clásica, formando la “terapia cuádruple” (1,10). Se puede utilizar la inyección intravítrea de clindamicina con dexametasona para el tratamiento local, lo cual reduce los efectos adversos sistémicos (1).

Los corticosteroides disminuyen la inflamación, lo cual reduce el daño coriorretiniano (1). Se deben utilizar en inflamación severa del vítreo, en disminución de la agudeza visual, cuando se presente en proximidad a la fovea o al disco óptico y lesión activa extensa (1, 14). Como corticosteroide oral se utiliza la prednisona de 0,5 a 1,0 mg/kg/día (1).

En la infección por *Toxoplasma gondii* durante o inmediatamente antes del embarazo, hay un riesgo de transmisión transplacentaria, el cual se incrementa con la edad gestacional (1). Hasta las 18 semanas de embarazo o dentro de los 6 meses anteriores a la concepción, se puede utilizar un macrólido como la espiramicina, la cual no atraviesa fácilmente la placenta y no tiene evidencia de teratogenicidad (1). Además, se puede utilizar de forma local la clindamicina y dexametasona intravítreas (1,10). Si la toxoplasmosis materna se presenta a las 18 semanas o más después de la concepción, se utiliza el tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico (1).

Entre las opciones de tratamiento quirúrgico se encuentra la fotocoagulación láser, la cual se utiliza para destruir quistes y taquizoitos intravítreos (5). La fotocoagulación láser se puede utilizar en toxoplasmosis ocular recurrente en pacientes embarazadas, intolerancia a medicamentos o en pacientes que presenten membranas neo vasculares en la retina (5). Entre las posibles complicaciones de la fotocoagulación láser se puede mencionar el riesgo de desarrollar hemorragia vítrea, el desarrollo de membrana epirretiniana y membrana neo vascular coroidea (5). Otro procedimiento que se puede utilizar es la vitrectomía vía pars plana, en donde se realiza la extracción de opacidades vítreas, remoción de proteínas y células inflamatorias para disminuir el riesgo de tracción vitreoretiniana o desprendimiento de retina (5).

La antibioticoterapia en toxoplasmosis ocular activa reduce el daño en la retina, debido a que disminuye la multiplicación y proliferación del *Toxoplasma gondii* (14). Añadir los corticoesteroides con antibióticos disminuye la inflamación en el vítreo (14). El objetivo con el tratamiento es evitar cualquier discapacidad visual o ceguera permanente (14).

CONCLUSIÓN

La toxoplasmosis ocular es la causa más frecuente de uveítis posterior infecciosa y se diagnostica por medio de la clínica. Se puede realizar la confirmación de toxoplasmosis ocular por medio de muestras intraoculares mediante la detección de anticuerpos. El tratamiento clásico es el más eficaz y se basa en el triple fármaco con pirimetamina, sulfadiazina y corticosteroides. Además, se utilizan terapias alternativas con trimetoprim-sulfametoxazol, inyección intravítrea de clindamicina con dexametasona o azitromicina con pirimetamina. El trimetoprim-sulfametoxazol se asocia a resolución más rápida de la coriorretinitis y una mejor agudeza visual. El adecuado tratamiento permite mejorar la capacidad para prevenir o limitar significativamente la pérdida de visión por toxoplasmosis ocular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CG, O. C. (2017). *Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis*. Karger Publishers.
2. Kalogeropoulos, D. (2021). Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. Obtenido de *Int Ophthalmol*: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10792-021-01994-9#Fig1>
3. Valladare, B. T. (2020). Toxoplasmosis ocular: aspectos clínico-epidemiológicos en edad pediátrica. Obtenido de *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942020000400013

4. Páez, S. M. (2017). Comportamiento clínico serológico de la toxoplasmosis. Obtenido de Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2017/acm172f.pdf>
5. Lince, L. A. (2018). Toxoplasmosis ocular en Colombia: 10 años de aportes investigativos. *Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología*, 16-28.
6. Gavito, D. E. (2017). Toxoplasmosis ocular, algunos hallazgos clínicos. *Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 4-13.
7. Greigert, V. (2020). Pathophysiology of ocular toxoplasmosis: Facts and open questions. Obtenido de *Plos Neglected tropical diseases* : <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0008905>
8. Morais, F. B. (2019). Ultrasonographic characteristics of active ocular toxoplasmosis. Obtenido de *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* : <https://www.scielo.br/j/abo/a/VFpBZJYtj4CqQZ5S6XXbYsj/?lang=en>
9. Arruda, S. (2021). Clinical manifestations and visual outcomes associated with ocular toxoplasmosis in a Brazilian population. Retrieved from *Scientific Reports*: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-82830-z>
10. Jasper, S. (2017). Corticosteroids as adjuvant therapy for ocular toxoplasmosis. Obtenido de *Cochrane Database Syst Rev*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369355/>
11. Cardozo, O. (2019). Toxoplasmosis ocular: frecuencia y características clínicas en un consultorio de oftalmología pediátrica. Obtenido de *Pediatría, Órgano Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría*: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v45n3/1683-9803-ped-45-03-223.pdf>
12. Greigert, V. (2019). When biology supports clinical diagnosis: review of. *Br J Ophthalmol*, doi:10.1136/bjophthalmol-2019-313884
13. Lijeski, O. (2021). Postnatal ocular toxoplasmosis in immunocompetent patients. *The Journal of Infection in Developing Countries*, doi:10.3855/jidc.14824.
14. Valladares, B. T. (2021). Toxoplasmosis ocular activa: consideraciones actuales sobre el tratamiento. Obtenido de *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942021000500026
15. Gomez-Marin, J. E. (2020). Ocular disease due to *Toxoplasma gondii*. GEPAMOL Group, Centro de Investigaciones Biomédicas, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815041-2.00005-0> 229-290.

Farmacoterapia y nuevos tratamientos alternativos para el Síndrome de Ovario Poliquístico.

Pharmacotherapy and novel alternative treatments for Polycystic Ovary Syndrome.

Bruno Serrano Arias¹, Adriana Araya Zúñiga², Analaura Ramírez Camacho³, Michelle Mou Keng⁴

1 Farmacéutico Hospitalario, Hospital Clínica Bíblica San José, San José, Costa Rica.

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

Contacto:brunoserranoarias@hotmail.com

RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) representa la enfermedad endocrinológica más frecuente en pacientes femeninas en edad reproductiva y es la principal razón de infertilidad por anovulación crónica. Al ser una patología de origen multifactorial, su abordaje no se encuentra bien definido, por lo que esta revisión tiene como fin explicar los tratamientos disponibles a nivel mundial. La primera línea de tratamiento históricamente utilizada es la modificación del estilo de vida. Los anticonceptivos orales combinados (ACOS) son la primera elección como tratamiento farmacológico y son utilizados para manejo a largo plazo de la patología. Los sensibilizadores de insulina son una elección conveniente para el tratamiento de la resistencia a la insulina y constituyen una opción idónea para agregar secundariamente a cualquier tratamiento de primera línea. Creciente evidencia científica provee a los prescriptores con nuevas herramientas alternativas como suplementos, nuevos fármacos, probióticos e intervenciones quirúrgicas para abordar multifactorialmente esta afección. Finalmente, se concluye que las terapias discutidas pueden ser utilizadas solas o en conjunto, y se resalta la importancia de individualizar el abordaje de cada paciente con las alternativas disponibles más adecuadas.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, terapia antiandrogénica, medicina complementaria, resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a frequent endocrinological disorder in reproductive age women and is a major cause of infertility because of chronic anovulation. Because of its multifactorial origin, its approach and management are not well defined, and so, this review aims to present evidence of new treatments available worldwide. The first line of treatment that has been historically used is lifestyle modification. Oral contraceptive pills (ACOS) are the preferred pharmacological therapy and are used for long-term treatment of the pathology. Insulin sensitizers are a useful alternative in the management of insulin resistance, and they are an ideal option to add secondarily to any first-line treatment. Increasing scientific evidence provides prescribers with new alternative tools such as supplements, new drugs, probiotics, and surgical interventions to address this condition in a multifactorial

Cómo citar:

Serrano Arias B. et al
Farmacoterapia y nuevos
tratamientos alternativos
para el Síndrome de
Ovario Poliquístico.
Revista Ciencia Y Salud,
6(4). Pág. 25-35. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.436>

Recibido: 03/Feb/2022

Aceptado: 13/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



manner. Finally, it is concluded that the strategies discussed can be used alone or together, and the importance of individualizing each patient's approach with the most appropriate available alternatives is highlighted.

Keywords: polycystic ovary syndrome, anti-androgenic therapy, alternative medicine, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) se presenta como patología heterogénea y compleja que se caracteriza por anovulación crónica con hiperandrogenemia, resistencia a la insulina, e infertilidad (1). Su etiología aún es poco comprendida, sin embargo, se cree que su origen es multifactorial, e influenciado por componentes tanto genéticos como ambientales (2, 3).

El SOP afecta mundialmente a un 5-20% de la población del sexo femenino en edad reproductiva, siendo la afección endocrinológica más común en este grupo poblacional (1,4). Esto sumado al incremento global en su incidencia hace que preparar al personal de salud sobre el tema tenga importancia (5,6).

Obtener un diagnóstico puede ser un proceso engorroso tanto para los médicos tratantes como para las pacientes, debido a que pueden encontrarse desde casos asintomáticos, hasta casos con las manifestaciones típicas con hiperandrogenismo, hirsutismo, acné, oligomenorrea y amenorrea (3,7). Un diagnóstico oportuno, un correcto asesoramiento y un adecuado inicio de tratamiento son vitales para evitar o minimizar condiciones agudas y crónicas asociadas a este síndrome (2,8).

Materiales y métodos

La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo con el fin de actualizar a la comunidad médica y áreas afines con información sobre tratamientos del Síndrome de Ovario Poliquístico. Esta publicación fue elaborada con documentación del Sistema de Bibliotecas, información de la Universidad de Costa Rica (Sciencedirect, Clinical Key, PubMed, Cochrane, entre otros). La recolección de referencias para definir las nuevas actualizaciones se limitó a publicaciones en el período comprendido entre el 2017 y el 2022. Se utilizaron fuentes bibliográficas de períodos previos al 2017 para definir conceptos generales que no han cambiado en el tiempo de las secciones del artículo. En total, se obtuvieron 80 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión utilizando palabras clave (o sus equivalentes en inglés) como: síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina, nuevas terapias metabólicas, terapias antiandrogénicas, entre otras. Finalmente se utilizaron 50 artículos, excluyendo los anteriores al 2017 que no tocaran temas de actualización en las terapias, escritos que redundaban los que ya se habían obtenido, "pre-prints" y otros artículos que no cumplieran con el contenido buscado.

Colecistitis aguda calculosa

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Debido a la naturaleza heterogénea del SOP, se han desarrollado diversas teorías en cuanto a su fisiopatología. La agregación familiar sugiere que existe un factor genético hereditario que involucra la presencia de algunas variantes genéticas y mutaciones en diversos genes. La interacción entre estos factores genéticos, combinada con la presencia de factores ambientales como la dieta y el estilo de vida, aumenta las probabilidades de desarrollar este síndrome (9).

Los estudios coinciden en que la patogénesis del SOP se basa en la hipersecreción de andrógenos por parte de las células tecales, las cuales sobre expresan diversas enzimas como la CYP11A, CYP17 y 17bHSD2, encargadas de la síntesis de andrógenos. Existen tres factores prevalentes que explican este hiperandrogenismo: disfunción

ovárica primaria; resistencia a la insulina e hipertrofia de células tecales inducida por la hiperinsulinemia; y aumento de la secreción de hormona luteinizante (LH) por disfunción del eje hipotálamo-hipófisis (10).

La disfunción ovárica se da por una alteración en la producción androgénica que ocurre a nivel ovárico y suprarrenal. La actividad del citocromo P450c17 está aumentada, por lo que incrementa la producción de andrógenos. Lo anterior conlleva a una alteración de la ovulación y por ende de los ciclos menstruales. Histológicamente, se observa un mayor reclutamiento folicular y el proceso de selección disminuye. Este aumento en el pool de folículos también conduce a la sobreproducción de andrógenos (11).

La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia es de alta prevalencia en las pacientes con SOP, principalmente cuando se asocian a obesidad y a síndrome metabólico (12). Esta condición es causada por la alteración a nivel post-receptor de los tejidos periféricos, los cuales son incapaces de utilizar la glucosa, produciendo un estado de hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatoria. Como consecuencia, aumenta la producción androgénica del ovario y de las glándulas suprarrenales, se incrementa la secreción de LH en las células de la teca y hay disminución en los niveles de globulina transportadora de hormonas esteroideas (SHBG) y de proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1-BP), lo que eleva los niveles circulantes de andrógenos e IGF1 (11).

La alteración neuroendocrina también juega un papel importante en esta patología. La LH se considera el factor principal de hiperandrogenismo en el SOP. El incremento en la frecuencia de liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) favorece la producción de LH y disminuye la liberación de FSH, lo cual promueve la producción de andrógenos e interfiere en el desarrollo folicular. El estado hiperandrogénico impide la retroalimentación negativa que, en condiciones normales, brindaría la progesterona sobre los pulsos de GnRH (13).

DIAGNÓSTICO

Hay controversia sobre cuáles criterios utilizar para realizar el diagnóstico. Sin embargo, globalmente se acepta utilizar los criterios de Rotterdam, los cuales estipulan que se debe de cumplir, como mínimo, dos de los criterios listados a continuación: morfología de ovarios poliquísticos, oligo-anovulación e hiperandrogenismo (14). Para valorar la morfología ovárica, se utiliza la ecografía intravaginal realizada en fase folicular mediante la cual se hace un conteo de folículos antrales y mediciones del volumen ovárico. Se habla de morfología de ovarios poliquísticos cuando se pueden observar 12 o más folículos; o cuando se documenta un volumen ovárico de 10 ml o superior a esto (14). La oligo-anovulación puede presentarse como oligomenorrea o amenorrea. Se habla de oligomenorrea cuando las pacientes reportan 8 o menos períodos menstruales al año o cuando estos tienen una duración de más de 35 días. Por otro lado, cuando las pacientes niegan sangrado durante más de 90 días, y se ha descartado embarazo, se habla de amenorrea (15). De manera más inusual, se puede presentar esta patología como polimenorrea, en este caso las pacientes reportan ciclos menstruales cortos de hasta 21 días o menos; o ciclos menstruales de duración normal en quienes se documente progesterona sérica menor a 4 ng/ml mientras la paciente se encuentre en fase lútea (14). Finalmente, el hiperandrogenismo se puede caracterizar por medio de tres signos principales: hirsutismo, acné y alopecia. La escala de Ferriman-Gallway modificada representa una herramienta útil para evaluar el hirsutismo puesto que toma en cuenta parámetros epidemiológicos para diferentes grupos poblacionales. Bioquímicamente, para determinar la presencia de hiperandrogenismo, se utiliza la concentración de testosterona total y de globulina transportadora de hormonas sexuales para calcular la concentración de testosterona libre. Asimismo, se puede realizar la medición de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), el cual corresponde a otra molécula androgénica. (16).

TRATAMIENTOS

MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA

El control de peso y la modificación del estilo de vida constituyen la primera línea de tratamiento no farmacológico del SOP. La pérdida de 5 a 10% del peso corporal en pacientes obesas demostró conseguir beneficios metabólicos, reproductivos y psicológicos, obteniendo mejoras en los niveles androgénicos, obesidad central, resistencia a la insulina, calidad de vida, tolerancia a la glucosa y riesgo cardiovascular. Asimismo, incluso las metas pequeñas y a corto plazo demostraron conseguir beneficios en pacientes con IMC elevado (17).

En cuanto al manejo nutricional, no se ha establecido una dieta específica para las mujeres con SOP, sin embargo, la recomendación general para las pacientes obesas con este síndrome es implementar una dieta con balance energético negativo para lograr alcanzar un déficit calórico. Se han realizado numerosos estudios nutricionales con dietas específicas como la dieta hipocalórica con modificación de grasas, la dieta cetogénica, la dieta mediterránea y la dieta de bajo índice glicémico. En general, la composición de macronutrientes específica o la dieta escogida son de poca relevancia, siempre y cuando se alcance la pérdida de peso adecuada (18). Dentro de los cambios nutricionales más recomendados en estas pacientes se encuentran la restricción calórica de 500 - 1000 kcal por día y el consumo de carbohidratos no mayor a 200 g o 30% de la energía total diaria (19).

Los programas de estilo de vida saludable deben incluir una dieta con un consumo calórico entre 1200-1500 kcal/día, y ejercicio de intensidad moderada, por períodos cortos de tiempo de al menos 30 minutos por día, cinco veces a la semana (20). El hábito de realizar actividad física constante mejora la función reproductiva, regula los ciclos menstruales, favorece la pérdida de peso y disminuye la resistencia a la insulina, en pacientes con normopeso y sobrepeso (20, 21).

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

Los anticonceptivos orales combinados (ACOS) representan la primera línea de tratamiento puesto que han demostrado mejorar tanto las irregularidades del ciclo menstrual como el hiperandrogenismo. Al suprimir la secreción de hormona luteinizante, estos fármacos disminuyen la producción de hormonas androgénicas a nivel de los ovarios. Además, promueven la biosíntesis hepática de globulinas transportadoras de hormonas sexuales, disminuyendo así los niveles séricos de andrógenos (22). El inconveniente que se presenta con los ACOS es que se sabe que afectan el metabolismo de carbohidratos: pueden agravar la insulino-resistencia y presidir una mayor producción hepática de triglicéridos (23).

ANTIANDROGÉNICOS

En pacientes con SOP de características androgénicas que no resuelven con cambios en el estilo de vida o con ACOS, se puede intentar abordar la patología con medicamentos antiandrogénicos, tales como espironolactona y finasteride. Estos medicamentos actúan a nivel de las glándulas sebáceas y los folículos pilosos, donde antagonizan la activación del receptor androgénico (24).

La espironolactona, además de sus propiedades diuréticas, es antagonista del receptor de mineralocorticoides por lo cual ha sido utilizada como tratamiento contra el hirsutismo y el acné (25,26). Nuevos estudios demuestran que, además de actuar contra el hirsutismo, también podría tener un efecto metabólico disminuyendo la resistencia a la insulina y mejorando la dislipidemia (27,28). El finasteride es un inhibidor de 5-alfa-reductasa, impide la transformación de testosterona en 5-alfa-dihidrotestosterona, disminuyendo así el acné y el hirsutismo (29). Cabe resaltar que en pacientes sexualmente activas siempre deben indicarse

junto con anticoncepción; esto porque los fármacos antiandrogénicos pueden provocar fenómenos de feminización en fetos masculinos (11).

SENSIBILIZADORES DE INSULINA

METFORMINA

Históricamente este medicamento ha sido la primera línea para tratar diabetes mellitus tipo 2 gracias a su capacidad de reducir la producción endógena de glucosa y lipogénesis (30). Gracias a evidencia reciente, la metformina es recomendada para el tratamiento de SOP principalmente por contrarrestar la resistencia a la insulina y sensibilizar el tejido hepático y muscular a esta (31). Al evaluar la acción de la metformina en estudios sistemáticos y metaanálisis, se ha encontrado que es superior al placebo en términos de reducción de índice de masa corporal, reducción de tejido adiposo subcutáneo y sobre todo, en aumento de la habilidad de la insulina de mediar sus efectos metabólicos y disminución de la hiperinsulinemia, dando como resultado un efecto antiandrogénico a nivel hormonal (7, 32).

THIAZOLIDINEDIONAS

Este grupo de medicamentos está ligado a receptores de factores nucleares de transcripción expresados en tejido pancreático, endotelio vascular y macrófagos. Al alterar las acciones post receptoras de la insulina, estos hacen que el hígado, la grasa y el músculo se vuelven más sensibles a las acciones de la insulina demostrando ser equivalentes a la metformina en este rubro (10,30,33). Cabe resaltar que la FDA (Food and Drug Administration) ha tenido que retirar moléculas del mercado de varios países como la tioglitazona en el 2000 por su hepatotoxicidad o aumento del riesgo cardiovascular y que nuevas moléculas como la rosiglitazona o pioglitazona han demostrado, en revisiones sistemáticas, incrementar el índice de masa corporal (IMC) debido a retención de líquidos en comparación a metformina y placebo. Ambos medicamentos aumentaron la frecuencia de la menstruación y ovulación, mientras que solo la pioglitazona ha demostrado beneficios ante el hiperandrogenismo en pacientes con SOP comparado a placebo (30,31).

INHIBIDORES DE DPP-4

Estos agentes farmacológicos inhiben la enzima dipeptidil peptidasa-4, que se encuentra involucrada en la degradación de hormonas incretinas como GLP-1, por lo que prolonga su efecto fisiológico que es crucial en el control de glicemias postprandiales (30). En varios de los estudios encontrados, al combinar la saxagliptina con metformina y cambios en el estilo de vida, se evidenció un aumento en la sensibilidad a la insulina y una reducción en el hiperandrogenismo e indicadores de obesidad como IMC, grasa visceral y circunferencia abdominal (30, 32).

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Tomando en cuenta los efectos pleiotrópicos de la vitamina D, se han hecho estudios que correlacionan la deficiencia de la vitamina D con resistencia a la insulina, inflamación, dislipidemia, hirsutismo, hiperandrogenismo, obesidad y disminución en la fertilidad. La deficiencia de vitamina D ocurre cuando los niveles se encuentran por debajo de 20 ng/mL, y la insuficiencia de vitamina D ocurre cuando los niveles se encuentran entre 21 - 29 ng/mL (34, 35, 36).

Se ha postulado que la vitamina D es moduladora de la homeostasis glucosa-insulina a través del receptor VDR presente en las células beta del páncreas y en células del músculo liso. In vitro se ha visto que a través de este receptor, la vitamina D activa la transcripción del gen del receptor de insulina, el receptor peroxisoma-

proliferador activado δ , estimula la expresión del receptor de insulina y potencia el transporte de glucosa mediado por insulina, mejorando así la resistencia a la insulina (34,35,36).

La vitamina D también está implicada en la fertilidad y en el adecuado desarrollo de los embarazos. Se ha visto que la suplementación con vitamina D3 al inicio de la fase lútea se correlaciona con mayor éxito en la implantación de los productos de la concepción. Niveles deficientes de vitamina D han sido asociados a mayor riesgo de aborto y pérdidas gestacionales recurrentes, además se encontró una relación directamente proporcional entre sus niveles séricos y la ovulación (34,36). Varios autores recomiendan su suplementación con dosis de 200 a 4000 UI/día, o de 20000 a 50000 UI/semana, principalmente en pacientes obesas o con sobrepeso (18,34,35,36).

AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una hormona incretina, la cual se produce en las células L a nivel del intestino delgado y actúa como estimulador de liberación de insulina dependiente de glucosa, principalmente en respuesta a la ingesta de alimentos (también conocido como el efecto incretina) (37). Dentro de sus funciones biológicas se encuentran: la estimulación de la síntesis y la secreción de insulina glucosa-dependiente en las células beta-pancreáticas, reprime la secreción del glucagón y del vaciamiento del contenido estomacal y la disminución del apetito (38).

Los agonistas del receptor de GLP-1 han sido estudiados en SOP debido a su efecto positivo ante la pérdida de peso, disminución sérica de andrógenos y mejora en la función reproductiva en pacientes portadoras. Además, han evidenciado reducir el riesgo cardiovascular, aumentar la sensibilidad a la insulina y obtener beneficios en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (37). Este medicamento no aumenta la incidencia de hipoglicemias y su efecto adverso más común es el malestar gastrointestinal moderado (vómitos, náuseas, distensión abdominal) (37).

Exenatide y Liraglutide son los dos agonistas GLP-1 más estudiados en SOP. Exenatide es de corta acción que cuenta con una vida media de 2.4 horas, mientras que el liraglutide es de acción más larga, con una vida media de 13 horas (37). Ambos medicamentos son efectivos para reducir el peso corporal (reducción de IMC y circunferencia de cadera) al ser aplicados de manera aislada o concomitantemente con meformina. La literatura evidencia que dichos fármacos reducen la concentración de andrógenos moderadamente y mejoran los parámetros glicémicos, tanto la resistencia a la insulina (utilizando el puntaje con HOMA-IR), como en la glucosa de 2 horas postprandiales (39,40).

LEPTINA

La leptina es una hormona anorexígena secretada por el tejido adiposo, la cual se encarga de disminuir el apetito, aumentar el gasto de energía y reducir la producción de neuropéptido Y (AR6). Además, se ha visto que tiene un rol en la reproducción sexual, actuando a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, influye en la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) y por ende, tiene injerencia en el proceso de ovulación (41,42). Se ha demostrado que niveles de leptina elevados se relacionan con receptividad endometrial y capacidad de implantación embrionaria (43,44).

PROBIÓTICOS

En los últimos años se han caracterizado los efectos de probióticos en varias patologías, incluyendo SOP. El eje de estudio se centra en estrategias para mitigar la inflamación crónica por medio de establecer o restablecer el equilibrio en términos de microbiota en pacientes con esta condición (1).

Existen documentadas diferencias en la composición de la microbiota en pacientes con SOP en varios estudios clínicos. La abundancia de *Porphyromonas* spp., *B. coprophilus*, *Blautia* spp, y se demostró que *F. prausnitzii*

es mayor en mujeres con SOP, mientras que niveles de *Anaerococcus* spp., *Odoribacter* spp., *Roseburia* spp., y *R. bromii* fueron inferiores (1,45). Por otro lado, se ha encontrado que la abundancia de *C. Difficile* era mayor en esta población que, además, mostraron una menor concentración de ácidos grasos de cadena corta en las muestras fecales, es decir, los principales metabolitos beneficiosos de los microorganismos intestinales (1,46).

Lo anterior no solo causa un perfil de señalización proinflamatorio, sino que también aumenta el riesgo a infecciones como *C. Difficile*. Afortunadamente, se ha encontrado que la administración de *Bifidobacterium lactis* y *Faecalibacterium prausnitzii* tiene repercusión en la composición de la microbiota en pacientes con SOP; primeramente, se obtiene un perfil no inflamatorio a nivel de citoquinas y mediadores celulares; segundo, se han visto beneficios en la relación de LH/FSH; y finalmente, se observa una reducción de infecciones por microorganismos Gram negativos intestinales en esta población (46,47).

TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD

La infertilidad secundaria a la falta de ovulación ocurre en el 70% de las portadoras de SOP. Dicha condición se ha visto relacionada con diferentes mecanismos tales como bases genéticas hereditarias, epigenética, disfunción neuroendocrina relacionada con los pulsos de hormona luteinizante, hiperandrogenismo, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, detención prematura del desarrollo folicular, inflamación crónica. El abordaje de la infertilidad en el SOP incluye cambios de estilos de vida, terapias farmacológicas para inducción de ovulación, cirugía, TRAA y maduración in vitro de ovocitos (48).

La estimulación de la ovulación es un tratamiento utilizado para tratar la infertilidad ovulatoria, el objetivo es lograr la ovulación y el ciclo reproductivo folicular normal. Para esto, se pueden utilizar moduladores selectivos del receptor de estrógenos (como el citrato de clomifeno), inhibidores de aromatasa (como el letrozol), gonadotropinas, agonistas de dopamina, sensibilizadores de insulina, o perforación ovárica endoscópica (48).

El tratamiento con citrato de clomifeno representaba la primera línea de tratamiento para la inducción ovárica; sin embargo, se ha visto que tiene un componente anti-estrogénico a nivel de endometrio y moco cervical que puede afectar las tasas de embarazo. Por otro lado, el letrozol en tiempos actuales representa el tratamiento primario para la inducción ovárica en este grupo de pacientes, ya que tiene una mayor eficacia con respecto a tasas de embarazo, y presenta menores tasa de fallo y embarazos múltiples. Las gonadotropinas han demostrado mejores tasas de embarazo que los anti-estrógenos orales por lo cual se podrían utilizar también como terapia primaria en pacientes adecuadas, ya que deben llevar una monitorización más cercana y por su mayor valor económico (48).

MANEJO QUIRÚRGICO

DRILLING OVÁRICO LAPAROSCÓPICO (DOL)

Para la inducción de la ovulación se ha empleado el citrato de clomifeno (CC) como primera línea de tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 20% de estas pacientes presenta resistencia al CC. Otras opciones farmacológicas son aumentar la dosis de gonadotropinas o recurrir a otros fármacos inductores de la ovulación, sin embargo, un grupo de pacientes no logra obtener resultados exitosos ante ninguna de estas opciones. En estos casos es cuando se considera el manejo quirúrgico, siendo la primera opción el drilling ovárico laparoscópico, también conocido como electro punción ovárica. La técnica tradicional del DOL consiste en utilizar un electrocauterio monopolar o láser para crear de 3 - 8 perforaciones sobre la superficie de cada ovario y de esta forma destruir el estroma ovárico para reducir la matriz ovárica y conseguir una menor producción de andrógenos endógenos (10,50). La formación de adherencias iatrogénicas es una complicación usual de este procedimiento, la cual es más frecuentes cuando se emplea láser y/o cuando se realizan más de 8 perforaciones (50).

Según una revisión sistemática de la base de datos de Cochrane, al comparar el DOL con los tratamientos farmacológicos para la inducción de la ovulación, se demostró que el DOL presentó menos casos de embarazo múltiple y menor riesgo de producir el síndrome de hiperestimulación ovárica. Pese a esto, no hubo una diferencia significativa en cuanto a las tasas de ovulación y embarazos entre ambos tratamientos (50). El manejo quirúrgico con DOL se debe considerar como una posible alternativa, no constituye la primera línea de tratamiento en el SOP (50).

CIRUGÍA BARIÁTRICA

Como es conocido, la cirugía bariátrica tiene excelentes resultados en la pérdida de peso y la reversión del síndrome metabólico en personas obesas (49). Dentro de las opciones quirúrgicas se encuentra el baipás gástrico, la manga y la banda gástrica ajustable (49). En pacientes portadoras de SOP, la cirugía bariátrica mejora las tasas de ovulación espontánea y la tasa de embarazos, minimiza el riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional, mejora el perfil lipídico a largo plazo, reduce los niveles androgénicos y la resistencia a la insulina (50). Esta opción de tratamiento quirúrgico se recomienda principalmente para aquellas pacientes quienes no logran alcanzar una pérdida de peso significativa inclusive después de realizar y mantener cambios en el estilo de vida y que además poseen un IMC mayor a 40 kg/m² (o superior a 35 kg/m² si existen comorbilidades) (50).

Declaración De Conflicto De Interés.

En esta revisión no hay conflicto de intereses que declarar.

Declaración de Financiamiento.

Esta revisión fue financiada con fondos propios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang L, Zhou J, Gober H-J, Leung WT, Huang Z, Pan X, et al. Alterations in the intestinal microbiome associated with PCOS affect the clinical phenotype. *Biomed Pharmacother.* 2021 Oct;133(110958):1-7.
2. Tremblay-Davis AC, Holley SL, Downes LA. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in primary care. *J Nurse Pract.* 2021 Sep;17(10):1226-9.
3. Cena H, Chiovato L, Nappi R. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists. *Int J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jul;105(8): e2695-e2709.
4. Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): How to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS?. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Jun;50(6):1-8.
5. Rao M, Zumbro EL, Broughton KS, LeMieux MJ. Whey protein preload enhances the active GLP-1 response and reduces circulating glucose in women with polycystic ovarian syndrome. *Nutr Res.* 2021 Jun; 92:84-98.
6. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, et al. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global burden of disease study 2017. *Human Reproduction.* 2021 Abr;36(4):1108-19.
7. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and Genetics. *Metabolism.* 2019 Nov; 92:108-20.

8. Cui P, Hu W, Ma T, Hu M, Tong X, Zhang F, et al. Long-term androgen excess induces insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in PCOS-like rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Ene; 208:105829.
9. Escobar-Morreale HF. Defining PCOS: A syndrome with an intrinsic heterogeneous nature. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022 Nov: 3-13.
10. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *AOG*. 2018 Ago;132(2):321-36.
11. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2013 Jun;24(5):818-826.
12. Vivas CA, Castaño-Trujillo P, García-Trujillo G, Ospina-Gutiérrez ML. Síndrome de ovario poliquístico. Fisiopatología en mujeres obesas y no obesas. *Rev CES Med*. 2012 Nov; 25(2):169-180
13. McCartney C, Marshall J. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Jul;375(1): 54-64.
14. Ortiz-Flores AE, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Síndrome de Ovario Poliquístico en la mujer adulta. *Medicina Clínica*. 2019 Jun 7;152(11):450-7.
15. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Nov;37:5-11.
16. Chang S, Dunaif A. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021 Mar ;50(1):11-23.
17. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 28; 2019(3).
18. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020 Oct;30(7):399-404.
19. Neves L, Marcondes R, Maffazioli G, Simões R, Maciel G, Soares J et al. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: insights into the biology of nutritional interventions. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Sep;36(12):1047-1050.
20. Harrison C, Lombard C, Moran L, Teede H. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010 Ago;17(2):171-183.
21. Brennan L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017 Ene;26(8):836-848.
22. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and adolescence: How can we manage it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2020 Jul ;250:235-40
23. Al-Bayyari N, Al-Domi H, Zayed F, Hailat R, Eaton A. Androgens and hirsutism score of overweight women with polycystic ovary syndrome improved after vitamin D treatment: A randomized placebo controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2021 Mar;40(3):870-8.

24. Briden L, Shirin S, Prior JC. The central role of ovulatory disturbances in the etiology of androgenic polycystic ovary syndrome (pcos)—evidence for treatment with cyclic progesterone. *Drug Discov Today Dis Models*. 2020 Dic;32:71-82.
25. Basu P, Elman SA, Abudu B, Beckles A, Salian P, Yanes DA, et al. High-dose spironolactone for acne in patients with polycystic ovarian syndrome: A single-institution retrospective study. *JAAD*. 2021 Sep;85(3):740-1.
26. Garg V, Choi JK, James WD, Barbieri JS. Long-term use of spironolactone for acne in women: A case series of 403 patients. *JAAD Int*. 2021 May;84(5):1348-55.
27. Adeyanju OA, Falodun TO, Fabunmi OA, Olatunji LA, Soladoye AO. Very low dose spironolactone protects experimentally-induced polycystic ovarian syndrome from insulin-resistant metabolic disturbances by suppressing elevated circulating testosterone. *Chem Biol Interact*. 2019 Sep;310:108742.
28. Glintborg D, Andersen M. Medical treatment and comorbidity in polycystic ovary syndrome: An updated review. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2020 Jun;12:33-40.
29. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome part 1. *Endocr Pract*. 2015 Nov;21(11):1291-300.
30. Oguz SH, Sendur SN, Unluturk U, Yildiz BO. Targeting metabolism in the management of PCOS: Metformin and beyond. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022 Nov;;117-33.
31. Markantes GK, Tsihli G, Georgopoulos NA. Diet and exercise in the management of PCOS: Starting from the basics. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022Nov;;97-115
32. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*. 2020 Jan;35:100937.
33. Bordewijk EM, Ng KY, Rakic L, Mol BW, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 11; (2)
34. Unfer V, Monastra G, Tilotta M, Forte G, Dinicola S. Inositols and other supplements in the management of PCOS. *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022 Nov;;167-86.
35. Di Bari F, Benvenga S. Vitamin D metabolism in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Polycystic Ovary Syndrome*. 2022 Nov;287-96.
36. Patra SK, Nasrat H, Goswami B, Jain A. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2012 Sep;6(3):146-9.
37. Siamashvili M, Davis S. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 May;14(9):1081-1089.
38. Escalada F. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep;143:2-7.

39. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus METFORMIN IN PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019Aug;39(2):332-42.
40. Escalada F. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep;143:2-7. Enríquez-Reyes R. Obesidad: Epidemia del siglo XXI y su relación con la fertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021 Mar;32(2):161-5.
41. Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Association between adipose tissue expression and serum levels of leptin and adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Genet. Mol. Res*. 2013 Feb;12(4):4292-6.
42. Hansda SR, Haldar C. Uterine anomalies in cell proliferation, energy homeostasis and oxidative stress in PCOS hamsters, *M. Auratus*: Therapeutic potentials of Melatonin. *Life Sci*. 2021 Sep;281:119755.
43. Choudhary P, Kumawat M, Aggarwal S. Association of serum leptin with anthropometric indices of obesity, blood lipids, steroidal hormones, and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2021 Sep;14(3):228
44. Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): How to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS?. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Jun;50(6):1-8.
45. Maldonado-Gómez MX, Martínez I, Bottacini F, O'Callaghan A, Ventura M, van Sinderen D, et al. Stable engraftment of *Bifidobacterium Longum* AH1206 in the human gut depends on individualized features of the resident microbiome. *Cell Host Microbe*. 2016 Sep 29;20(4):515-26.
46. Zhang J, Sun Z, Jiang S, Bai X, Ma C, Peng Q, et al. Probiotic *Bifidobacterium Lactis* V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain axis. *mSystems*. 2019Abr 30;4(2).
47. Vanhauwaert PS. Síndrome de Ovario Poliquistico e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021 Mar;32(2):166-72.
48. Vanhauwaert PS. Síndrome de Ovario Poliquistico e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2021 Mar;32(2):166-72.
49. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Oct;34(4):272-277.
50. Nayak P, Agrawal S, Mitra S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sci Biol Med*. 2015 Ene;6(1):40.

Abordaje de las convulsiones febriles en la infancia.

Approach to febrile seizures in infancy.

Yokarime Mónica Rivera Solís¹, Eugenia María Vargas Cabezas.²

1. Médico General Caja Costarricense del Seguro Social Limón, Costa Rica.

2. Médico General Trabajador independiente, San José Costa Rica

Contacto: eu.vargasc@gmail.com

RESUMEN

Las convulsiones febriles suelen suceder en niños (as) entre los 6 meses y 5 años de edad, asociadas a altas temperaturas corporales y en ausencia de un proceso infeccioso en sistema nervioso central (SNC) o epilepsia. La etiología es multifactorial e incluye factores de riesgo como enfermedades virales, ciertas vacunas o predisposición genética. De acuerdo con las características, se clasifican en simples y complejas. Las convulsiones febriles simples no requieren más estudios de laboratorio, neuroimagen o tratamiento farmacológico, mientras que las convulsiones complejas pueden requerir más estudios, sin embargo, normalmente no van a requerir profilaxis farmacológica para prevenir una crisis. Las convulsiones febriles generalmente no afectan el desarrollo neurológico ni aumentan el riesgo de epilepsia. Es importante ya que estos episodios generan mucha ansiedad en padres y cuidadores, por lo que todo personal de salud debe brindar educación adecuada sobre el manejo de futuras crisis y pronóstico de estos eventos.

Palabras Clave: convulsiones, fiebre, status epiléptico, neurodesarrollo.

ABSTRACT

Febrile seizures usually happen in children between 6 months to 5 years old, associated with high body temperatures and in absence of central nervous system (CNS) infection or epilepsy. The etiology is multifactorial and includes risk factors such as viral illnesses, certain vaccinations and genetic predisposition. Depending on the clinical characteristics, they are classified as simple and complex. Simple febrile seizures do not require further laboratory testing, neuroimaging or pharmacological treatment; however, complex seizures may require further studies, but they generally don't require pharmacological prophylaxis to prevent a crisis. Febrile seizures do not generally affect neurodevelopment or increase the risk of epilepsy. It is important, as these episodes provoke a lot of anxiety in parents and caretakers, thus, all healthcare workers should be able to give adequate education about the management of future crises and prognosis of these events.

Keywords: seizures, fever, status epilepticus, neurodevelopment.

Cómo citar:

Rivera Solís Y, & Vargas Cabezas E. Convulsiones febriles en pediatría. Revista Ciencia Y Salud, 6(4), Pág. 37-45. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.438>

Recibido: 03/Feb/2021

Aceptado: 02/May/2022

Publicado: 12/Ago/2022



INTRODUCCIÓN

Las convulsiones febriles constituyen uno de los motivos de consulta en emergencias de pediatría que más asusta a los padres y cuidadores, así como a los médicos. Es una condición relativamente común. Todo médico debe saber hacer una evaluación inicial apropiada para asegurar un adecuado manejo de la crisis y saber asesorar y educar a los padres sobre el manejo posterior del paciente en caso de una crisis futura. Una convulsión febril se define como aquella convulsión que sucede en un niño(a) de 6 meses a 5 años de edad, acompañada por temperatura mayor o igual a 38°C, sin que exista evidencia clínica de un proceso infeccioso en el sistema nervioso central. Las convulsiones febriles son el tipo de evento convulsivo más común en la niñez, se dan en aproximadamente el 5% de la población pediátrica. Se pueden clasificar en convulsiones febriles simples o complejas, según sus características (1). Su etiología no ha sido descrita completamente. Se piensa que el antecedente heredofamiliar aumenta la incidencia de estas. La convulsión febril simple es usualmente tónico-clónica generalizada, dura menos de 10 minutos y no presenta recurrencia en las 24 horas posteriores a la crisis. Las convulsiones febriles complejas son más frecuentemente focales, duran más de 15 minutos y pueden recurrir en las primeras 24 horas posterior al evento inicial. El estatus convulsivo febril es aquella convulsión febril que dura más de 30 minutos (2). La gran mayoría de las convulsiones febriles son benignas, representan eventos angustiantes para los padres por lo que deben recibir un adecuado abordaje por parte del personal de salud para que este evento se pueda sobrellevar con el menor trauma psicológico para los padres, y para que en un evento posterior, tengan la capacidad de actuar adecuadamente para seguridad del niño que ha sufrido un evento convulsivo como el descrito (3).

Materiales y métodos:

Este es un trabajo de investigación de tipo revisión bibliográfica, en el cual se utilizaron artículos científicos de las bases de datos Science Direct, Clinical Key, pubmed, JAMA Pediatrics, British Medical Journals, British Columbia Medical Journals, UpToDate, BMC Pediatrics, Archives of Disease in Childhood, Pediatrics in Review, Journal of Child Neurology y Child Neurology Open. Los artículos utilizados son en idioma inglés y español. Los autores no presentan conflicto de interés.

Etiología

Existen distintos factores asociados a las convulsiones febriles, entre los que resaltan los ambientales y los genéticos. La alteración en el centro termorregulador cerebral provocado por el estímulo de sustancias inflamatorias tipo interleucinas, en un cerebro inmaduro, altera las funciones neuronales y aumenta la excitabilidad de las mismas, resultando en un trastorno en el umbral capaz de llevar a la presentación de una convulsión (4). Anteriormente se consideraba que el inicio abrupto de la fiebre era la causa de las convulsiones y que el uso profiláctico de antipiréticos reducía el riesgo de recurrencia, sin embargo la literatura actualmente no sustenta esta medida (5). La experiencia ha demostrado que en ocasiones la presentación de altas temperaturas favorece el inicio del cuadro convulsivo pero en la clínica no sucede siempre así porque ocurre con frecuencia que es en el ascenso de la temperatura corporal que se da el episodio, razón por la que se considera que el trastorno ocurre más a nivel del centro termo-regulador a nivel central, aunado a la circulación de citoquinas inflamatorias que lleven a la presentación del cuadro convulsivo. En relación con los factores genéticos, no se han documentado genes específicos que predispongan a la presentación de crisis convulsivas febriles. Sí se han identificado genes asociados a epilepsias genéticas que además manifiestan crisis convulsivas febriles. Además, se estima que un tercio de los niños tiene un antecedente heredofamiliar de importancia de cuadros convulsivos febriles. Se ha visto un aumento del riesgo si padres o hermanos, más aún gemelos, han tenido un episodio previo (4,5).

En la gran mayoría, casi 80% de los casos, se ha asociado como causa de la fiebre una infección viral, como exantema súbito, influenza A, coronavirus HKU1 y otros. También se ha asociado a infecciones del tracto respiratorio superior, como faringitis u otitis media, así como a gastroenteritis por Shigella (4).

En el caso de las convulsiones febriles post vacunación, se ha visto aumentado el riesgo con la vacuna contra diphtheria, Tétanos y Bordetella pertussis (DTP), la vacuna pentavalente (DPT, Hib y polio inactivada), S. pneumoniae, virus Influenza y Sarampión Rubeola y Paperas (SRP). Es importante mencionar que si bien puede haber una asociación temporal con la aplicación de las vacunas mencionadas, la historia de una convulsión en contexto febril que coincida con la aplicación de una vacuna no constituye una contraindicación para la aplicación de vacunas similares posteriormente, pues el riesgo de que se vuelva a presentar un episodio convulsivo de la misma índole es bajo (4,6).

Algunos estudios hablan de la importancia del hierro para el funcionamiento de algunos neurotransmisores, por lo que la anemia ferropénica puede predisponer a convulsiones febriles (4).

Abordaje

Historia clínica

Lo primordial en el interrogatorio es detallar lo más específicamente posible las características del episodio, con el fin de poder realizar un buen diagnóstico diferencial, descartar procesos patológicos que sí requieren de estudios más sofisticados de laboratorio y/o gabinete.

En su gran mayoría, las convulsiones febriles se dan en el primer día de la fiebre, incluso puede ser el primer síntoma de la enfermedad febril. Convulsiones febriles que se den luego de tres o más días del inicio de la fiebre se debe sospechar etiologías más complejas (4,5).

En cuanto a la clínica de las convulsiones se incluyen movimientos tónicos o clónicos, asociados con frecuencia a desviación de la mirada hacia arriba y un sonido gutural previo a la convulsión por la contractura de los músculos laríngeos que disminuyen la adecuada entrada de aire a los pulmones. Debe detallarse siempre si el evento fue presenciado por alguien, o si se encontró al niño posterior al episodio. Asimismo, saber la duración del episodio y el tiempo que tardó en recuperar la consciencia el niño. Se debe indagar si el niño asoció algo más aparte de los movimientos; si hubo relajación de esfínteres, vómito, trauma craneoencefálico o palidez (4,5).

Es importante determinar las características del período postictal, si hubo un déficit neurológico persistente que fuera evidente para los padres o cuidadores o no, con el fin de clasificar la convulsión en simple o compleja. Asimismo, se deben preguntar los factores de riesgo, el estado de vacunación del niño, si es primer episodio o no y si ha habido otros síntomas que orienten el foco de la enfermedad febril (5).

Las Convulsiones Benignas con Gastroenteritis (GEA) son episodios convulsivos afebriles, que se han asociado a cuadros virales leves de norovirus, adenovirus y rotavirus, se presentan en los primeros días de la gastroenteritis. No se asocia a fiebre ni a trastornos hidroelectrolíticos, se considera igual de benigna que la convulsión febril simple. Esta difiere en que se dan clusters de convulsiones que pueden ser tónicas, clónicas, tónico-clónicas generalizadas y hasta parciales (7,8,9).

Algunos antecedentes patológicos que se sospecha pueden constituir factores predisponentes a las convulsiones febriles son la existencia de una enfermedad cerebral subyacente, el antecedente de prematuridad y de internamiento prolongado en UCI neonatal, así como la presencia de retraso en el neurodesarrollo, por lo que son detalles que se deben preguntar (10).

Evaluación clínica del paciente

Lo primero es valorar el estado inicial del niño, si se presenta convulsionando se procede con el ABC básico para estabilizar al niño. Luego, se procede con la toma de temperatura del niño y demás signos vitales, la observación general del estado del niño y su estado de alerta. Posteriormente, se debe realizar un examen

físico muy completo, buscando el foco infeccioso en vías respiratorias, oído medio, tracto gastrointestinal. Es particularmente importante el examen neurológico, poniendo especial énfasis en descartar signos meníngeos que puedan sugerir infección del SNC, como rigidez nuchal, irritabilidad, depresión del estado de consciencia, fontanela tensa y signos de Kernig y Brudzinski. Además, se debe evaluar la marcha, tono y fuerza muscular y los reflejos periféricos. Si se sospecha hipertensión intracraneal, se debe valorar el fondo de ojo. También se debe observar y evaluar el desarrollo del niño, a descartar que tenga un retraso en los hitos del desarrollo, ya que esto podría elevar sospechas para realizar más estudios.

Banderas rojas para sospechar de infección del SNC

- Historia de irritabilidad, pérdida del apetito, letargia
- La convulsión recurre en menos de 24 horas
- Episodio convulsivo de más de 15 minutos, focal
- Cualquier signo físico de meningitis o encefalitis
- Período postictal prolongado >1h
- Tratamiento con antibióticos previo o actual
- Vacunación incompleta (Hib y neumococo) (5).

Diagnóstico

Se debe confirmar la presencia de fiebre. El diagnóstico es primordialmente clínico, con especial énfasis en la historia clínica y el examen físico realizado. Ningún laboratorio es de uso obligatorio, sin embargo algunos estudios pueden ser útiles en caso de duda.

El hemograma puede ser útil en un paciente que se ve críticamente enfermo. La glicemia, función renal y electrolitos pueden ser necesarios en casos que se acompañen de diarrea, vómitos, signos de deshidratación o edema y además en el caso de que se esté sospechando otro diagnóstico diferencial, como sería una deshidratación hipernatrémica. El examen general de orina y urocultivo son útiles en casos de fiebre que aún no se conoce el foco. La punción lumbar se considera principalmente en el grupo de los lactantes menores de 1 año, en quienes no se conozca el estado de vacunación, hayan tenido tratamiento antibiótico muy recientemente, quienes desarrollen la convulsión después del segundo día desde el inicio de la fiebre, o la presentación clínica hace sospechar una septicemia o un foco de sepsis a nivel de SNC (4,10).

El electroencefalograma se recomienda únicamente en pacientes con una convulsión febril compleja o estatus epiléptico febril y en pacientes con convulsiones febriles recurrentes. También se recomienda realizarlo en niños que tengan algún retraso en su neurodesarrollo (11). En los casos de convulsiones simples, este estudio no tiene ninguna utilidad (4).

Las neuroimágenes como TAC y resonancia magnética se recomiendan únicamente en casos de convulsión compleja, o que se sospeche hipertensión intracraneal, déficit neurológico focal, historia de trauma craneoencefálico severo, o si hay sospecha de alguna anomalía estructural (11).

Diagnóstico diferencial

Hay otros episodios que pueden imitar un evento epiléptico, particularmente tónico clónico, como el síncope, el espasmo del sollozo, alteración de la consciencia, rigores y estas pueden acompañar a la enfermedad febril, por lo que se deben excluir al hacer la historia clínica (10).

• Tratamiento:

Es importante aclarar a los padres que no se ha demostrado beneficio en el uso de profilaxis antipirética ni anticonvulsivante, para evitar la recurrencia de convulsiones febriles simples ni la mayoría de las complejas. El tratamiento antipirético se da como alivio sintomático para la fiebre, y en caso de haber otros síntomas debidos al cuadro infeccioso, estos se deben tratar (5,12). Además, se les debe educar en cuanto a tomar el tiempo de la convulsión, acostar al niño en decúbito lateral, alejado de cualquier objeto que pueda hacerle daño y esperar a que la convulsión ceda. (4) Asimismo, se les debe explicar que si la convulsión lleva entre 5 y 10 minutos, o más y no ha cedido, deben consultar a un servicio de emergencias inmediatamente (12).

Asimismo, no hay evidencia de que las convulsiones febriles simples causen daño estructural al cerebro, por lo que tampoco es necesario tratarlas con este fin (13). También, se debe aclarar que en los casos de convulsiones febriles y la mayoría de las complejas, no hay evidencia de que el uso de antiepilépticos profilácticos vaya a generar un beneficio, e incluso el uso diario de estos puede tener más efectos adversos que beneficio, por lo que generalmente no se recomiendan. De igual forma, cada caso deberá evaluarse de forma individual (11).

Tratamiento del estatus epiléptico

En el caso de que el niño se reciba aún convulsionando, o lleva más de 5 minutos convulsionando, se puede administrar una benzodiacepina como primera línea:

- Lorazepam (0.1 mg/kg)
- Diazepam:
 - IV 0.15- 0.3 mg/kg hasta 10 mg por dosis
 - VR 0.2-0.5 mg/kg, máximo 20 mg.
- Midazolam:
 - IM 0.2 mg/kg, o si pesa 13-40kg: 5 mg, si >40kg: 10 mg.
 - IV 0.2- 0,3 mg/kg hasta 10mg.
 - intranasal 0.2 mg/kg
 - VO 0.3-0.5 mg/kg. (14, 15)

Si continúa convulsionando luego de 5 minutos, se puede repetir la dosis de benzodiacepina. Si luego de 10 minutos persiste, se puede dar una dosis de fenobarbital a 20 mg/kg, o de fosfenitoína de 20 mg/kg de

equivalentes de fenitoína (4,13,14,16). En el caso de menores de 6 meses, se prefiere el fenobarbital, pero en los niños mayores, debido al mayor riesgo de depresión respiratoria por el uso de benzodiazepinas y fenobarbital, se prefiere como segunda línea la fenitoína. Es importante que durante el tratamiento se deben mantener monitorizados los signos vitales y valorar la necesidad de oxígeno suplementario o de proteger la vía aérea e intubar, dado que se puede alterar el control respiratorio (14,15).

En caso de que no haya respuesta a la segunda línea de tratamiento, se procede con el uso de una infusión de midazolam con una dosis de carga de 0.1- 0.2 mg/kg y posteriormente 0.5-5 mg/kg/h, hasta lograr suprimir la convulsión. En otras fuentes se mencionan opciones como tiopental o propofol, sin embargo en estos casos de un estatus epiléptico refractario al tratamiento será mejor consultar con los especialistas (17,18).

Recurrencia:

A pesar de que la mayoría de los niños que presentaron convulsiones febriles no suelen recurrir durante el mismo proceso infeccioso febril, existe aproximadamente un 14-24% de niños que presenta una nueva convulsión febril en las primeras 24 horas posteriores a la primera convulsión febril. En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Atsugi City en Japón durante 2018-2019 se concluyó que el riesgo de recurrencia es mayor en pacientes masculinos y con temperaturas menores o iguales a 39.8 C al convulsionar; estos resultados son similares a los de otros estudios anteriores. Se cree que los varones son más susceptibles debido a que la expresión del cotransportador de potasio y cloruro 2 (KCC2) y el cambio de la despolarización a hiperpolarización de los receptores GABA se da de manera más lenta que en el sexo femenino (19). En un estudio prospectivo posterior en el Hospital Atsugi City durante 2019 y 2020 se concluye igualmente que temperaturas menores (39.2 C) se asocian a mayor recurrencia de convulsiones febriles. Se sospecha que los niños que presentan episodios convulsivos febriles con temperaturas menores tienen un menor umbral para presentarlas (20). Aunque la mayoría de los niños (as) que presenta convulsiones febriles no requiere tratamiento, se puede administrar acetaminofén cada 6 horas durante las primeras 24 horas si la temperatura es mayor a 38 C. El uso de diazepam para disminuir la recurrencia es discutido y no se recomienda de rutina (19).

Pronóstico:

Las convulsiones febriles simples por lo general no afectan el coeficiente intelectual ni afectan el neurodesarrollo. El efecto de las convulsiones febriles complejas sobre el neurodesarrollo es controversial, sin embargo no se ha encontrado correlación entre convulsiones febriles prolongadas y recurrentes con problemas en el neurodesarrollo que requieran un abordaje en especial. El riesgo de desarrollar epilepsia posterior a convulsión febril no es significativamente alto comparado con la población general, no obstante hay mayor riesgo en aquellos pacientes que tienen: convulsiones febriles y neurodesarrollo anormal, convulsiones febriles focales, múltiples y prolongadas, antecedente heredofamiliar de epilepsia, primer convulsión febril en mayores de tres años, trastorno del espectro autista o aquellos que convulsionaron durante la primer hora del episodio febril. El uso de medicamentos anticonvulsivantes no ha demostrado tener efectos beneficiosos para prevenir el desarrollo de epilepsia (21,22,23).

No se recomienda el uso de laboratorios complementarios o de ingreso hospitalario de rutina en todo paciente que presenta convulsión febril, el uso de estas herramientas se debe individualizar según el caso clínico, especialmente en aquellos niños que presenten 3 o más convulsiones febriles en un rango de 24 horas. El electroencefalograma tiene impacto limitado en el manejo agudo del paciente con convulsiones febriles por lo que no se debería ingresar un paciente con convulsión febril solo para realizar este estudio. Se recomienda seguimiento en aquellos que tuvieron convulsiones febriles siendo menores de 6 meses, mayor de 6 años o presentaron convulsiones febriles complejas (24,25).

CONCLUSIONES:

1. Las convulsiones febriles son el tipo de evento convulsivo más común durante la niñez, se clasifican como simples y complejas; y en su gran mayoría son de carácter benigno.
2. En todo niño (a) con convulsión febril se debe indagar la causa del proceso febril y tratarla, asimismo descartar etiología del sistema nervioso central.
3. El diagnóstico es clínico y los exámenes de laboratorio y gabinete no son de rutina, se debe evaluar según cada caso su necesidad de estudios posteriores.
4. El tratamiento farmacológico debe ser utilizado en estatus epiléptico, en convulsiones febriles simples no se administra de rutina.
5. Las convulsiones febriles por lo general tienen bajo índice de recurrencia, no aumentan significativamente el riesgo de epilepsia y no afectan el neurodesarrollo.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no presentan conflicto de intereses.

Declaración de Financiamiento

Los autores no presentan financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Smith D, Sadler K, Benedum M. Febrile Seizures: Risks, Evaluation, and Prognosis. *American Academy of Family Physicians*. 2019;99(7):445-449.
2. Guevara-González J, Dimas-Rendón I, González de Guevara L, Guevara-Campos J, Cauli O. Febrile seizure and related syndromes. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* [Internet]. 2018 [cited 9 December 2021];27:1-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0941950017300556?via%3Dihub>
3. Ma L, McCauley S. Management of Pediatric Febrile Seizures. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2018;14(2):74-80.
4. Leung AKC, Hon KL, Leung TNH. Febrile seizures: An overview. *Drugs in Context*. 2018;7:1-12.
5. Patel N, Ram D, Swiderska N, Mewasingh LD, Newton RW, Offringa M. Febrile seizures: *BMJ*. 2015Aug18;
6. Francis JR, Richmond P, Robins C, Lindsay K, Levy A, Effler PV, et al. An observational study of febrile seizures: The importance of viral infection and immunization. *BMC Pediatrics*. 2016Dec3;16(1).
7. Khosroshahi N, Rahbarimanesh A, Boroujeni FA, Eskandarizadeh Z, Zoham MH. Afebrile benign convulsion associated with mild gastroenteritis. *Child Neurology Open*. 2018;5.
8. Ueda H, Tajiri H, Kimura S, Etani Y, Hosoi G, Maruyama T et al. Clinical characteristics of seizures associated with viral gastroenteritis in children. *Epilepsy Research*. 2015;109:146-154.

9. Lacasa Maseri S, Ramos Fernández J, Moreno Pérez D, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Crisis convulsivas asociadas a gastroenteritis: estudio de incidencia y análisis clínico. *Anales de Pediatría*. 2013;79(3):162-166.
10. Waruiru C., Appleton R. Febrile seizures: An update. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(8):751-6.
11. Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures. *Journal of Child Neurology*. 2013Feb28;28(6):762-7.
12. Delpisheh A, Veisani Y, Sayehmiri K, Fayyazi A. Febrile Seizures: Etiology, Prevalence, and Geographical Variation. *Iran J Child Neurol*. 2014; 8(3):30-37.
13. Farrell K, Goldman RD. Kevin Farrell, MbChB,, ran D. Goldman, MD,. the management of febrile seizures. *BCMj*, vol. 53, no. 6, July, August, 2011, page(s) - clinical articles. [Internet]. -. 2011 [cited 2022Jan6]. Available from: <https://bcmj.org/articles/management-febrile-seizures>
14. Fine A, Wirrell E. Seizures in Children. *Pediatrics In Review*. 2020;41(7):321-347.
15. Smith D, McGinnis E, Walleigh D, Abend N. Management of Status Epilepticus in Children. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(4):47.
16. Millichap JJ. Treatment and prognosis of febrile seizures [Internet]. UpToDate. [cited 2022Jan7]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-febrile-seizures?search=febrile+seizures+&source=search_result&selectedTitle=2-145&usage_type=default&display_rank=2#H762181597
17. McKenzie K, Hahn C, Friedman J. Emergency management of the paediatric patient with convulsive status epilepticus. *Paediatric Child Health* [Internet]. 2021;26(1):50-57. Available from: <https://cps.ca/documents/position/emergency-management-of-the-paediatric-patient-with-convulsive-status-epilepticus>
18. Lee J, Huh L, Korn P, Farrel K. Guideline for the management of convulsive status epilepticus in infants and children. *British Columbia Medical Journal* [Internet]. 2011 [cited 21 April 2022];53(6):279-285. Available from: <https://bcmj.org/articles/guideline-management-convulsive-status-epilepticus-infants-and-children>
19. Kubota J, Higurashi N, Hirano D, Isono H, Numata H, Suzuki T et al. Predictors of recurrent febrile seizures during the same febrile illness in children with febrile seizures. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;411:116682.
20. Kubota J, Higurashi N, Hirano D, Okabe S, Yamauchi K, Kimura R et al. Body temperature predicts recurrent febrile seizures in the same febrile illness. *Brain and Development*. 2021;43(7):768-774.
21. Ogino M, Kashiwagi M, Tanabe T, Oba C, Nomura S, Shimakawa S et al. Clinical findings in patients with febrile seizure after 5 years of age: A retrospective study. *Brain and Development*. 2020;42(6):449-456.
22. Adachi S, Inoue M, Kawakami I, Koga H. Short-term neurodevelopmental outcomes of focal febrile seizures. *Brain and Development*. 2020;42(4):342-347.

23. Chiang L, Huang G, Sun C, Hsiao Y, Hui C, Hu M. Association of developing childhood epilepsy subsequent to febrile seizure: A population-based cohort study. *Brain and Development*. 2018;40(9):775-780.
24. Rivas-García A, Ferrero-García-Loygorri C, Carrascón González-Pinto L, Mora-Capín A, Lorente-Romero J, Vázquez-López P. Convulsiones febriles simples y complejas, ¿son tan diferentes? Manejo y complicaciones en urgencias. *Neurología*. 2019;.
25. Olson H, Rudloe T, Loddenkemper T, Harper M, Kimia A. Should patients with complex febrile seizure be admitted for further management?. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018;36(8):1386-1390.

El Espectro de Las Enfermedades Autoinmunitarias en la Infección por VIH.

The Spectrum of Autoimmune Diseases in HIV Infection

Andrea González Quesada¹, Alexa Badilla Casasola², Alejandra Arroyo Quirós³, Douglas Gutiérrez Castro⁴

1, 2 y 4 Médico Asistente General, Caja Costarricense de Seguro Social, Puntarenas, Costa Rica.

3 Médico Especialista en Medicina Interna, Caja Costarricense de Seguro Social, Puntarenas, Costa Rica.

Contacto: andregq26@gmail.com

RESUMEN

La evolución de la terapia antirretroviral ha generado un gran impacto en la sobrevivencia de los pacientes con infección por VIH, produciendo un aumento en la presencia de comorbilidades no relacionadas al sida, tales como las enfermedades autoinmunitarias. Mediante una búsqueda actualizada de la información disponible respecto a las enfermedades autoinmunitarias y su presentación en pacientes con infección por el VIH, se encontró que las enfermedades autoinmunes tienen una mayor prevalencia en los pacientes con VIH en comparación con la población general, siendo reportado un 9% en estudios retrospectivos. La presentación de enfermedad autoinmune es mayor durante los estadios donde la carga viral es elevada y tiende a presentarse de forma más variada por su traslape con enfermedad propia del VIH. Esta revisión se enfoca en las características de presentación de las enfermedades reumáticas en la población con VIH, así como la discusión terapéutica para estos pacientes y el uso de terapia TAR.

Palabras clave: Autoinmunidad, Síndromes de Inmunodeficiencia, VIH-1, inmunidad celular, lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

The evolution of antiretroviral therapy has generated a great impact on the survival of patients with HIV infection, producing an increase in the presence of comorbidities not related to AIDS, such as autoimmune diseases. Through an updated search of the information available regarding autoimmune diseases and their presentation in patients with HIV infection, it was found that autoimmune diseases have a higher prevalence in patients with HIV compared to the general population, being reported 9% in retrospective studies. The presentation of autoimmune disease is greater during the stages where the viral load is high and tends to present in a more varied way due to its overlap with HIV-specific disease. This review focuses on the presenting characteristics of rheumatic diseases in the HIV-positive population, as well as the therapeutic discussion for these patients and the use of ART therapy.

Keywords: Autoimmunity, Immunologic Deficiency Syndrome, HIV-1, cellular immunity, Systemic Lupus Erythematosus.

Cómo citar:

González Quesada, A., Badilla Casasola, A., Arroyo Quirós, M. A., & Gutiérrez Castro, D. M. EL El Espectro de Las Enfermedades Autoinmunitarias en la Infección por VIH.: Enfermedades Autoinmunitarias. Revista Ciencia Y Salud, 6(4). Pág. 47-54. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.439>

Recibido: 05/Feb/2022

Aceptado: 06/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



INTRODUCCIÓN

Hace más de 30 años, al inicio de la pandemia, debido a la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), relatar el curso natural de dicha enfermedad fue relativamente rápido y sencillo (1). Primeramente, se estableció la infección aguda por VIH como un síndrome mononucleósico, caracterizado por fiebre, el exantema y síntomas constitucionales, para progresar hacia fase síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) con duración variable (2).

La terapia antirretroviral de alta actividad (TARV) introducida por primera vez en 1996 es el punto clave en el cambio en la historia natural de la infección por HIV e inclusive desde su introducción ha representado un descenso de 30%-60% en la mortalidad asociada al SIDA (3,4).

Es por ello, que las guías actuales recomiendan el inicio de TARV, sin tomar en cuenta conteo basal de CD4 o carga viral y la proposición de extender el TARV hacia un acceso global es la clave hacia la erradicación de la enfermedad, demostrándose en estudios epidemiológicos al comparar tasa de sobrevivencia de pacientes en África, los cuales presentan una sobrevivencia inclusive de al menos un año menor que países desarrollados (1,5,6).

Es ahora el VIH / SIDA una enfermedad crónica, que depende de tratamiento de por vida para mantener bajo control la replicación viral y al extender la sobrevivencia de las personas que viven con esta infección, se presentan los escenarios de efectos metabólicos mediados por la TARV, disfunción mitocondrial y envejecimiento acelerado (7). De la misma forma, se incrementa la prevalencia de enfermedad autoinmune en esta población, reportándose en estudios retrospectivos que un 9% de los pacientes sufre de artritis, espondilo artropatías, lupus eritematoso sistémico (LES) y otras enfermedades autoinmunes (8,9).

Existen diversas hipótesis fisiopatológicas para describir este fenómeno: efecto directo de las partículas virales, enfermedad mediada por inmunocomplejos, desregulación de la interacción linfocito B/T, mimetismo molecular y activación policlonal que favorezca la síntesis de autoanticuerpos, de igual forma el impacto de la TARV al incrementar la inmunocompetencia de un individuo previamente comprometido favorece la respuesta de activación a antígenos anteriormente tolerados como citomegalovirus (CMV), complejo de Mycobacterium avium (MAC) y el surgimiento de fenómenos autoinmunitarios como la enfermedad de Graves, enfermedad de Kawasaki y sarcoidosis (10,11).

Esta paradoja de la autoinmunidad en la inmunodeficiencia es un término acotado por varios autores y en 2002 se propone la clasificación de estadios de autoinmunidad en los pacientes con VIH (4,11,12).

Durante los estadios donde la carga viral es elevada, la presentación de enfermedad autoinmune es mayor; en el declive de la inmunidad (estadio III) las enfermedades presentes son mediadas por CD8 tales como psoriasis y el síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa (DILS).

La infección por VIH es una realidad presente en los distintos niveles de salud, por tanto, la constante formación académica de las profesiones de salubridad permite un impacto en la calidad de vida de los pacientes que presentan esta dicotomía de autoinmunidad e inmunodeficiencia adquirida. De la misma manera, señala la evidencia de posibles terapias inmunomoduladores que reducen carga viral en casos aislados y podría formar parte del tratamiento estándar.

Materiales y Métodos

Se procede a una revisión bibliográfica mediante la búsqueda avanzada en PUBMED, Google Scholar, Cochrane Library, Scielo, MEDLINE, Clinical Key, Scopus, EBSCO, Ovid como bases de datos para información electrónica. Se toma como criterio de inclusión: revisiones publicadas desde el 1989 en adelante con las siguientes palabras claves VIH, autoinmunidad, lupus, SIDA, infección, inmunocompetencia, inmunocompromiso, medicina general, excluyéndose aquellos que no pertenezcan a bases indexadas de búsqueda, cuya población sea menor a los 18 años y se encuentre en situación de embarazo, tomando al final un total de 30 artículos disponibles.

Desarrollo

Enfermedades autoinmunitarias

El impacto de la terapia TARV produjo el cambio de una enfermedad mortal a la cronicidad de la infección por HIV, la restauración inmune podría generar fenómenos de autoinmunidad, así como reacciones paradójicas a antígenos propios, con activación de la síntesis de anticuerpos hasta en un 23% de los pacientes (10). Dentro de la información recopilada se encuentra la relación entre autoinmunidad y un estado desregulado a expensas de la infección por VIH, así como patologías específicas de esta enfermedad tales como el DILS. De tal manera, en el paciente que presente un cuadro de autoinmunidad e infección, no se encuentra justificada la ausencia de inmunosupresión.

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Desde 1988, poco menos de 100 casos se han comunicado de infección de VIH en conjunto con LES con una incidencia sorprendentemente baja y reportándose como parte del síndrome de reconstitución inmunitaria (SRI), con una estandarización de incidencia en los estudios de cohorte de 2.59% (13,14,15). Dentro de los posibles factores patogénicos se encuentran la variación genética de las regiones reguladoras de la secuenciación de la tirosin kinasa del linfocito B (BLK), implicando HLA-DRB1, IRF5 y STAT4. BLK presenta la señalización y determina la respuesta celular a la activación del receptor B con su consecuente rol en la producción de IgG policlonal. La integrina alfa X (ITGAX) se encarga de la supresión de diferenciación de la respuesta mediada por celular T helper tipo 17, llevando hacia la inducción de autoinmunidad; cabe mencionar el aparente rol protector de los anticuerpos generados contra VIH en los pacientes con LES, generando autoanticuerpos con reacción cruzada hacia proteínas específicas del virus tales como gp120 y gp41, envoltura viral y permitiendo la neutralización de la infección por VIH (4,14).

La coexistencia de ambas entidades hace dificultoso el diagnóstico, pues la actividad de LES es similar a las manifestaciones primarias o secundarias de infección por VIH; tales como fiebre, artralgia, artritis, mialgia, exantema, linfadenopatía, citopenias y afectación renal, cardiovascular y en sistema nervioso central (SNC) (4). De la misma manera, los hallazgos en laboratorios son prácticamente idénticos, encontrándose anemia, leucopenia, linfopenia e hipergammaglobulinemia y hasta un 23% presenta anticuerpos antinucleares (ANA) y títulos bajos de anti CCP (anticuerpos anti-péptido citrulinado), por lo que se recomienda, en aquellos pacientes con sospecha diagnóstica de autoinmunidad, el testeo con anticuerpos doble cadena ADN pues se presenta en un 70% de los pacientes con LES y solo un 0.5% de los infectados por HIV (11,16).

A nivel glomerular, la nefritis proliferativa por lupus es rara en los pacientes con infección por VIH, sin embargo, la glomerulonefritis “lupus like” es otra forma de enfermedad glomerular presente en pacientes con VIH, donde las características inmunohistológicas e inmunofluorescentes de la biopsia renal por LES son positivas, sin presentar evidencia analítica de LES. Presenta importantes diferencias respecto a la nefropatía asociada a VIH (HIVAN), ya que a pesar de que ambos originan proteinuria, HIVAN se encuentra caracterizado por focos colapsables de glomeruloesclerosis y formación de micro quistes en los túbulos, mientras la nefritis por LES presenta depósitos subendoteliales de IgG y C3, con una peor progresión en HIVAN (16).

El tratamiento de LES dependerá de la condición individual del paciente, así como la presentación clínica del caso, evidencia de daño SNC es indicación de dosis importantes de prednisona más rituximab, así como ciclofosfamida en nefritis lúpica, en conjunto con el tratamiento antirretroviral desde el inicio de la infección por VIH (4,13).

Artritis inflamatorias

La asociación de VIH con manifestaciones musculoesqueléticas ha sido descrita desde el inicio de la epidemia global por dicha infección. Dentro del espectro de los síndromes articulares se describen la artropatía asociada a VIH, las espondilo artropatías seronegativas, la artritis reumatoidea y el síndrome articular doloroso (16).

La artropatía asociada a VIH ocurre en cualquier estadio de dicha infección, es descrita como una oligoartritis asimétrica, poliartrosis simétrica o monoartritis, siendo la primera variable la más frecuente. De predominio en hombres, usualmente en pequeñas articulaciones de miembros inferiores. Suele presentar una duración menor a seis semanas, sin embargo, existe posibilidad de desarrollo de una artritis crónica erosiva que recuerda una artritis reumatoide. Dentro de los hallazgos radiológicos, existe disminución del espacio articular, erosiones y osteopenia periarticular, también presentan líquido sinovial de predominio inflamatorio, conteo celular de glóbulos blancos de 50 a 2600 células, glucosa normal y ausencia de marcadores serológicos como factor reumatoide (FR), antígeno de HLA B27. De forma llamativa existe evidencia de antígeno p24, ADN HIV e inclusiones tubo reticulares en el líquido sinovial de articulaciones afectadas, lo que apoya la evidencia de afectación directa del virus, por tanto, estas enfermedades reumatológicas presentan una frecuencia mayor en infección por VIH respecto a la población general (11,16). La prevalencia de las manifestaciones articulares en pacientes con infección por VIH varía entre menos del 1% hasta 70%. Dentro una muestra comparativa de 169 pacientes argentinos, ochenta y nueve de ellos seropositivos versus ochenta seronegativas, se encontró la presencia de artralgia en veintiséis versus dos respectivamente y once diagnósticos de artritis reactiva en infectados por VIH contra dos pacientes seronegativos (17).

La revisión de estudios prospectivos y longitudinales ha generado evidencia que sustenta el rol directo de la infección por VIH en el espectro de las espondiloartropatías, clasificadas usualmente como: espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva, espondilitis indiferenciada, artritis psoriásica y la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. Dentro del África subsahariana, surgió un aumento en la prevalencia a pesar de la excepcionalidad del alelo HLA-B27 en dicha población. La presentación clínica frecuente es poliarticular, con formas severas de psoriasis descritas en la literatura. La evolución en pacientes caucásicos suele ser peor, esta información surge de la comparación de dichos pacientes al ser enrollados en un registro posterior a su diagnóstico y seguimiento con cuestionarios estándar, encontrándose diferencias en la funcionalidad de los pacientes africanos en comparación con los caucásicos (16, 18).

Dentro de la artritis psoriásica existe una variedad de presentación, siendo el fenotipo usual una oligoartritis o poliartrosis asimétrica, de predilección en miembros inferiores y poca afectación axial. El desarrollo de una artritis florida poliarticular se evidencia en estados avanzados de VIH. Presenta edema en articulaciones interfalángicas distales, entesitis y la afectación a nivel de piel con los subtipos guttata, psoriasis inversa y eritrodermia suele ser más severa (19).

La espondiloartropatía indiferenciada se suele desarrollar en el espectro de los pacientes con infección por VIH, con manifestaciones clínicas de espondilitis anquilosante, artritis reactiva y artritis psoriásica sin completar criterios diagnósticos. Presenta tendinitis aquiliana, dolor lumbar bajo, dactilitis, fascitis plantar y omalgia, con poca frecuencia de uveítis y afectación del esqueleto axial con sinovitis a nivel de ultrasonido o resonancia magnética (17,20).

La mayoría de los pacientes suele responder a la terapia sintomática convencional, con agentes modificadores de la enfermedad con artritis progresiva, siendo la piedra angular de importancia el inicio de la terapia antirretroviral (9,16).

Artritis reumatoide

La desregulación autoinmune inherente a la infección por VIH predispone a los procesos autoinmunitarios en general, con un estudio demostrando péptido cítrico citrulinado (PCC) hasta un 15% de los pacientes con enfermedad avanzada por VIH, con niveles disminuyendo con el inicio de TAR, este hallazgo serológico falso positivo y el mimetismo de la artropatía por VIH dificulta el diagnóstico de ambas entidades, dado que la mencionada anteriormente se puede presentar como una poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones (21,22). Existe controversia respecto a si hay remisión de la AR al llegar a un proceso avanzado de infección por VIH, dado que hay coexistencia hasta en severa inmunosupresión (23).

Las drogas modificadoras de las enfermedades (DMARDS) típicamente usadas en el tratamiento de AR son conformadas por la hidroxiclороquina (HCQ), sulfasalazina (SSZ), metrotexato (MTX), leflunomida (LFN), ciclosporina A (CsA) y corticosteroides. Sin embargo, no existen lineamientos principales respecto a los pacientes con VIH y AR, siendo la HCQ y la SSZ la terapia inicial. Dentro de las características importantes está el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de la HCQ, con propiedades in vitro en contra del retrovirus al ingresar al pH endosomal que inhibe la modificación post traslacional de gp120. Existe controversia en los estudios respecto a la afectación de HCQ y el conteo de CD4, siendo indeterminada la evidencia de si aumenta o disminuye el conteo de CD4.

La SSA y su inmunomodulación podrían traducirse en reducir la infectividad de VIH al inhibir el factor nuclear $\kappa\beta$ y en conjunto con el inhibidor de proteasa indinavir in vitro produjo descenso de la infectividad y producción de antígeno p24. Existe la probabilidad de deterioro respecto a AR, sin embargo, en los pequeños estudios de cohorte, la evidencia demuestra buena respuesta, sin afectación a nivel renal, hepático o toxicidad medular, sin demostración de mejoría en conteo de CD4 (16).

El uso de esteroides es efectivo y seguro, sin demostrar aumento en la aceleración de la infección por VIH, la mayor importancia radica en vigilar los posibles efectos adversos tales como osteonecrosis (24).

El ritonavir como inhibidor de citocromo P450 podría generar aumento de la concentración sérica de MTX, CsA y esteroides (16,22,24). Dosis bajas de MTX alteran la exposición de tenofovir (TFV) con cambios modestos sin necesidad de modificación de dosis de terapéutica de TFV (25). La combinación de ciclosporina y efavirenz podría disminuir el efecto de ciclosporina al afectar el metabolismo de la enzima CYP3A4 (22).

Desórdenes tiroideos

Con el inicio de la terapia TARV se documentó un aumento de la incidencia de enfermedad tiroidea con infección por VIH, con una estimación estadística de 7.8% hasta 12.4 %, inclusive en pacientes con respuesta inmunológica, por lo que se plantea la enfermedad tiroidea autoinmune como un síndrome tardío de reconstitución inmune, llamando la atención el descenso a 0% en los estadios avanzados de infección por VIH (9,11).

La enfermedad de Graves es una manifestación de síndrome de reconstitución inmune (SRI) a considerar con el deterioro clínico del paciente posterior al inicio de TARV, con signos y síntomas de hipertiroidismo desarrollados hasta 33 meses después del inicio del TARV. Suele ser precedida por detección de anticuerpos del receptor de TSH. Se presume que la restauración de las células suprimidas es lo que genera la reacción tardía de autoinmunidad y genera el cuadro de diarrea, pérdida de cabello, tremor, pérdida de peso, conjunto de síntomas que deben guiar a la toma de hormonas tiroideas (9,11).

La tiroiditis de Hashimoto ha sido una complicación de SRI reportada, presentan de base un aumento en los títulos de anticuerpo de peroxidasa, generando el cuadro de hipotiroidismo posterior. La toma de pruebas de función tiroidea es imperativa, ya que tanto el efavirenz como la estavudina generan afectación hormonal (9). Por otra parte, otras drogas como la zidovudina y lamivudina no han presentado asociación con el hipotiroidismo, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado el desuso de estavudina (26).

Síndrome antifosfolípido (SAF)

Existe asociación conocida entre los anticuerpos anticardiolipina y la infección por VIH, ocurren hasta en un 49.8% de los pacientes, con prevalencia menor de anticuerpos anti β 2 glicoproteína I en un 5.6%, y dicha presencia se encuentra en pacientes sin eventos trombóticos. No existe evidencia de asociación significativa de conteo de CD4, SAF y TARV y el escenario clínico de afectación por SAF en HIV es poco frecuente, siendo la osteonecrosis cutánea y avascular de hueso las más esperadas (9). El fenómeno de altos títulos de anticuerpos no impresiona ser el factor principal procoagulante, ya que factores extrínsecos como infecciones oportunistas y alteraciones metabólicas post inicio de TARV contribuyen a la causa y estos pacientes cursan con niveles disminuidos de proteína C y S por lo que es un sinergismo hacia los eventos trombóticos (9,11).

Miopatías inflamatorias

La polimiositis asociada al VIH fue descrita por primera vez en 1983, con posteriores reportes durante el paso de los años (12). El espectro de afectación muscular tiene predominio por la infección con VIH tipo 1, y se presenta como un cuadro subagudo, progresivo, proximal de debilidad muscular con elevación de enzima creatina quinasa como presentación inicial. Sin presencia de involucramiento a nivel de piel, así como músculos faciales y extraoculares, con un curso similar respecto a histopatología y clínico similar a pacientes no infectados por VIH (27).

La electromiografía muestra usualmente corta duración, polifásica y con actividad espontánea anormal, sin embargo, el diagnóstico definitivo es con biopsia de tejido muscular encontrándose en la misma la presencia de focos múltiples de inflamación mononuclear, invasión focal de músculo no necrótico con células inflamatorias y fibras basílicas y necróticas difusas. En general el pronóstico es bueno, con similar tratamiento a los pacientes sin infección VIH (27).

La dermatomiositis es caracterizada por miopatía proximal y signos cutáneos, con distintas etiologías, entre ellas como posible desencadenante la infección por VIH. En la infección conjunta con VIH el endotelio de los músculos papilares y las pequeñas arteriolas funciona como señuelo antigénico de la autoinmunidad mediada por complemento; es en este momento que la infección por VIH desencadena la activación policlonal de los linfocitos al realizar mimetismo de antígenos ubicados en endotelio, así como expresión directa de autoantígenos (6). El síndrome de linfocitosis infiltrativo difuso (SLDI) es caracterizado por un agrandamiento de la glándula parótida, así como linfocitosis de CD8 periférica, síndromes sicca lo que en ocasiones se refiere como síndrome Sjögren like. Con una prevalencia de 3-4% en los pacientes VIH, la SLDI ha mostrado decrecimiento de su existencia con el inicio de TARV. Los criterios diagnósticos de la SLDI propuestos son: seropositividad por VIH, engrosamiento de la glándula salival bilateral, xerostomía y demostración histología de infiltración linfocítica de las glándulas salivales y lacrimales en la ausencia de enfermedad granulomatosa y neoplasia. La terapia antirretroviral es la más efectiva contra SLDI, sin embargo, los esteroides podrían ser beneficiosos en presentaciones clínicas más severas como neumonitis, llevándose a necesitar hasta 60 mg cada día de prednisona (9,22).

Vasculitis

Es un fenómeno poco frecuente en población con VIH, con una incidencia reportada en la literatura menor al 1%, con un espectro que incluye la vasculitis sistémica, granulomatosis con poli angeítis, vasculitis asociada

a mieloperoxidasa, vasculitis por IgA y la vasculitis cutánea asociada a virus de hepatitis C (28). Dentro de los mecanismos fisiopatológicos se pueden encontrar: 1) acción directa, producto de daño del endotelio vascular por replicación viral 2) acción indirecta por formación de inmunocomplejos 3) activación inmune aberrante con mantenimiento de la reacción inflamatoria vascular (28,29).

La terapéutica disponible es similar a la de los pacientes seronegativos. Es importante recordar el conteo de CD4 en la terapia inmunosupresora en vista de necesidad de terapia profiláctica contra bacterias u hongos (28,30).

Las principales limitantes respecto a los estudios de HIV en asociación con autoinmunidad, es que son retrospectivos, tipo cohorte y con poblaciones pequeñas generando un nivel de evidencia bajo. De la misma forma, la terapia inmunosupresora se empleaba en la antigüedad sin una pauta terapéutica de antirretroviral de alto impacto, generando condiciones que son diferentes al contexto actual.

Conclusiones

Las enfermedades autoinmunitarias son poco frecuentes en la población con HIV, con una incidencia comparable a la población general mayor y dada la presencia de epifenómenos inmunitarios es necesario el manejo integral de estas patologías.

La presentación clínica es variable, en ocasiones con mayor progresión, haciendo necesario un empleo de terapia inmunosupresora de forma temprana, que modifique el curso de la enfermedad. Es de vital importancia las posibles interacciones de fármacos inmunomoduladores y terapia antirretroviral, y deben ser tomadas en todos los pacientes con desarrollo de ambas patologías. Por último, el empleo de biológicos es seguro y la consideración es un seguimiento de conteo de CD4 en caso de necesidad de terapia profiláctica.

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§ionRank=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
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/>

Revisión de hepatitis B crónica en el embarazo. Review of chronic hepatitis B in pregnancy.

Carolina Brenes Herrera ¹, Marcela Sancho Angulo².

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

Contacto: carobrenesh@gmail.com

RESUMEN

La hepatitis B es un virus ADN de doble cadena, cuya infección es silenciosa en la mayor parte de los casos, sin síntomas y que puede pasarse a otras personas en la misma forma. Su infección crónica afecta más de 350 millones de personas a nivel mundial. La forma de transmisión más frecuente es la materno infantil, en especial en el momento del parto y si la carga viral materna es alta. Por lo tanto, se debe incentivar a toda paciente embarazada a la realización del tamizaje de serología con HBsAg en su primera consulta prenatal para detectar de forma precoz la enfermedad, y así reducir las consecuencias a largo plazo como la hepatitis crónica, cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular; estas aumentan en forma precoz si la infección se da al inicio de la vida.

Esta infección requiere manejo especializado durante y posterior al embarazo, ya que la terapia antiviral en mujeres embarazadas con alta virulencia puede reducir significativamente la transmisión vertical si se inicia en el tercer trimestre, siendo actualmente el tenofovir el primer tratamiento de elección, en vez de lamivudina, porque su uso se ha visto limitado por presentar altos niveles de resistencia.

De igual forma, se recomienda que todo recién nacido de madres con hepatitis B crónica debe recibir inmunoglobulinas y la primera dosis de la vacuna de hepatitis B, en las primeras 12 horas después del parto. No está contraindicada la lactancia materna.

Palabras Clave: Hepatitis B crónica, embarazo, transmisión vertical, tratamiento de hepatitis B.

ABSTRACT

Hepatitis B virus is a double chain DNA virus, and infection is usually silent, asymptomatic and can be transmitted to other people in the same way. It's chronic infection affects more than 350 million people in the World. Mother to child transmission is the first cause of transmission, specially at the time of birth and if the viral load is high. Therefore, screening every pregnant woman in their first prenatal visit, with HBsAg serology should be encouraged, in order to make an early diagnosis and prevent its chronic consequences like chronic hepatitis, cirrhosis, hepatic failure and hepatocellular carcinoma, which have a higher incidence if the infection occurs at birth.

This Infection requires specialized management during and after pregnancy, especially because treating pregnant women who have high viral loads with antivirals reduces

Cómo citar:

Brenes Herrera, C., & Sancho Angulo, M. Revisión de Hepatitis B Crónica en el Embarazo. Revista Ciencia Y Salud, 6(4), Pág. 55-62. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.463>

Recibido: 07/Feb/2022

Aceptado: 06/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



significantly vertical transmission. Nowadays, tenofovir is the first line treatment instead of lamivudine, because lamivudine has presented high resistance rates. It is also recommended that all newborns from mothers with chronic hepatitis B should receive immunoglobulins and the first dose of the hepatitis B vaccine in the first 12 hours birth and breastfeeding is not contraindicated.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Pregnancy, Vertical Transmission, Management of hepatitis B.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis B crónica (HBC) afecta alrededor de 250 millones de personas a nivel mundial, incluyendo 65 millones de mujeres en edad reproductiva. En E.E.U.U., alrededor de 23,000 mujeres embarazadas se les diagnostica HBC anualmente (1,2). Esto es de suma importancia ya que la transmisión materno-infantil es considerada la causa más frecuente de contagio en zonas endémicas (3). En Costa Rica, se realizó un estudio en 1986, en el cual tamizaron 172 mujeres de las cuales solo una resultó positiva por HbsAg, no se encontraron otros estudios de prevalencia más recientes en mujeres embarazadas. Sin embargo, en otros estudios un poco más recientes se determinó que la prevalencia de la HBC en la población era baja (4,5).

La prevención continua de la transmisión perinatal es un componente esencial para disminuir el impacto a nivel mundial del virus y su adecuado manejo en madres infectadas (6). Para tomar la decisión de cuándo empezar o discontinuar el tratamiento, se debe de tomar en cuenta la carga viral, estudios de laboratorio (ALT), semanas de gestación y avance de la enfermedad. Además, es imprescindible la adecuada inmunización del niño y saber cuándo se deben administrar inmunoglobulinas (7,8). Estas intervenciones son primordiales para disminuir la transmisión y mortalidad relacionada con la enfermedad, siendo las causas de morbimortalidad más importantes como la hepatitis crónica, cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular (6,7).

Esta revisión se enfoca en exponer la importancia del tamizaje y diagnóstico, resumir las estrategias más recientes para disminuir la transmisión vertical de este virus y su adecuado manejo.

Materiales y métodos

Para realizar esta revisión bibliográfica, se utilizaron las siguientes bases de datos en inglés y español: Pubmed, Dynamed, Elsevier, Cochrane y Scielo. Se recopilaron artículos de diferentes revistas y guías clínica como por ejemplo Nature, ACOG, AASLD, Repositorio del CENDEISS y Repositorios del Acta Médica Costarricense, publicados desde el 1986 hasta el 2021. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos en inglés: Viral Hepatitis B, Chronic Hepatitis B, Pregnancy, Vertical Transmission, Diagnosis, Management, Screening and prevention y en español "Hepatitis B", "Embarazo" y "Seroprevalencia". La búsqueda se enfocó en las generalidades del tema y la evidencia más actualizada para el manejo de la enfermedad.

Epidemiología

La prevalencia a nivel mundial de la HBC, según la revisión de Joshi, S. es aproximadamente 3.6%, con mayor prevalencia en África (8.8%) y el Pacífico Occidental (5.2) (1), siendo la transmisión perinatal aproximadamente un 50% de los casos en zonas endémicas, como se menciona en el artículo de Zhou, K. (9). Y como indica LG. Toro-Rendón a pesar de que existe una vacuna segura y efectiva, aún se diagnostican 50 millones de casos nuevos a nivel mundial cada año (10). En América Latina hay países de baja (<2%), intermedia (2-7%) y alta (>8%) prevalencia, según estudios previos y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS); además, según estudios de prevalencia en Costa Rica, publicados en el año 2001 y 2013, Costa Rica se podría clasificar como un país de baja prevalencia (0.5-1%), excepto en la región de San Isidro del General, donde se presentan prevalencias intermedias (5,11). La infección persistente del virus de Hepatitis B causa

importante morbilidad y mortalidad a nivel mundial (6). Como se menciona en la revisión de Hamburg-Shields E. y Prasad M., un 15-40% de las personas con infección crónica desarrolla complicaciones a lo largo de su vida, entre las más graves están: cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular (6). El riesgo de desarrollar hepatitis B crónica es inversamente proporcional a la edad de exposición al virus (1). Es decir, tal como lo menciona Joshi, S., un 90% de los neonatos sin vacunación contra el virus va a desarrollar hepatitis crónica, con gran riesgo de hacer carcinoma hepatocelular, en comparación con 5-10% de los adultos expuestos al virus (1). Sin embargo, según la revisión de Dionne-Odom, J., et al., con los programas actuales de vacunación, la prevalencia de infecciones en niños menores de 5 años ha disminuido hasta en 1.3% comparado a la era antes de la vacunación rondaba un 4.7% (8).

Fisiopatología

El VHB es un virus ADN con doble cadena parcial, encapsulado, que pertenece a la familia Hepadnaviridae, del cual existen 10 genotipos y su transmisión se puede dar por vía parenteral, sexual o vertical (6,12,13). El virus tiene tropismo hacia los hepatocitos, donde se replica y a largo plazo pueden llegar a presentar hepatitis crónica, como consecuencia de daño hepatocelular por la respuesta inmune, dando lugar a un aumento de las transaminasas y bilirrubinemia (1). Por la hepatopatía crónica que causa la infección persistente del VHB, la enfermedad puede evolucionar a hepatitis crónica, cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular (7). La incidencia del carcinoma hepatocelular es 100 veces mayor si la transmisión se da de manera vertical que si sucede la infección más adelante en la vida (8).

Como se menciona en revisiones como en las de Joshi y Patton, la primera causa de transmisión del VHB es vertical, con índices de infección entre 70-90% de madres seropositivas a niños sin profilaxis post exposición (1,7). Se han propuesto tres mecanismos para las vías de transmisión materno-infantil del VHB. El primero es por vía intrauterina, que ocurre de un 3 a 8%, en el cual la infección se puede dar por medio de la placenta o por células de la línea germinal infectadas por el virus (1). Un factor de riesgo independiente que afecta la infección por vía transplacentaria es la positividad del antígeno “e” de la hepatitis B (HBeAg), ya que este puede atravesar la placenta, y se ha visto que en ausencia de la expresión de este hay un menor riesgo de transmisión transplacentaria (14). Después, la segunda y más importante, que se puede dar hasta en un 35%, es en el momento del parto donde el niño se puede infectar por micro transfusión sanguínea, contacto directo o al deglutir fluidos maternos. El alto riesgo de contagio en este momento se puede explicar porque la sangre y los fluidos serosos son los fluidos corporales en los que se ha demostrado mayor concentración viral (1,7). Por último, en el período postparto es posible el contagio por medio de transmisión horizontal, fallo de la inmunoprofilaxis y por altas concentraciones del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en la leche materna (1). Un factor importante para la transmisión materno-infantil a tomar en cuenta, es la carga viral alta, ya que se ha visto que hay menos riesgo de transmisión cuando las madres tienen una carga viral menor a 200 000 IU/mL al momento del parto (1,9).

Tamizaje y Diagnóstico

Múltiples sociedades de medicina estadounidense recomiendan el tamizaje universal de Hepatitis B en el embarazo, por ejemplo, la Sociedad Americana de Médicos de Familia y el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos Estadounidense recomiendan tamizar a todas las mujeres embarazadas en su primera cita prenatal por hepatitis B (13,15). A nivel nacional, la Norma Oficial de Atención Integral a la Mujer Durante el Embarazo de Bajo Riesgo Obstétrico del Ministerio de Salud de Costa Rica indica que se debe incluir el tamizaje de VHB en los primeros laboratorios cuando se confirma un embarazo (16). Esto se hace con el objetivo de que toda mujer embarazada esté tamizada antes del segundo trimestre de embarazo y poder actuar a tiempo y prevenir el contagio materno-infantil. Se utiliza como método la serología sanguínea del HBsAg y si este se encuentra positivo es necesario hacer más pruebas para definir la actividad, cronicidad, estado de inmunización de la paciente, tales como el HBeAg, determinar la carga viral del ADN del virus de hepatitis B (HBV ADN) y transaminasemia (8). Además, cuando se hace el diagnóstico por primera vez, se recomienda realizar un hemograma completo, pruebas de coagulación, un ultrasonido hepático para estudiar

la evolución y estadiaje de la hepatopatía, asimismo se recomienda valorar la actividad inflamatoria y fibrosis hepática con métodos no invasivos como la elastografía transitoria (FibroScan) o paneles séricos de fibrosis o en su defecto por medio de una biopsia percutánea (13,17,18).

La hepatitis B crónica está definida por la persistencia de HBsAg por más de 6 meses (13). En el embarazo, esta suele ser asintomática y se diagnóstica por tamizaje materno universal (6). Sin embargo, hay que hacer diagnóstico diferencial con una hepatitis viral aguda, la cual suele presentarse similar a una hepatitis aguda causada por otros virus, con mal estado general, fiebre, dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos. En algunos casos, se pueden presentar con ictericia, elevación de las transaminasas, brote cutáneo y artralgias (6,13). Cualquier paciente embarazada con un cuadro clínico similar a este se debe hacer diagnóstico diferencial con hepatitis A, colestiasis, preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP o colestiasis relacionada con el embarazo (18). Por último, para determinar si la infección es aguda se puede confirmar con la presencia del anticuerpo anti-core IgM (Anti-HBc) del VHB (17). La interpretación de la serología del VHB se encuentra en la Tabla 1.

Tabla 1. Interpretación de los Marcadores Inmunológicos del Virus Hepatitis B de elaboración propia basada en la información de las referencias (11,17).

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-Hbe	HBV DNA
<i>Nunca Infectado</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Inmunidad por vacunación</i>	-	+	-	-	-	-	-
<i>Infección Resuelta</i>	-	+	-	-	-	+	-
<i>Infección Crónica</i>	+	-	+	-	+/-	+/-	+
<i>Infección Crónica, con viremia alta</i>	+	-	+	-	+	-	+
<i>Infección Aguda</i>	+	-	+	+	+	-	+

HbsAg = Antígeno de superficie del virus hepatitis B, Anti-HBs = Anticuerpos contra el Antígeno de superficie del virus hepatitis B, Anti-HBc = Anticuerpos anti-core del virus hepatitis B (IgG e IgM), HBeAg = Antígeno e del virus hepatitis B, Anti-Hbe = Anticuerpo anti-e del virus hepatitis B, HBV DNA = ADN del virus hepatitis B

*HBsAg: la presencia de este antígeno indica que la persona es infecciosa
 Anti-HBs: indica recuperación e inmunidad o una inmunización efectiva (≥ 10 IU/mL)
 Anti-HBc: se eleva tanto en la hepatitis B aguda como en la crónica
 HbeAg: indica replicación viral activa
 HBV DNA: cuantifica la carga viral*

En cuanto al diagnóstico de los niños de madres con Hepatitis B, se les debe realizar serologías por hepatitis B de 1 a 2 meses después de completar esquema de vacunación contra la hepatitis B, es decir idealmente entre los 9 a 12 meses de edad (17).

Tratamiento y Manejo

El tratamiento de la infección por Hepatitis B presenta múltiples desafíos que pueden afectar tanto a la madre como al feto durante el embarazo (8). La Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, por sus siglas en inglés) recomienda dar tratamiento a las pacientes que se encuentran en la fase inmune activa, basado en la carga del virus (HBV DNA) y los niveles de la alanina aminotransferasa (ALT) (2). Además, si una mujer que está en tratamiento antiviral queda embarazada, se deben tener consideraciones importantes y valorar la necesidad de cambiar la terapia, o definir si continuar con el tratamiento (2).

Por otro lado, es importante destacar que las pacientes que están en tratamiento antiviral deben tener un monitoreo continuo durante el embarazo y el postparto temprano, ya que existe la posibilidad de que ocurra una crisis de la enfermedad (2).

En cuanto a los medicamentos, de acuerdo con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), los tres fármacos orales que son considerados seguros durante el embarazo son los análogos nucleósidos que inhiben la ADN polimerasa como el tenofovir, lamivudina y telbivudina (6,11,7). De estos tres, la telbivudina y el tenofovir son considerados agentes clase B (su uso en estudios animales no demostró efectos teratogénicos); mientras que la telbivudina es considerada clase C, esto basado en ciertos efectos teratogénicos en el primer trimestre en conejos. El tenofovir es considerado el agente antiviral de elección en el embarazo, por su perfil de resistencia y seguridad, ya que se ha demostrado menor resistencia en comparación con los otros antivirales (7-9,19).

Actualmente, el HBV DNA es el marcador viral más importante para predecir transmisión perinatal, ya que se ha determinado que a mayor HBV DNA, mayor la transmisión materno-infantil. En un estudio realizado en Australia, de 313 mujeres embarazadas con HBsAg positivo y HBV DNA elevado ($\log >8 \log_{10}$ copias/ml), 9% de los niños fue infectado durante el embarazo, a pesar de adecuada inmunoprofilaxis, por lo que es un marcador que se utiliza para determinar la necesidad de terapia durante el embarazo (19). Como alternativa, en países de recursos limitados se ha propuesto cuantificar el HbsAg y HbeAg como predictores de riesgo de la transmisión materno-infantil (1,12).

Terapia antiviral en mujeres que quedan embarazadas

Si una mujer con HBC está planeando quedar embarazada en el futuro lejano, es decir más de 18 meses y es candidata a una terapia antiviral, se podría considerar terapia con interferón, aunque los resultados son subóptimos. Por otro lado, en mujeres que desean quedar embarazadas pronto, no se recomienda iniciar terapia antiviral por la exposición del feto en el primer trimestre (20).

Lo esencial es discutir sobre las ventajas y desventajas de seguir en tratamiento antiviral a la hora de quedar embarazada, pero en el caso de las mujeres con fibrosis avanzada o cirrosis, o evidencia de actividad de la enfermedad (basado en el aumento de ALT, o histología), se debe iniciar terapia antiviral tomando en cuenta riesgo/beneficio y continuar durante todo el embarazo (9,20). En el caso de mujeres con terapia previa al embarazo, suele discontinuarse en el primer trimestre, debido a que el riesgo de teratogenicidad es alto y reiniciarlos en el segundo trimestre únicamente si hay una evidente indicación clínica. Para las pacientes que detuvieron el medicamento durante el embarazo, si no tiene una indicación significativa para reiniciarlo en el tercer trimestre, se deben revisar los niveles de ADN del virus en la semana 26-28, para valorar la necesidad de reiniciar el medicamento y así disminuir el riesgo de transmisión (9).

Sin embargo, la mayoría de las mujeres en edad reproductiva con el virus suele encontrarse en la fase inmunotolerante o en estadios tempranos de la enfermedad, donde no está indicado iniciar terapia antiviral, a menos que tengan concentraciones elevadas del virus. En estos casos se iniciaría terapia en el tercer trimestre, ya que se ha demostrado importante reducción de transmisión perinatal y pocos riesgos de teratogenicidad en el feto (20).

Estrategias para prevenir la transmisión perinatal

En zonas endémicas, la incidencia de la transmisión vertical del virus por exposición a sangre o fluidos maternos durante el parto es sumamente alta (2). Se recomienda que neonatos nacidos de madre con HBC deben recibir una dosis de inmunoglobulina humana anti hepatitis B (0.5 mL) intramuscular y una primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B en las primeras 12 horas de su nacimiento (2,20).

Múltiples estudios recomiendan dar profilaxis antiviral cuando el ADN viral de la madre está >200,000 UI/mL, sin importar los niveles de la ALT, como una alternativa para disminuir la transmisión perinatal (2,8,9). El tiempo de inicio para dar profilaxis es durante el tercer trimestre, preferiblemente entre la semana 28-32 de gestación, porque da tiempo de suprimir la carga viral antes del parto y prevenir la transmisión vertical (8).

La lamivudina se ha utilizado para prevenir la transmisión perinatal y es considerado un agente seguro y anteriormente el más utilizado en HBC en el embarazo (14). Una prueba controlada aleatorizada reportó que la tasa de aparición de lactantes seropositivos por el virus de hepatitis B del grupo que fue tratado con lamivudina (18%) fue menor en comparación con el grupo placebo (39%). Recientemente, se demostró que su uso durante el tercer trimestre era de riesgo por la capacidad de producir ciertas mutaciones resistentes y además su poca actividad antiviral (14). Al demostrarse resistencia al tratamiento con lamivudina, ya no es considerada el tratamiento de primera línea y se cambió a telbivudina, que demostró eficiencia en prevenir la transmisión perinatal en pacientes con una alta viremia y antígeno (HBeAg) positivo (14). Ambos medicamentos eran bien tolerados, a pesar de causar elevación de la creatinina y miopatías en algunas pacientes (2).

Tenofovir es otro agente seguro utilizado en mujeres con infección por HIV durante el embarazo (14). Por lo que, por su alta actividad antiviral, el beneficio materno y fetal y su menor tasa de resistencia, es considerada actualmente la terapia más efectiva para prevenir la transmisión del virus de hepatitis B. En un estudio retrospectivo, se demostró que al grupo de recién nacidos tratados con tenofovir en la semana 18-27 de gestación, ninguno presentó infección en comparación con el grupo de recién nacidos que no recibió tratamiento (8.3%) (10,7).

Manejo durante el parto y postparto

Hay poca información sobre la forma adecuada de realizar el parto (9). A pesar de eso, existen estudios en donde se prefiere realizar cesárea por la evidente disminución de transmisión vertical, pero otros estudios han demostrado que no hay ningún beneficio (20). En un estudio de 492 mujeres con el antígeno positivo (HBsAg) y lactantes que recibieron adecuada profilaxis, el riesgo de transmisión perinatal fue menor al realizar cesárea (1.4%), en comparación con parto vaginal (3.4%) (9). Además, se determinó que no hubo transmisión en mujeres con niveles de ADN del virus menor a 200,000 UI/mL, sin importar el método del parto (9). En los últimos estudios, se llegó a la conclusión que realizar cesárea electiva no tenía impacto en la transmisión en pacientes que habían recibido inmunoprofilaxis, por lo que realizarla no es una indicación absoluta en estos casos (19).

La lactancia materna no está contraindicada en mujeres con infección crónica por hepatitis B (9). A pesar de que HBsAg, HBeAg y el ADN del virus de hepatitis B se encuentran en la leche materna, la transmisión por esta es poco frecuente (19). La lactancia no aumenta el riesgo de transmisión en los lactantes que recibieron inmunoprofilaxis. Las mujeres en tratamiento antiviral tienen una pequeña cantidad de metabolitos del medicamento en la leche materna, por lo que las mujeres que iniciaron terapia únicamente como profilaxis

pueden suspender el tratamiento posterior al parto. Mientras que en mujeres con indicación de continuar terapia antiviral por enfermedad activa, la decisión de suspender el tratamiento para dar lactancia va a estar determinada por los niveles de la ALT y la progresión de la enfermedad sin el medicamento (9). Por ende, las guías actuales permiten dar lactancia materna durante la terapia con lamivudina y tenofovir, a pesar de que no hay suficientes datos de seguridad a largo plazo (19).

CONCLUSIÓN

En conclusión, la hepatitis B en el embarazo representa tanto un reto como una ventana de oportunidad para reducir la transmisión de esta enfermedad. En especial, porque la infección crónica durante el embarazo representa la primera causa de transmisión de este virus en zonas endémicas. A nivel nacional, se deben realizar más estudios de prevalencia ya que no hay información reciente sobre la epidemiología nacional del virus. Asimismo, es necesario implementar y fomentar el tamizaje universal en las mujeres embarazadas para dar el manejo adecuado y en el tiempo oportuno, al igual que hay que seguir incentivando la disponibilidad de la vacuna para todos los niños con el fin de disminuir la incidencia. Estas medidas son de suma importancia ya que, si la infección se da desde el nacimiento, esto aumenta tanto la infección crónica como las consecuencias a largo plazo, las cuales representan un gran impacto en la salud pública mundial.

Agradecimientos

Se le agradece al Dr. Fernando Brenes Pino por contribuir en la autoría de este artículo.

Declaración de Financiamiento

No hay ningún financiamiento que declarar.

Declaración de Conflicto de Interés

No hay ningún conflicto de interés que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and Pregnancy: Virologic and Immunologic Characteristics. *Hepatol Commun.* 2020;4(2):157-71.
2. Aslam A, Reyes KJC, Malladi VR, Ishtiaq R, Lau DTY. Management of chronic hepatitis B during pregnancy. *Gastroenterol Rep.* 2018;6(4):257-62.
3. Kar P, Mishra S. Management of hepatitis B during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;17(3):301-10.
4. Valle Solano R del, Salom Echeverría I, Broutin Pochet A, Fonseca González J, Mora Abarca C, Brenes Pino F, et al. Estudio epidemiológico de la transmisión vertical (madre-hijo) del virus de la hepatitis B. *Rev costarric cienc méd.* 1986;7(2):169-71.
5. Leiva-Hidalgo J, Madrigal-Méndez A, Salas-Segura D. Seroprevalencia de hepatitis B, C y VIH en indigentes en Costa Rica. *Rev Costarric Salud Pública.* 2013;22:113-8.
6. Hamburg-Shields E, Prasad M. Infectious hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;00(00):528-30.

7. Patton H, Tran TT. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;11(7):402-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.30>
8. Dionne-Odom J, Cozzi GD, Franco RA, Njei B, Tita ATN. Treatment and prevention of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;2016. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.09.002>
9. Zhou K, Terrault N. Management of hepatitis B in special populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(3):311-20.
10. Toro-Rendón LG. Infección por el virus de la Hepatitis B en el embarazo. *Rev Médicas UIS*. 2018;31(2):49-56.
11. Taylor ML, García Z, Holst I, Somogyi T, Cunningham L, Visoná KA. Seroprevalencia de los Virus de la Hepatitis A y B en Grupos Etarios de Costa Rica. *Acta Med Costarric*. 2001;43(4).
12. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;18(2):117-30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-00361-w>
13. Wilkins T, Zimmerman D, Schade RR. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;81(8):965-72.
14. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol* [Internet]. 2016;77:32-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.02.003>
15. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(4):349-54.
16. Ministerio de Salud. Norma Oficial Atención Integral a la Mujer durante el Embarazo de Bajo Riesgo Obstétrico No 39740. 39740 Costa Rica: Poder Judicial; 2016.
17. Cryer AM, Imperial JC. Hepatitis B in Pregnant Women and their Infants. *Clin Liver Dis*. 2019;23(3):451-62.
18. Wong GLH, Wen WH, Pan CQ. Hepatitis B—management of acute infection and active inflammation in pregnancy—a hepatologist’s perspective. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;68:54-65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.014>
19. Lao TT. Hepatitis B – chronic carrier status and pregnancy outcomes: An obstetric perspective. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2020;68:66-77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.006>
20. Patton H, Tran TT. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(7):402-9.

Manejo médico y quirúrgico de hiperhidrosis.

Medical and surgical management of hyperhidrosis.

Yokarime Mónica Rivera Solís¹, Eugenia María Vargas Cabezas², Renato Brenes Barrantes³

1. Médico General Caja Costarricense del Seguro Social Limón, Costa Rica.
2. Médico General Trabajador independiente, San José Costa Rica
3. Cirujano de Tórax Caja Costarricense del Seguro Social, San José Costa Rica

Contacto: yokarime.rivera.97@gmail.com

RESUMEN

La hiperhidrosis es una condición de sudoración excesiva que puede deberse a causas primarias o secundarias. De forma primaria, es provocada en una gran mayoría de los casos por una disfunción autonómica que lleva a un control deficiente de la sudoración emocional durante la vigilia. En los casos secundarios se debe a factores fisiológicos, patológicos, medicamentosos o por toxinas, que pueden causar una sudoración excesiva, esto se puede dar tanto durante el sueño como en la vigilia. Es una condición de la cual no hay datos epidemiológicos tan claros, ya que las personas no tienden a consultar por esto debido a la connotación psicológica que tiene. Existen diversas medidas que se pueden adoptar para evitar o reducir la sudoración y también tratamientos farmacológicos. Inicialmente, se aborda mediante antiperspirantes tópicos, sin embargo en los casos que no responden, o se presenta hiperhidrosis secundaria, puede ameritar el uso de algunos tratamientos sistémicos, inyecciones de toxina botulínica y finalmente, en algunos casos se recurre al manejo quirúrgico. El manejo quirúrgico se realiza en su mayoría por medio de simpatectomía torácica videoasistida con excelentes resultados.

Palabras Clave: hiperhidrosis, termorregulación, anticolinérgicos, antiperspirantes, simpatectomía

ABSTRACT

Hyperhidrosis is a condition in which there is excessive sweating, this disease can be from primary or secondary causes. Primary hyperhidrosis is due to an autonomic dysfunction that provokes suboptimal control of emotional sweating during vigil activity. In secondary cases, it is due to physiological, pathological, medication or toxin factors, which can cause excessive sweating, that can happen during both sleep and wakefulness. It is a condition for which there is no such clear epidemiological data, since people do not tend to consult for this, because of the psychological connotation it has. There are several measures that can be taken to reduce or avoid sweating, and also pharmacological treatments. Initially topical antiperspirants are used, however if there is not an adequate response, or the cause is secondary, the condition may require systemic treatments, botulinum toxin injections and finally, in some cases, surgical management. The most common surgical procedure is video-assisted thoracic sympathectomy, and it has excellent results.

Keywords: Hyperhidrosis, thermoregulation, anticholinergics, antiperspirants, sympathectomy.

Cómo citar:

Rivera Solís Y. M. et al. Manejo médico y quirúrgico de hiperhidrosis. Revista Ciencia Y Salud, 6(4), Pág. 63-70. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.443>

Recibido: 07/Feb/2022

Aceptado: 06/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



INTRODUCCIÓN

La hiperhidrosis es una condición en la cual existe sudoración excesiva que excede las necesidades fisiológicas termorreguladoras del cuerpo (1,2). Se puede clasificar en hiperhidrosis primaria y secundaria. Con respecto a la hiperhidrosis primaria, su etiología es poco clara; se debe a una disfunción compleja del sistema nervioso autónomo que causa hiperactividad en las glándulas ecrinas estructuralmente normales. La hiperhidrosis secundaria se origina debido a medicamentos, condiciones fisiológicas o enfermedades (1). El manejo de esta patología desde el primer nivel de atención es de suma importancia, ya que ocasiona deterioro en la calidad de vida debido a exceso de sudoración al realizar actividades diarias y a la sensación de vergüenza que esta puede ocasionar. Existen varias opciones de tratamiento las cuales se dividen en agentes tópicos, medicamentos sistémicos, procedimientos mínimamente invasivos y quirúrgicos (2).

Materiales y métodos

El presente artículo consiste en una revisión bibliográfica sobre la hiperhidrosis. Se seleccionaron y utilizaron 15 artículos científicos recientes de base de datos suscritas al sistema de bibliotecas, documentación e información de la Universidad de Costa Rica (SIBDI): Science Direct, Clinical Key y PubMed, además también se utilizó la base Scielo. Se utilizó literatura en inglés y español. No se presentan conflictos de interés.

Epidemiología

La prevalencia de la enfermedad es difícil de determinar debido a que el paciente tarda tiempo en consultar o no consulta debido a que desconocen que esta condición puede ser tratada. Se calcula que en Estados Unidos afecta al menos a 4.8% de la población. Suele afectar a ambos sexos de igual forma, sin embargo el sexo femenino consulta más al respecto para opciones terapéuticas. La causa más común es la hiperhidrosis primaria en más del 90% de los casos. La edad de presentación usualmente ronda entre los 14 y los 25 años. En adolescentes suele presentarse más en palmas y plantas. Luego de la adolescencia se presenta principalmente en axilas. En general, las zonas más afectadas son axilar (51%), plantar (30%), palmar (24%) y facial (10%) (3). Hasta dos tercios de los pacientes reportan historia familiar de hiperhidrosis por lo que la predisposición genética es probable (4).

Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología de la hiperhidrosis, esta se ha explicado como una disfunción neuronal autonómica que se da en las zonas con mayores concentraciones de glándulas ecrinas, como las axilas, palmas y plantas. Estas glándulas son de inervación simpática, postganglionar y el neurotransmisor principal es la acetilcolina. Las conexiones que llevan señales a estos centros simpáticos vienen desde la corteza cerebral, hipotálamo y por el asta lateral de la médula espinal (5).

La secreción normal de las glándulas ecrinas es de 0.5-1 mL/min y solo el 5% de las glándulas ecrinas está sudando a un tiempo determinado. En la hiperhidrosis secundaria, la cantidad de sudoración puede llegar hasta 40 ml/m²/min. Esto se ha explicado por hiperexcitabilidad neurogénica, que lleva a una secreción anormal de sudor (3).

Las glándulas ecrinas se activan principalmente por estímulos emocionales, que se controlan principalmente en el centro de control de la sudoración en el hipotálamo (3). Se postula por esto que la hiperhidrosis primaria se debe a un control central deficiente de la sudoración emocional. Dado que la sudoración emocional no se da durante el sueño ni sedación, este es un criterio para la hiperhidrosis primaria (4,5).

La hiperhidrosis secundaria se da en menos del 10% de los casos. Se pueden dividir las causas según sea focal o generalizada. En el caso de la hiperhidrosis focal, por lesiones en médula o en las cadenas ganglionares simpáticas, o la hiperhidrosis gustatoria, que se da por ingerir alimentos picantes. Por otro lado, la hiperhidrosis generalizada puede deberse a enfermedades sistémicas metabólicas o endocrinas, por

fármacos, como sertralina, por toxinas, por insuficiencia cardíaca congestiva, neumopatía crónica, abuso de alcohol, malignidad, enfermedad febril, enfermedades psiquiátricas, por disautonomías hereditarias, o incluso puede ser compensatoria. La hiperhidrosis compensatoria se da cuando inicia la sudoración excesiva en otra parte del cuerpo, distinta a la que ya fue tratada (4,5,6).

En el caso de la hiperhidrosis secundaria, la sudoración es usualmente generalizada, aunque puede ser focal, unilateral y asimétrica; y puede darse durante el sueño o despierto (3,6).

Criterios diagnósticos de hiperhidrosis primaria

Incluyen sudoración excesiva por al menos 6 meses, sin causa obvia y que tenga al menos dos de las siguientes características:

- afecta las actividades diarias
- patrón de sudoración bilateral y relativamente simétrico, que ocurra al menos una vez por semana
- inicio de síntomas antes de los 25 años
- ausencia de sudoración al dormir
- historia familiar de hiperhidrosis (4,5).

Abordaje clínico

La hiperhidrosis es una condición que se puede diagnosticar mediante historia clínica y examen físico únicamente, rara vez se requieren otros estudios. Antes de hacer el diagnóstico de hiperhidrosis primaria, se debe excluir que se deba a una hiperhidrosis secundaria, en cuyo caso se deberá buscar la causa. (3,4,5)

Es importante tomar en cuenta la severidad de la enfermedad, ya que esta supone una carga emocional importante para el paciente y puede afectar de forma muy importante su bienestar emocional, su vida social y relaciones interpersonales (4). Existen algunas escalas para determinar la severidad y así dirigir el tratamiento, así como para estimar el impacto en la calidad de vida del paciente, con el fin de ver si al mes de tratamiento ha habido una mejoría (3).

Manejo

Existen varias opciones de manejo para la hiperhidrosis primaria, según la severidad.

1. Evitar los desencadenantes

Algunas situaciones que el paciente puede evitar son los espacios con muchas personas, la comida picante, el alcohol, la ropa muy ajustada y de telas sintéticas y los zapatos muy oclusivos. A esto se le pueden agregar estrategias, como usar ropa de algodón o lana, utilizar zapatos de cuero, o realizar cambios frecuentes de medias, utilizar plantillas absorbentes en los zapatos o talcos (7).

2. Manejo farmacológico

a. Tratamiento tópico

El hexahidrato de cloruro de aluminio al 20% es el tratamiento tópico más utilizado, de primera línea para casos leves a moderados (3,7). Es un antiperspirante y actúa cuando las sales de aluminio junto con los mucopolisacáridos del sudor, formando precipitados que bloquean los ductos de las glándulas ecrinas. Debe

aplicarse en la piel seca, antes de dormir, para lavarse luego de 8 horas y se debe repetir cada 24-48 horas hasta lograr anhidrosis. Cuando se logra la anhidrosis, se usa tratamiento de mantenimiento, que puede ser de una o dos veces por semana. Sin embargo, puede darse miliaria porque no bloquea la formación del sudor, solo la secreción de este de las glándulas. Asimismo, puede irritar la piel en pocos días (7).

Existen algunos antiperspirantes de otras formulaciones como zirconio de aluminio, que funcionan por bastantes días sin irritar la piel. También existen tratamientos tópicos con anticolinérgicos, sin embargo no se ha probado su eficacia. Otros astringentes podrían tener efecto irritativo sobre la piel (7).

b. Tratamiento oral

Esto se tiende a reservar para pacientes con hiperhidrosis resistente a tratamiento o cuando es generalizada (7).

- Anticolinérgicos

El glicopirrolato es un tratamiento anticolinérgico que no cruza la barrera hematoencefálica, por lo que no tiene tantos efectos secundarios. La oxibutinina también es bastante utilizada, sin embargo si cruza la barrera hematoencefálica, puede tener más efectos adversos. Para mejorar la tolerancia se puede iniciar con una dosis baja, de 2.5 mg y gradualmente ir aumentando hasta 10-15mg.

Hasta un tercio de los pacientes deja los anticolinérgicos debido a los efectos adversos, que incluyen sequedad bucal, visión borrosa, ojos secos, retención urinaria, hipotensión ortostática, problemas gastrointestinales y hasta somnolencia. Además, están contraindicados en pacientes con íleo paralítico, estenosis del píloro y miastenia gravis (7).

- Otros medicamentos

En los casos que la hiperhidrosis es desencadenada por ansiedad, las benzodiacepinas y beta-bloqueadores pueden ser útiles en el manejo. La indometacina se ha evidenciado que es efectiva, posiblemente al inhibir la formación de prostaglandinas y secreción de sudor. Los bloqueadores de canales de calcio también pueden ser efectivos al bloquear la secreción de acetilcolina mediada por calcio (7).

c. Otras medidas

- Iontoforesis

Esta terapia se basa en el uso de agua y el paso de iones a través de la piel, usando un dispositivo que genera una corriente eléctrica determinada. Se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero se postula que hay un bloqueo mecánico de los ductos. Puede utilizarse agua sola, o con bicarbonato de sodio o glicopirrolato de una tableta molida. Se utiliza de dos a tres veces por semana, hasta la anhidrosis y posteriormente se usa una vez por semana, como mantenimiento (3,8).

- Toxina botulínica

Esta toxina se utiliza para bloquear las sinapsis colinérgicas y es el que mejores resultados da en la hiperhidrosis, como primera o segunda línea. Consiste en una inyección intradérmica en la zona afectada y los resultados pueden durar hasta 6-9 meses. Es una opción segura y efectiva en el tratamiento de hiperhidrosis primaria (3,9). Está contraindicada en pacientes con neuropatías o enfermedades de la unión neuromuscular, embarazo, lactancia, dermatitis o dermatosis activa y atrofia dérmica (7,8,10). Algunos pacientes notan aumento de la sudoración en el área circundante no tratada (10).

- Otras opciones terapéuticas:

Existen opciones terapéuticas como la termólisis por micro ondas, el ultrasonido y curetaje por excisión menor, haciendo una resección de glándulas ecrinas de la zona afectada (8).

3. Manejo quirúrgico: Simpatotomía torácica videoasistida

La primera simpatectomía realizada para tratar hiperhidrosis se realizó en 1920 por Anastas Kotzareff. En 1942 se realizó la primera simpatectomía toracoscópica. Las glándulas ecrinas responsables de hiperhidrosis son inervadas por fibras C no mielínicas de los nervios simpáticos y su principal neurotransmisor es la acetilcolina. Si bien es cierto, la cadena simpática no es extirpada del paciente, el término comúnmente utilizado es “simpatectomía”, aunque el técnicamente correcto es “simpatotomía”. La principal indicación de simpatectomía cérvico-torácica es la hiperhidrosis, aunque también se indica para síndrome de prolongación de QT refractario y síndrome de Raynaud. Se prefiere la simpatectomía transtorácica debido a que su acceso más sencillo a la cadena simpática, menos riesgo de síndrome de Horner, tiempo de recuperación más corto y buen resultado cosmético en comparación con la vía paravertebral. Para la simpatectomía toracoscópica videoasistida (VATS) se utiliza anestesia con tubo endotraqueal con períodos de apnea y otra alternativa menos utilizada es intubación endotraqueal con tubo doble lumen con el fin de realizar aislamiento pulmonar. Se coloca al paciente en decúbito dorsal con el tronco en un ángulo de 45 grados y los brazos en abducción a 90 grados (11).

En el caso de hiperhidrosis palmar y axilar, se realiza termoablación del tercer y cuarto ganglio simpático, en craneofacial se realiza del segundo ganglio simpático. La primera incisión se realiza en la línea axilar anterior a nivel del 4to o 5to espacio intercostal para introducir la cámara. La segunda incisión se realiza en línea axilar media en el segundo o tercer espacio intercostal para introducir los instrumentos quirúrgicos. Se utilizan trocars de 5 mm al realizar las incisiones para proteger las estructuras y se insufla la cavidad con dióxido de carbono. La cadena simpática se puede identificar como un cordón multinodular blancuzco longitudinal a través de la pleura parietal en la región posterolateral de la vértebra torácica por encima de las cabezas de las costillas. Se disecciona la pleura parietal y se procede a cauterizar los ganglios simpáticos, una alternativa es usar clips vasculares. Posterior a esto, se procede a la expansión del pulmón y cierre de herida quirúrgica. Se debe realizar una radiografía de tórax control para verificar la expansión del pulmón y/o existencia de neumotórax residual (11).

Las contraindicaciones para este procedimiento son infecciones pulmonares activas con derrame pleural, enfermedades que causan adherencias pleurales densas como la tuberculosis y la radioterapia torácica. La tasa de éxito de la cirugía es del 96 al 100% para hiperhidrosis palmar, del 63 al 100% para hiperhidrosis axilar y de un 87 a 100% para hiperhidrosis craneofacial con mejoría en la calidad de vida del 90% cinco años posterior a la simpatectomía. La simpatectomía por VATS es mínimamente invasiva, segura y efectiva. El neumotórax es la complicación perioperatoria más común, hasta 75% de los pacientes presenta neumotórax residual, sin embargo suele resolver con oxigenoterapia. Puede ocurrir hemorragia intraoperatoria debido a la laceración de venas intercostales. Durante la cirugía se puede dar una bradicardia transitoria. Se puede dar el síndrome de Horner al cauterizar el ganglio estrellado, segundo y tercer ganglio, sin embargo al solo manipular el tercer y cuarto ganglio esta complicación es poco frecuente (11,12).

Muchos de los pacientes con hiperhidrosis palmar y/o axilar asocian hiperhidrosis plantar; aunque este no es un método específico para hiperhidrosis plantar, se ha demostrado mejoría de esta en 80% de los pacientes, sin embargo hay caída en esta mejoría (60%) en el primer año postcirugía. Puede existir hiperhidrosis compensatoria la cual se da en regiones en las que previamente la sudoración era normal como en el abdomen, espalda, y muslos, esta usualmente disminuye a través del tiempo (11).

En un estudio retrospectivo realizado durante los años 2000 a 2014 se analizó el efecto de la edad, índice de masa corporal y nivel resecao (G2, G3 Y G4 vs G3 y G4) en la calidad de vida posterior a simpatectomía por

VATS en una muestra de 1633 pacientes con hiperhidrosis primaria. Se documentó que el número de casos de hiperhidrosis craneofacial se da más frecuentemente en pacientes mayores. La edad no tuvo efectos en los resultados sobre la calidad de vida de los pacientes que se realizan cirugía. El índice de masa corporal elevado sí tuvo efecto sobre la calidad de vida posterior debido al aumento de las dificultades técnicas por biotipo. La resección de mayor número de ganglios incluyendo T2 y el índice de masa corporal elevados están relacionados con mayor incidencia de hiperhidrosis compensatoria. En otro estudio retrospectivo multicéntrico realizado en China del 2003 a 2016 con muestra de 10275 pacientes se concluyó también que el efecto adverso más común es la sudoración compensatoria y se ha notado que esta es menos frecuente cuando se secciona a un nivel torácico más bajo T3 o T4 y se conserva T2 (12,13).

Una alternativa de la sección de la cadena ganglionar es la colocación de clips para interrumpir la transmisión nerviosa de la cadena simpática torácica. En un estudio prospectivo de 299 pacientes que se realizaron simpatectomía por medio de "clipping" entre el 2007 y 2015, se evaluaron los resultados en la mejoría de hiperhidrosis con este procedimiento y la mejoría también de la hiperhidrosis compensatoria no tolerada al remover los clips. Se documentó efectiva en el 92,3% de los casos. De la muestra, 2.7% de los pacientes desarrolló hiperhidrosis compensatoria no tolerada y el 62% de los pacientes que se removieron los clips tuvo resolución de esta. Se concluyó que el "clipping" es un procedimiento efectivo y permite reversión de hiperhidrosis compensatoria al retirarlos. Sin embargo, a nivel nacional y por consenso de experiencia no se utiliza la simpatectomía con uso de clips, ya que estos por necrosis e isquemia de la fibra simpática se desprenden con el paso de los meses y se pierde la eficacia del efecto en la hiperhidrosis de la cirugía (14).

A nivel nacional, se realizó un estudio retrospectivo con una muestra de 80 pacientes con hiperhidrosis primaria. Durante el período del 2003 al 2006, se realizaron 165 simpatectomías por videotoracoscopía, posterior a 3 meses 92.5 % de los pacientes resolvieron su sudoración palmar y el porcentaje de satisfacción del procedimiento quirúrgico fue de 88.75%. Se presentó sudoración compensatoria postquirúrgica en 92.5% de los pacientes, siendo la sudoración en menor grado la más prevalente (63.4%) y el grado de sudoración compensatoria deshabilitante la minoría con 2.8%. No hubo mortalidad asociada con el procedimiento. Basado en este estudio, la técnica quirúrgica en Costa Rica es eficaz y segura (15).

La simpatectomía torácica también tiene indicación en trastornos del ritmo como el síndrome de QT prolongado, esta se ha descrito desde los años setentas. Este es un síndrome idiopático y congénito que se caracteriza por intervalo QT prolongado y tiene alta incidencia de taquiarritmia, síncope y muerte súbita. Los episodios severos ocurren típicamente durante el ejercicio físico o crisis emocionales por lo que se concluye que el sistema nervioso simpático tiene un papel activo en la génesis de la enfermedad. La mortalidad de los pacientes sin tratamiento es de hasta 78%. Se utilizan betabloqueadores para prevenir crisis, los cuales son efectivos en el 80% de los casos. La simpatectomía está indicada cuando a pesar de tratamiento médico se continúa con síntomas como episodios sincopales. Se ha observado que la simpatectomía izquierda por VATS reduce el arresto cardíaco, el síncope, la necesidad de uso de beta bloqueadores y la duración del intervalo QTc (11,16).

CONCLUSIONES

La hiperhidrosis es una condición caracterizada por sudoración excesiva, la cual se clasifica en primaria y secundaria.

El tratamiento de primera línea es médico con sales de aluminio o anticolinérgicos, también con toxina botulínica y en última instancia manejo quirúrgico.

La simpatectomía torácica videoasistida es un método quirúrgico seguro, poco invasivo y seguro para el tratamiento de hiperhidrosis primaria; el cual también tiene indicación en síndrome de QT prolongado.

Declaración de Conflicto de Interés

Los autores no presentan conflicto de intereses

Declaración de Financiamiento

Los autores no presentan financiamiento

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Attard N. Acne, hidradenitis suppurativa and hyperhidrosis. *Medicine*. 2021;49(6):381-386.
2. Hoverson K, Kandula P. Hyperhidrosis. *Advances in Cosmetic Surgery*. 2020;3(1):155-163.
3. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review. Etiology and clinical workup. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(3):657-666.
4. McConaghy J, Fosselman D. Hyperhidrosis: Management Options. *American Family Physician*. 2018;97(11):729-733.
5. Lakraj A-A, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: Anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins*. 2013;5(4):821-40.
6. Hyperhidrosis- Clinical Overview [Internet]. *Www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr*. 2022 [citado 13 Enero 2022]. Disponible en:
https://www-clinicalkey-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/clinical_overview/76-s2.0-B9780323755702004641
7. Nawrocki S, Cha J. The etiology, diagnosis, and management of hyperhidrosis: A comprehensive review. Therapeutic options. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;81(3):669-680.
8. Hoverson K, Kandula P. Hyperhidrosis. *Advances in Cosmetic Surgery*. 2020;3(1):155-163.
9. Nawrocki S, Cha J. Botulinum toxin: Pharmacology and injectable administration for the treatment of primary hyperhidrosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2020 [citado 2 Febrero 2022];82(4):969-979. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(19\)33134-2/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(19)33134-2/fulltext)
10. Zimmerman E, Fowler G. Pfenninger & Fowler's Procedures for Primary Care. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.; 2020.
11. Sidawy A, Perler B, Wolosker N, Kauffman P. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019.
12. Chen J, Liu Y, Yang J, Hu J, Peng J, Gu L et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary palmar hyperhidrosis: A retrospective multicenter study in China. *Surgery* [Internet]. 2019 [citado 2 Febrero 2022];166(6):1092-1098. Disponible en: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(19\)30314-9/fulltext](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(19)30314-9/fulltext)
13. Leiderman D, Milanez de Campos J, Kauffman P, Tedde M, Yazbek G, Teivelis M et al. The relation between age and outcomes of thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: The older the better. *The*

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery [Internet]. 2018 [citado 1 Febrero 2022];156(4):1748-1756. Disponible en: [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(18\)31519-8/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(18)31519-8/fulltext)

14. Fibla Alfara J, Molins López-Rodó L, Hernández Ferrández J, Guirao Montes Á. Effectiveness of Bilateral Clipping of the Thoracic Sympathetic Chain for the Treatment of Severe Palmar and/or Axillary Hyperhidrosis and Facial Flushing. *Cirugía Española (English Edition)* [Internet]. 2019 [citado 1 Febrero 2022];97(4):196-202. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173507719300754?via%3Dihub>

15. Chamorro-Castro R, Robelo-Pentzke B, Garita-Jiménez E, Miranda-Chavarría J, Mainieri-Hidalgo J, Salazar-Vargas C. Hiperhidrosis primaria, tratamiento mediante simpatectomía por videotoracoscopia. [Internet]. *Scielo.sa.cr*. 2006 [cited 22 June 2022]. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022006000400009

16. Surman T, Stuklis R, Chan J. Thoracoscopic Sympathectomy for Long QT Syndrome. Literature Review and Case Study. *Heart, Lung and Circulation* [Internet]. 2019 [citado 1 Febrero 2022];28(3):486-494. Disponible: [https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506\(18\)30067-2/fulltext](https://www.heartlungcirc.org/article/S1443-9506(18)30067-2/fulltext)

Retinopatía del Prematuro: Revisión bibliográfica actualizada. Retinopathy of Prematurity: Updated Bibliographic Review.

Catalina Castrillo Hine¹, Esteban Azúa Morera², Isabel Morelli Martínez³, Carlos Javier Elizondo Ramos⁴

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

Contacto: catcr95@hotmail.com

RESUMEN

La retinopatía del prematuro (RDP) es la causa principal de ceguera en pacientes pediátricos. Se trata de una patología multifactorial del desarrollo de los vasos sanguíneos retinales en niños prematuros. Los factores de riesgo se pueden clasificar en tres grupos: factores maternos, infantiles y perinatales/prenatales. De los nacidos con bajo peso o muy bajo peso, hasta un 60% desarrollarán algún grado de RDP, de estos, 8% tendrá enfermedad severa y 6% requerirá tratamiento. El diagnóstico se basa en el tamizaje al nacimiento. Actualmente, se recomienda el tamizaje no solo de RDP, sino también de sus factores de riesgo. La RDP debe tener un abordaje multidisciplinario que incluya un tamizaje sistemático, tratamiento individualizado y un seguimiento a largo plazo. Su fisiopatología ocurre en dos etapas. La primera, la fase isquémica, se caracteriza por la interrupción de la progresión del lecho capilar. En la segunda fase, llamada fase proliferativa, se secretan factores vasculogénicos en respuesta a hipoxia neuronal. Pueden ocurrir complicaciones que comprometen el pronóstico visual del paciente, como desprendimiento de retina (DR) y hemorragias retinianas. Su presentación clínica comprende cinco estadios, que abarcan desde la regresión espontánea de las alteraciones encontradas a nivel retiniano, hasta el desprendimiento completo manifestado clínicamente como ceguera.

Palabras Clave: Retinopatía del prematuro, oxigenación, factores de riesgo, vascularización.

Cómo citar:

Castrillo Hine., C., Azúa Morera., E., Morelli Martínez., I., & Elizondo Ramos., C. J. Abordaje y nuevas propuestas terapéuticas en la retinopatía del prematuro. Revista Ciencia Y Salud, 6(4), Pág. 71-78. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.446>

ABSTRACT

Retinopathy of prematurity (ROP) is the leading cause of blindness in pediatric patients. It is a multifactorial pathology of the development of retinal blood vessels in premature infants. Risk factors can be classified into three groups: maternal, infant, and perinatal/prenatal factors. Of those born with low birth weight or very low birth weight, up to 60% will develop some degree of ROP, of these, 8% will have severe disease and 6% will require treatment. Diagnosis is based on screening at birth. Screening is currently recommended not only for ROP, but also for its risk factors. ROP must have a multidisciplinary approach that includes systematic screening, individualized treatment, and long-term follow-up. Its pathophysiology occurs in two stages. The first, the ischemic phase, is characterized by the interruption of the progression of the capillary bed. In the second phase, called the proliferative phase, vasculogenic factors are secreted in response to neuronal hypoxia. Complications may occur that compromise the patient's visual prognosis, such as retinal detachment

Recibido: 09/Feb/2022

Aceptado: 04/Jun/2022

Publicado: 12/Ago/2022



(RD) and retinal hemorrhages. Its clinical presentation comprises five stages, ranging from spontaneous regression of the alterations found at the retinal level, to complete detachment manifested clinically as blindness.

Keywords: Retinopathy of prematurity oxygenation, risk factors, vascularization.

INTRODUCCIÓN:

La retinopatía del prematuro (RDP) es una enfermedad multifactorial que se da al presentarse una alteración del desarrollo vascular de la retina inmadura exclusiva de los neonatos nacidos prematuros. (1) Su patogénesis depende de dos pilares: la hiperoxia relativa al nacer que frena la vascularización retiniana y la hipoxia resultante que genera un crecimiento excesivo arterial por medio de moduladores de angiogénesis (2).

Sus factores de riesgo principales incluyen prematuridad (bajo peso al nacer, edad gestacional) y el uso de oxigenoterapia. Sin embargo, se asocian también factores maternos, perinatales y prenatales. (3) Esta patología se vincula con trastornos de la visión como errores de refracción, estrabismo, defectos del campo visual y disminución en la sensibilidad del contraste y color (4).

En países desarrollados representa una de las causas más frecuentes de ceguera infantil. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, como los de la región latinoamericana, representa la principal causa de ceguera infantil en menores de 6 años (1).

Debido al avance en las técnicas de rescate neonatal, la incidencia de RDP se encuentra en aumento. La importancia de esto radica en la estrecha ventana terapéutica efectiva de la enfermedad, pues esta puede progresar rápidamente a DR y consecuentemente, a ceguera. Es por esto que un sistema de tamizaje eficaz y un diagnóstico temprano permiten abordar los casos de RDP oportunamente permitiendo un tratamiento dirigido (3,4,5).

MÉTODOS

Esta publicación corresponde a una revisión bibliográfica, la metodología empleada parte de la consulta a diversas bases de datos en línea tales como: Elsevier, PubMed, Clinical Key y Medline, con el objetivo de acceder a fuentes bibliográficas afines al tema en cuestión. Como criterio de selección únicamente se consideró aquella literatura de publicación reciente, comprendida en el intervalo de tiempo del 2018 al 2022.

En congruencia con el tema seleccionado, se da prioridad a artículos originales, de revisión y reportes de caso que enfatizarán en nuevas propuestas terapéuticas de RDP. Tras la revisión sistemática y según los criterios de selección mencionados, se obtuvo una base de datos de 20 publicaciones científicas, tanto en idioma inglés y español, las cuales fueron consultadas para la elaboración de la presente publicación.

Epidemiología

La incidencia de RDP en lactantes con bajo peso al nacer (BPN) y muy bajo peso al nacer (MBPN) es de aproximadamente 60%. Existen regiones como América Latina, Europa del Este e India donde la incidencia reportada en recién nacidos con peso al nacer >1500 gramos y con edad gestacional (EG) >34 semanas es aún mayor, posiblemente debido al monitoreo inadecuado de la administración de oxígeno (1).

En el año 2010, una estadística a nivel mundial indicó que de 14,9 millones de bebés nacidos pretérmino, aproximadamente 184,700 desarrollaron alguna clase de RDP. De estos pacientes, 20,000 asociaron ceguera o alguna discapacidad visual grave, y 12,300 se manifestaron una discapacidad visual leve o moderada. (6)

Esta patología conlleva gran morbilidad y representa la causa principal de ceguera evitable en la población pediátrica, por lo que su prevención y adecuado abordaje debe ser vital (3).

Situación en Costa Rica

En 1981 a nivel nacional se establecieron políticas sobre prevención, tamizaje, diagnóstico temprano, así como tratamiento y manejo de RDP. Estas prácticas no eran frecuentes en comparación con otros países de Latinoamérica. Las medidas crearon impacto; y países como Costa Rica y Cuba destacaron al reportar un tamizaje del 100% de los recién nacidos prematuros (RNP) en comparación con otros países de la región. Esto se ve reflejado en la prevalencia de las secuelas a nivel nacional (7,8).

En el 2020 se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Nacional de Niños Carlos Sáenz Herrera de Costa Rica, donde se documentó que en el período 2015 - 2019 se tamizaron 3552 RNP con una edad promedio al momento de valoración de 35 +/- 11 días. De la población abordada, 631 pacientes (18%) desarrollaron eventualmente RDP y 103 casos (3%) ameritaron algún tipo de tratamiento (9).

Factores de riesgo

Los factores de riesgos más estudiados para RDP son la prematuridad (en relación con el bajo peso al nacer y la menor EG) y el uso de terapia con oxígeno suplementario (10). Estos se pueden clasificar en tres grupos: factores maternos, infantiles y perinatales/prenatales (6,12).

Los factores maternos incluyen edad avanzada, tabaquismo y medicamentos. La edad avanzada se ha visto asociada con mayor riesgo de RDP en varios estudios clínicos. Por su parte, el tabaquismo se relaciona con bajo peso al nacer y la nicotina con aumento de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en estudios in vitro. El uso de medicamentos antihistamínicos y beta bloqueadores en etapas finales del embarazo se ha asociado con RDP en estudios recientes. De la misma manera, se han asociado padecimientos maternos durante la gestación con el desarrollo de RDP. Estos incluyen trastornos hipertensivos (por aumento de factores antiangiogénicos como sFlt-1 y VEGF) y diabetes mellitus gestacional (DMG). En el caso de la DMG, se plantean mecanismos directos por aumento del VEGF en la retina, consecuencia del estado hiperglicémico, e indirectos, por asociación con el síndrome de dificultad respiratoria (6,11).

Los factores prenatales hacen referencia a las técnicas de reproducción asistida. Estudios in vitro recientes han demostrado cierta asociación entre técnicas de fertilización y el desarrollo de RDP, que a su vez se relaciona con bajo peso al nacer, parto prematuro y embarazo gemelar. Se cree que las mejoras y los avances de los últimos años en el procedimiento y la técnica per se han reducido la prevalencia de RDP en este grupo de pacientes (6,11,12).

Por otra parte, los factores perinatales se refieren a condiciones en torno al nacimiento con impacto directo en desarrollo de RDP. El parto hospitalario mostró en diversos estudios una menor tasa de RDP comparado con niños nacidos en ambientes extrahospitalarios. Asimismo, la vía de parto ha presentado resultados mixtos, donde se reporta mayor riesgo entre los partos vía vaginal y las cesáreas (6,11,13).

Condiciones como la ruptura prematura de membranas también han mostrado resultados mixtos, algunos estudios indican que una ruptura >18 horas aumenta el riesgo de RDP estadio 1, mientras que otros indican que la ruptura podría proponerse como factor protector para RDP estadio ≥ 3 (6,11,13). Además, se han estudiado estados de inflamación intrauterina y su efecto en el desarrollo de RDP, tales como corioamnionitis, displasia broncopulmonar (DBP) y parálisis cerebral. Múltiples estudios sugieren la asociación entre corioamnionitis y RDP, inclusive se reportó una relación con casos más graves y peor pronóstico (14).

Se han documentado mayores casos de RDP en pacientes con factores infantiles (o individuales) como raza caucásica y asiática; que sugieren algún tipo de predisposición genética y el género masculino. Este último

presenta resultados variados, algunos estudios plantean que se relaciona con niveles elevados de citoquinas maternas. El APGAR bajo como indicador general de salud neonatal puede correlacionarse con mayor tasa de RDP (6,13). Sin embargo, se deben reconocer las limitaciones del mismo, ya que no predice pronóstico neurológico ni permite establecer un diagnóstico de asfixia por sí solo. Las gestaciones múltiples se asocian con un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y morbilidad perinatal, con mayor riesgo de desarrollar RDP (6,11).

El uso de oxígeno suplementario se destaca como un factor de riesgo común. La ventilación mecánica prolongada (>7 días) se asocia con mayor riesgo de RDP. (13) Otras condiciones como anemia, uso de factor surfactante, episodios de apnea (y su profilaxis en prematuros con derivados de cafeína, transfusiones y uso de eritropoyetina), trombocitopenia, persistencia de ductus arterioso, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, infecciones, la ganancia de peso (y su relación con IGF-1) y el estado nutricional se consideran en estrecha relación con el desarrollo de esta patología y se encuentran en investigación en la actualidad. (6,11)

Patogénesis e historia de la enfermedad

La RDP fue descrita por primera vez en 1942 por T. L. Terry como fibrodisplasia rentrolenticular, esto al observar una membrana blancogrisacéa detrás del lente que posteriormente concluyó correspondía al desprendimiento de la retina. En aquel momento, los nacimientos pretérmino ocurrían a mayor edad y peso gestacional que en la actualidad; según la sobrevivencia neonatal que permitían los avances médicos tecnológicos del momento. Por lo tanto, lo que se pudo concluir correspondía a observaciones en modelos animales extrapolables a recién nacidos; donde se estableció por primera vez el papel protagónico del oxígeno a altas concentraciones como la principal noxa de los capilares retinianos, y el sucesivo proceso fisiopatológico que será detallado a continuación (15).

Según lo antes descrito, uno de los factores patógenicos más estudiados corresponde al oxígeno; en diversos estudios se ha determinado que tanto la oxigenoterapia como el aire ambiental pueden conducir a hiperoxia en comparación con el ambiente intrauterino, en donde la presión de oxígeno es menor a 50 mmHg. Las altas concentraciones de oxígeno dañan los capilares de la retina debido a su fragilidad, con la consecuente obliteración de estos. Por lo tanto, la fisiopatogenia de RDP se divide en dos fases: la primera fase, dada por oclusión vascular que causa el oxígeno al suprimir el VEGF, que impide la neoformación y ocasiona regresión de los vasos existentes; y la segunda fase, donde la obliteración mencionada conduce a hipoxia, la cual de forma tardía estimula la proliferación de vasos mediante VEGF; característica de RDP en presentaciones severas (16).

Otro factor involucrado en la génesis de esta patología es la acidosis metabólica, la cual a nivel experimental ha mostrado una neovascularización semejante a la observada en RDP; sin embargo, aún no es completamente clara la asociación (17). Además de estos factores ambientales, las mutaciones involucradas con los factores de señalización Wnt (Frizzled-4, Tetraspanin-12, Norrin) podrían tener un papel protagónico, ya que los mismos cumplen un rol en la génesis vascular de la retina; y su disrupción se ha vinculado con trastornos vasculares retinianos (18).

Presentación clínica.

Comprende cinco estadios según la clasificación de la Academia Americana de Oftalmología; correspondiendo los tres primeros a la presentación aguda. Inicialmente, se aprecia una línea de demarcación entre la conjunción de la retina vascular y avascular (I); la cual puede tornarse cresta (II) y asociar neovascularización extraretiniana hasta el vítreo (III). En los casos más severos se presenta DR, ya sea parcial que respete o involucre la fóvea (IV a y b, respectivamente), o completo (V) (19). Además, se puede clasificar según localización en zona I, cuando rodee de forma simétrica el nervio óptico hasta 2 veces la distancia del nervio y la fóvea; zona II, al extenderse de la I hasta la ora serrata en el lado nasal y ecuador del lado temporal; o III, al ser un área en media luna más anterior que la zona II (1).

Por lo tanto, la presentación clínica varía desde la regresión espontánea de las alteraciones encontradas a nivel retiniano, hasta el DR completo que se muestra clínicamente como ceguera (19).

Con el fin de facilitar las decisiones terapéuticas, la retinopatía se clasifica también según la evolución del cuadro clínico en retinopatía umbral y preumbral. La retinopatía umbral presenta un riesgo del 50% de DR. La pre-umbral, a su vez, se clasifica en tipo 1 y tipo 2, esto según la zona retiniana en la que se presenta y la asociación o no con enfermedad plus, la cual se define como dilatación y tortuosidad de los vasos posteriores de la retina (1).

Diagnóstico.

Se basa fundamentalmente en el tamizaje de los RNP para determinar la presencia de RDP. La Asociación Americana de Pediatría y la Academia Americana de Oftalmología recomiendan que se realice en todos los recién nacidos vivos menores de 30 semanas o con peso menor a 1500g al nacer; o en aquellos mayores de 30 semanas o con peso al nacer entre los 1500-2000g y con complicaciones perinatales asociadas; sin embargo, las indicaciones específicas de tamizaje varían de país en país (18,20).

El diagnóstico lo hará un oftalmólogo calificado, el cual realizará valoración del fondo de ojo por oftalmoscopia indirecta, tras la previa dilatación pupilar para una adecuada apreciación del mismo, y el cual dictaminará o no la presencia de esta enfermedad según las presentaciones clínicas ya mencionadas. (21)

Manejo.

El uso de la crioterapia fue el primer tratamiento con el cual se obtuvo un resultado favorable con relación a la RDP (22). Este consiste en una ablación de la retina con temperaturas congelantes que causa cicatrización a nivel de la retina avascular que a su vez previene la inflamación y el desprendimiento (1). Se demostró que el tratamiento con crioterapia redujo en un 50% los resultados desfavorables de la RDP con respecto a ojos que no fueron tratados del todo (22).

Otro tratamiento utilizado para la RDP es la fotocoagulación láser, cuya efectividad es incuestionable ya que se ha demostrado que detiene la progresión de la enfermedad en un 90% de los casos, adicionalmente se ha demostrado que un 10% de los pacientes requieren una reintervención, este porcentaje puede variar dependiendo de la habilidad y experiencia del oftalmólogo encargado del procedimiento (1).

Uno de los tratamientos más nuevos es el uso intravítreo de anti-VEGF tales como bevacizumab, ranibizumab y pegaptanib (23). En cuanto a cómo actúan, se sabe que durante la fase vasoproliferativa de la enfermedad, hay un incremento de los niveles de VEGF de la retina que conlleva a una estimulación para una eventual proliferación de nuevos vasos sanguíneos. Medicamentos como el bevacizumab, siendo un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, evita la proliferación de nuevos vasos sanguíneos, específicamente lo hace bloqueando el acople de VEGF a los receptores endoteliales. Este medicamento se aplica por medio de inyecciones a nivel intravítreo (1) y se puede utilizar en conjunto con fotocoagulación láser, que ha demostrado mejores resultados (23).

En estudios recientes se ha tratado de estudiar el efecto de beta bloqueadores como el propranolol oftálmico para la prevención y progresión de la RDP, sin embargo, aún no se han finalizado estudios con resultados concluyentes que apoyen su uso (1).

Actualmente la fotocoagulación láser y el tratamiento con anti-VEGF son los dos manejos más utilizados y aceptados a nivel mundial (22).

Complicaciones.

A pesar de que los manejos mencionados anteriormente disminuían drásticamente la probabilidad de ceguera infantil, los mismos no estaban exentos de complicaciones, razón que ha impulsado a través de los años la exploración de nuevos tratamientos contra la RDP (19), por ejemplo, se observó que la fotocoagulación láser presentaba menos inflamación, menos dolor, así como menos efectos a nivel sistémico, y en general mejores resultados que la crioterapia, lo que hizo que este tratamiento se utilizara por encima de este último (1). Sin embargo, la fotocoagulación láser se acompaña de posibles complicaciones tales como, la disminución permanente del campo visual, así como un aumento en la incidencia de miopía, ambliopía y catarata (19). Por otro lado, la fotocoagulación láser se tiene que realizar bajo anestesia general, que siempre conlleva un riesgo, siendo un procedimiento que se puede prolongar hasta por más de 2 horas.

En cuanto a las complicaciones posteriores a tratamiento con anti-VEGF, si bien se observó la incidencia de patologías como miopía, anisometropía y estrabismo, esta es mucho menor que cuando se utiliza fotocoagulación láser. Adicionalmente, el tratamiento con anti-VEGF puede producir complicaciones como recurrencia de retinopatía proliferativa, hemorragia vítrea, endoftalmítis, desprendimiento de retina y catarata, sin embargo, su incidencia es muy baja (1). Al ser un tratamiento relativamente nuevo, aún existen dudas acerca de sus posibles efectos y complicaciones a largo plazo tanto a nivel oftálmico, como a nivel sistémico (20).

Pronóstico y seguimiento

En cuanto al seguimiento inmediato, este va a variar dependiendo del tratamiento utilizado. Si un paciente fue tratado con fotocoagulación láser, se recomienda un seguimiento a los 3-7 días donde se deberá analizar si se requiere de una reintervención de las áreas donde el tratamiento no fue efectivo. Si el paciente fue tratado con anti-VEGF, se recomienda un seguimiento de 2 veces por semana durante las primeras semanas. El seguimiento en los meses y años posteriores es muy variable y el seguimiento de control se va distanciando cada vez más conforme pasan los años, sin embargo, se ha establecido que los seguimientos se deben realizar hasta que la retina esté completamente vascularizada (1).

A pesar de todos los avances, la RDP es una de las causas de ceguera infantil más importantes, causando miles de casos de ceguera por año a nivel mundial (19), se ha identificado que el pronóstico y por ende, la cantidad de casos de ceguera infantil causados por RDP, varía dependiendo del nivel de cuidado neonatal al cual el paciente estuvo expuesto y la disponibilidad para un adecuado tamizaje y tratamiento (5). Múltiples estudios demuestran que los tratamientos han sido efectivos, mejorando así el pronóstico (19), otros estudios mostraron un mejor resultado de algunos tratamientos. Un seguimiento a 10 personas mostró que los pacientes tratados con fotocoagulación láser presentaban mejor agudeza visual y menos patologías refractarias como miopía y astigmatismo, en comparación con los pacientes tratados con crioterapia (1). Con los nuevos tratamientos se ha mejorado el pronóstico visual, razón por la cual se ha adoptado el uso de anti-VEGF, ya que evitan de manera más efectiva la progresión de la enfermedad a un estadio IV o V e inclusive alargan el tiempo necesario para una eventual recurrencia de la enfermedad, y que esta tenga que volver a ser tratada, y disminuyen de manera importante la probabilidad de una intervención quirúrgica, mejorando así drásticamente el pronóstico de la RDP (19).

CONCLUSIONES

Dado que es una patología con alta incidencia, tanto el tamizaje como la identificación de factores de riesgo de tipo maternos, infantiles y neonatales son de suma importancia. Adicionalmente, debido a sus posibles complicaciones ya sea en el corto como largo plazo, es importante definir un manejo que maximice la calidad de vida del paciente, minimizando estas posibles complicaciones así como las reintervenciones.

De la misma manera, a pesar de que el 10% de los pacientes requiere re intervención, la fotocoagulación láser ha demostrado ser uno de los tratamientos más efectivos, disminuyendo el número de complicaciones; y parece detener la progresión de la enfermedad hasta en 90% de los pacientes tratados con ella. Finalmente, se han desarrollado medicamentos recientemente que ayudan a disminuir la fase de vasoproliferación; sin embargo, la elección del tratamiento debe ser individualizada y basada en los métodos disponibles de cada centro médico. Por ende, la terapia de uso combinado de medicamentos junto con fotocoagulación láser podría ser la que logre mayor beneficio.

Declaración Conflicto de Interés.

La presente 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. Bancalari A, Schade R. Update in the Treatment of Retinopathy of Prematurity. *American Journal of Perinatology*. 2020;39(01):022-030.
2. Dammann O, Rivera J, Chemtob S. The prenatal phase of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*. 2021;110(9):2521-2528.
3. AlajbegovicHalimic J, Zvizdic D, AlimanovicHalilovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Medical Archives*. 2015;69(6):409.
4. Bao Y, Ming W, Mou Z, Kong Q, Li A, Yuan T et al. Current Application of Digital Diagnosing Systems for Retinopathy of Prematurity. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2021;200:105871.
5. Leng Y, Huang W, Ren G, Cai C, Tan Q, Liang Y et al. The treatment and risk factors of retinopathy of prematurity in neonatal intensive care units. *BMC Ophthalmology*. 2018;18(1).
6. Kim S, Port A, Swan R, Campbell J, Chan R, Chiang M. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(5):618-637.
7. Bejarano FC, Cortés Morales EI, Duarte Núñez D, Quesada Campos JV. Retinopatía del prematuro. *Rev.méd.sinerg. [Internet]*. 1 de marzo de 2019 [citado 26 de enero de 2022];4(3):38-49.
8. Arnesen L, Durán P, Silva J, Brumana L. A multi-country, cross-sectional observational study of retinopathy of prematurity in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;39(6):322-29. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28539>
9. Morales-Aguilar DE, Argüello-Cruz L, Bogarín R. Caracterización de la población de pacientes con retinopatía del prematuro que fueron tratados con láser de fotocoagulación en el Hospital Nacional de Niños en el periodo enero 2015 a diciembre 2019. Tesis de Graduación del Posgrado de Pediatría. Universidad de Costa Rica, 2020.
10. Khorshidifar M. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity and utility of the national screening criteria in a tertiary center in Iran. *International Journal of Ophthalmology*. 2019;12(8):1330-1336.

11. Chang J. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLOS ONE*. 2019;14(7):e0219934.
12. Hartnett M. Retinopathy of Prematurity: Evolving Treatment With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;218:208-213.
13. Darlow B, Gilbert C. Retinopathy of prematurity – A world update. *Seminars in Perinatology*. 2019;43(6):315-316.
14. Chaves-Samaniego M, Chaves-Samaniego M, Muñoz Hoyos A, García Serrano J. Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro. *Anales de Pediatría*. 2021;95(2):78-85.
15. Kumawat D, Sachan A, Shah P, Chawla R, Chandra P. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a review on current understanding. *Eye*. 2021;35(4):1140-1158.
16. Dogra M, Katoch D, Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2018;84(12):930-936.
17. Fierson W, American Academy of Pediatrics. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6).
18. Bashinsky A. Retinopathy of Prematurity. *North Carolina Medical Journal*. 2018;78(2):124-128.
19. Berrocal A, Fan K, Al-Kharsan H, Negron C, Murray T. Retinopathy of Prematurity: Advances in the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity Using a Single Center Approach. *American Journal of Ophthalmology*. 2022;233:189-215.
20. Sankar MJ, Sankar J, Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD009734

Secuencia rápida de intubación: Revisión de literatura.

Rapid sequence intubation: Literature review.

Gerardo Villalobos Zúñiga ¹, María Jesús Solano Guillén².

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

Contacto: gera_49s@hotmail.com

RESUMEN

En el ejercicio de la medicina es de vital importancia conocer y manejar de manera eficaz la vía aérea de un paciente, todo esto debido a la preponderancia que posee y posible desenlace fatal ante un compromiso crítico del mismo. En ocasiones, dependiendo del deterioro y la condición del paciente, se amerita de un manejo invasivo de dicha vía aérea, motivo por el cual se han creado técnicas y procedimientos estandarizados para un abordaje adecuado, como lo es la secuencia rápida de intubación. Dicha estrategia consta de una serie de pasos, en los cuales se desarrolla cada uno desde los previos a la inducción más la colocación de un bloqueador neuromuscular, al posicionamiento del tubo endotraqueal y a ciertos cuidados posteriores del mismo.

Se ha demostrado que mediante el conocimiento detallado de dicho método aunado a la experticia por parte del clínico, aumenta la probabilidad de éxito en dicho abordaje invasivo de la vía aérea.

Palabras Clave: intubación, inducción, bloqueo neuromuscular.

ABSTRACT

In the practice of medicine, it is of vital importance to effectively know and the patient's airway manage, all this due to its preponderance and possible fatal outcome in a case of a critical compromise. Sometimes, depending on the deterioration and the patient's condition, invasive management of said airway is necessary. This is the reason that many standardized techniques and procedures have been created for an adequate approach, such as rapid sequence intubation. This strategy to be carried out in a critically ill patient consists of a series of steps, in which each one is developed from those prior to induction plus the placement of a neuromuscular blocker agent, to the positioning of the endotracheal tube and to certain subsequent care of it.

Keywords: intubation, induction, neuromuscular blockingv

Cómo citar:

Villalobos Zúñiga, G., & Solano Guillén, M. J. Secuencia rápida de intubación. Revista Ciencia Y Salud, 6(4). Pág. 79-88. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.449>

Recibido: 14/Feb/2022

Aceptado: 06/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



INTRODUCCIÓN

El abordaje de todo paciente crítico, ya sea en urgencias o en hospitalización, amerita un conocimiento óptimo del manejo de la vía aérea por parte del personal médico a fin de disminuir la morbi-mortalidad del mismo, esto debido a que gran parte de esta población durante su evolución terminan requiriendo un manejo invasivo de la misma (1).

Es fundamental el inicio al momento de realizar un abordaje invasivo de la vía aérea, por lo tanto uno de los procedimientos universalmente utilizados debido a su potencial para disminuir complicaciones y crear un ambiente óptimo para la intubación es la secuencia rápida de intubación. Dicho procedimiento, además de disminuir el tiempo en el cual la vía aérea se encuentra desprotegida, reduciendo el riesgo de acidosis e hipoxemia (2), disminuye el riesgo de broncoaspiración, pues en pacientes de urgencia se consideran siempre con estómago lleno.

La secuencia rápida de intubación involucra la administración de un agente de inducción seguido de un bloqueador neuromuscular (3,4,5); todo esto aunado a una serie de equipo, material, medicamentos y conocimiento por parte del clínico.

El objetivo de este material es desarrollar de una manera clara, sintetizada y completa las indicaciones, pasos, medicamentos, material y habilidades necesarias acerca de la secuencia rápida de intubación. Esto con el fin de brindar actualización y entendimiento claro al personal médico, lograr un porcentaje mayor de éxito y disminución de errores al momento de aplicarla.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en la cual se utilizaron artículos desde el 2002 hasta el 2021. Se seleccionaron de bases de datos como Elsevier, Scielo y New England Journal of Medicine. Se utilizaron palabras de búsqueda como “Secuencia rápida de intubación,” “vía aérea difícil”, “manejo de vía aérea” e “intubación endotraqueal”. Se seleccionó un total de 18 artículos tanto de revisión como de experimentación, tanto en idioma español e inglés.

Definición

La secuencia rápida de intubación involucra una serie de pasos ordenados en los cuales se basa la administración virtualmente simultánea de un agente de inducción y de un bloqueador neuromuscular, con el fin de inducir la pérdida de consciencia y parálisis neuromuscular del paciente y conseguir las condiciones óptimas para una rápida intubación orotraqueal (3,4,5).

Estos pasos realizados de manera ordenada y eficiente disminuyen la probabilidad de muchas complicaciones relacionadas con el proceso de intubación: hipoxemia, broncoaspiración, lesión de la vía aérea, entre otras (2, 6).

Indicaciones

El momento en el que un paciente amerita un manejo invasivo recorre una gama de situaciones, desde unas con indicaciones muy claras de intubación endotraqueal hasta otras que conllevan un alto grado de complejidad sobre la toma de dicha decisión por parte del clínico a cargo.

En general, la secuencia rápida de intubación se encuentra como indicación para condiciones como: Glasgow menor o igual a 8 (5,7), ausencia de reflejos protectores de la vía aérea (1,7) y falla respiratoria inminente (1,7); además de otras indicaciones relativas como: quemaduras (1,5,7), lesiones de la vía aérea (1,7) y estatus convulsivo refractario (7). Como indicación últimamente utilizada en la mayor parte de los casos se encuentra

la falla respiratoria en el contexto de infección por SARS-Cov2, esto a fin de disminuir el riesgo biológico hacia el personal sanitario (8,9).

Pasos a realizar

El realizar una secuencia rápida de intubación de una manera ordenada y estructurada es clave para el éxito de la misma, razón por la cual se ha propuesto el desarrollo de la misma en 7 pasos, los cuales se pueden recordar por la nemotecnia en inglés de “Las 7 P’s”: Preparación (preparation), preoxigenación (preoxygenation), pretratamiento (pretreatment), parálisis con inducción (paralysis with induction), posicionamiento (positioning), intubación (placement) y manejo postintubación (postintubation management) (2,3,4).

1. Preparación

La preparación para una secuencia de intubación rápida involucra la planificación de materiales, medicamentos y la evaluación del paciente (1,3,6):

- Laringoscopio, videolaringoscopio (8,10)
- Hojas de laringoscopio de diferentes tamaños (11)
- Máscara laríngea
- Tubo endotraqueal de diferentes tamaños (11)
- Mascarilla facial
- Bolsa autoinflable (AMBU®)
- Medicamentos
- Guantes, estetoscopio
- Fuente de oxígeno
- Vía periférica previamente canalizada y permeable
- Monitorización cardiovascular
- Equipo necesario en caso de traqueostomía de emergencia

Opcionales:

- Ventilador con adecuado funcionamiento
- Capnógrafo
- En contexto de COVID-19 se puede preparar el escenario con una mampara protectora y resto de equipo de protección especial: Gorro, delantal, mascarilla N95, guantes y careta (8,9).

Una adecuada valoración de la vía aérea del paciente es indispensable hacia la búsqueda de predictores de vía aérea difícil

Tabla 1. Predictores de vía aérea difícil (1,7,10,11)

1	Incisivos superiores largos
2	Prominencia de los incisivos superiores respecto a los inferiores durante la oclusión dentaria
3	El paciente no puede colocar los incisivos inferiores por delante de los superiores durante la protrusión voluntaria de la mandíbula
4	Distancia entre los incisivos superiores e inferiores menor de 3 cm
5	Úvula no visible cuando el paciente saca la lengua en posición sentada (clase Mallampati superior a II)
6	Paladar muy arqueado o muy estrecho
7	Espacio mandibular rígido, indurado, ocupado por masas o no elástico
8	Distancia tiromentoniana menor a tres dedos
9	Cuello corto
10	Cuello ancho > 54 cm
11	El paciente no puede tocar el tórax con el mentón o no puede extender el cuello

2. Preoxigenación

Durante la secuencia rápida de intubación, el paciente cursa por un período de apnea al momento propio de la colocación del tubo endotraqueal, transcurso en el cual se prefiere evitar la ventilación artificial con bolsa autoinflable (AMBU®) con el fin de prevenir la insuflación gástrica y una posible regurgitación y broncoaspiración consecuente (2).

Por lo tanto, para eludir que esta apnea progrese a hipoxemia, desaturación e hipoxia tisular, se recomienda realizar una preoxigenación previo a la colocación del tubo endotraqueal, la cual va a constar en brindar por un período idealmente de 5 minutos (2) o por un mínimo de 3 minutos (3, 7) oxígeno, con el paciente respirando por su cuenta, a flujo máximo con mascarilla facial con bolsa autoinflable (AMBU®) o mascarilla con reservorio (2). En ciertos casos, dependiendo del estado ventilatorio e intercambio gaseoso del paciente, no se permite la preoxigenación durante el tiempo establecido; razón por la cual se sugiere por tiempos menores o inclusive durante 4 a 8 respiraciones profundas (aunque esta última maniobra no es tan eficaz como la preoxigenación completa) (2).

Como estrategia clave a rescatar se encuentra la oxigenación apnéica, la cual se basa en insuflar las vías respiratorias con O₂ al 100% durante el proceso de intubación (normalmente con cánulas nasales a alto flujo). Según un metaanálisis donde se revisaron 77 estudios, que realizan esta estrategia, se documentó un aumento de la saturación arterial perintubación y un incremento del éxito de la intubación de primer paso (12).

El objetivo de una preoxigenación adecuada es sustituir el nitrógeno en vías respiratorias por oxígeno; esto para que la desaturación arterial durante la apnea disminuya lo menos posible creando un reservorio capaz de tolerar este período de no ventilación (1,3).

3. Pretratamiento

Debido a importantes efectos hemodinámicos durante el proceso de la intubación como respuesta fisiológica del organismo, se plantea esta etapa a fin de reducir la severidad de dicha respuesta (3,5). Como fundamento base de la secuencia rápida de intubación cabe destacar que este paso podría ser opcional ante determinadas situaciones y urgencia de atención del paciente.

Debido a esto, dentro del grupo de intervenciones que se pueden realizar hay dos componentes principales que han ayudado a la optimización fisiológica: manejo del volumen y premedicación

- **Manejo del volumen:** debido a que el principal problema encontrado en pacientes de emergencia previo a la intubación es la hipotensión (múltiples causas: sangrado, deshidratación, sepsis, enfermedad cardíaca aguda, entre otras) es razón por la cual este apartado debe manejarse agresivamente, primero localizando la causa y posteriormente manejando la misma (3,4,5).

- **Premedicación:** Dentro de los tratamientos que se deben brindar 2-3 min previo a la inducción, con mayor probabilidad de uso se encuentran:

A) Lidocaína: Disminución de presión intracranial (PIC) en contexto de trauma craneoencefálico, y además, disminución de la presión intraocular posterior a la laringoscopia directa con intubación endotraqueal (12). Sumado a esto, suprime el efecto tusígeno y nauseoso (6).

Dosis: 1.5 mg/kg IV (3).

B) Opioides: Reducción de los efectos de la estimulación del sistema nervioso simpático además que disminuyen los requerimientos de los medicamentos inductores para lograr condiciones apropiadas de preintubación (12).

- **Fentanilo:** de elección debido a su alta lipofiliidad, poca liberación de histamina, inicio rápido y corta duración de acción. El efecto principal se distingue por reducción en la reactividad y la broncoconstricción refleja. Dosis en esta etapa: 1-2 mcg/kg IV bolo lento (12).

C) Atropina: Se utiliza con el fin de evitar la bradicardia o asistolia asociadas a la administración de suxametonio (succinilcolina) (12).

Dosis: 0.02 mg/kg de peso IV en bolo rápido (5).

4. Parálisis con inducción

Con base en el concepto de secuencia rápida de intubación (agente inductor más bloqueo neuromuscular), se profundiza en este proceso, debido a que con la variedad de medicamentos disponibles se sugiere individualizar a cada paciente dependiendo del estado clínico de cada uno.

Agentes inductores: llevan al paciente a la inconsciencia y atenúan las reacciones hemodinámicas, cardiovasculares y de presión intracraneana causadas por la laringoscopia (6).

1. Midazolam: benzodiazepina, la cual ejerce sus efectos sobre los receptores GABA. Debido a posible hipotensión secundaria a vasodilatación sistémica y depresión miocárdica, debe disminuirse las dosis en pacientes hemodinámicamente inestables.

Dosis: 0.1-0.3 mg/kg IV (12).

2. Propofol: alquifenol. Actúa en receptores GABA del SNC y provoca sedación y amnesia.

Efectos secundarios: Disminución PIC con hipoperfusión cerebral, hipotensión, inotropismo negativo y bradicardia.

Dosis: 1-2 mg/kg IV (6, 12).

3. Etomidato: no barbitúrico de rápido inicio.

Efectos secundarios: potente depresor respiratorio, disminución de la respuesta esteroidea adrenal y mioclonus. Menor efecto hipotensor que el propofol.

Dosis: 0.1-0.5 mg/kg IV (6, 13).

Indicaciones: Fármaco de elección en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

4. Ketamina: derivado fenilciclidínico con efecto analgésico. Produce anestesia disociativa.

Efectos secundarios: taquicardia e hipertensión leve, broncodilatador y aumento de secreciones salivares

Dosis: 1-2 mg/kg IV (6,13).

5. Tiopental: barbitúrico. Acciones: anticonvulsivante, sedante y controla la presión intracraneana. Efectos secundarios: hipotensor, depresión miocárdica y depresión respiratoria.

Dosis: 3-5 mg/kg IV (6,13)

Relajantes musculares: fármacos que producen bloqueo de la transmisión colinérgica con la consecuente parálisis muscular

A) Despolarizantes

1. Succinilcolina: bloqueante neuromuscular constituido por dos moléculas de acetilcolina. Causa fasciculaciones características al momento de su acción (6).

Efectos secundarios: Hiperpotasemia, aumento de la presión intraocular, aumento de la presión intragástrica y dolor muscular (14).

Dosis: Según estudio observacional de corte transversal realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, se determinó que entre dosis de 0.4, 0.6 y 1 mg/kg, todas dieron buenos resultados, sin embargo fue a dosis de 1 mg/kg que se observó mejor optimización con resultados excelentes para la secuencia rápida de intubación, pero con mayor porcentaje de alteraciones hemodinámicas como efectos adversos (15).

B) No despolarizantes

1. Rocuronio: medicamento de base esteroidea, produce leve vagolisis y no activación simpática.

Efectos secundarios: Duración considerablemente prolongada en pacientes con Miastenia gravis, enfermedades hepáticas, enfermedades neuromusculares, carcinomatosis o caquexia (6).

Dosis: 0.9-1.2 mg/kg IV (6).

Medicamento útil en pacientes con alteración en la función renal (14).

Analgesia: contrarresta dolor ocasionado por la laringoscopia.

A) Opioides: brindan mayor estabilidad hemodinámica a la intubación, aparte de que se documenta un efecto cardioprotector.

1. Fentanilo: efecto analgésico importante mediante agonismo puro de los receptores muy opiáceos. Al mismo tiempo se han documentado menos variaciones en las variables hemodinámicas (PAS, PAD, PAM).

Dosis en esta etapa: 1.5-5 mcg/kg IV (6).

2. Remifentanil: primer opioide de acción ultracorta. Más efectivo que el fentanilo en bloquear el estímulo del eje simpático adrenal.

Efectos secundarios; bradicardia leve y disminución de la PA en un 15-20% (6).

Dosis: 0.5-1 mcg/kg IV (9).

Otros fármacos utilizados

1. Clonidina: permite la disminución de los requerimientos de las dosis de los agentes inductores. Útil además en la disminución de la frecuencia náusea y vómitos.

Dosis: 4 g/kg IV (6).

5. Posicionamiento

Esta fase de la secuencia rápida de intubación se refiere al posicionamiento del paciente para la laringoscopia y protección en contra de la aspiración previo a la intubación endotraqueal. Para esto el objetivo es alinear los tres ejes: oral, faríngeo y laríngeo; el cual se logra con la extensión/elevación del cuello hasta lograr la posición de olfateo (3).

Maniobra de Sellick (aplicar fuerza sobre el cartilago cricoides a fin de comprimir el esófago): esta maniobra ha demostrado reducir el insuflado gástrico durante la ventilación, sin embargo, no hay evidencia suficiente en reducir la incidencia del aspirado de contenido gástrico; es por esto que pesar de existir controversia ciertos expertos recomiendan su uso en casos seleccionados (16).

6. Intubación

Una vez que se logra una adecuada sedación más relajación con los fármacos previamente administrados, corresponde realizar la laringoscopia con posicionamiento del tubo endotraqueal. Previo a la introducción del tubo endotraqueal, se revisa la boca en busca de elementos extraños o prótesis removibles que deban retirarse (12).

Los pasos a realizar durante la colocación del tubo endotraqueal se describen de la siguiente manera: a) abrir la boca del paciente para colocar el laringoscopio, b) insertar la hoja del laringoscopio, sostenido por la mano izquierda, por el ángulo derecho de la boca y avanzar la punta hasta la base de la lengua, c) desviar la lengua y tejidos blandos hacia la izquierda de la lengua con la hoja, d) levantar el laringoscopio a un ángulo de 45 grados ejerciendo fuerza con el brazo y el hombro, e) con la mano derecha, guiar el tubo endotraqueal hacia la glotis e insertarlo través de las cuerdas vocales, f) remover la guía e inflar el balón del tubo endotraqueal, g) confirmar el adecuado posicionamiento del tubo y por último h) asegurar dicho tubo mediante un dispositivo para ello (17).

En caso que durante la intubación no se logren visualizar adecuadamente las cuerdas vocales se describe la aplicación de la maniobra de BURP, la cual se efectúa, idealmente por un compañero, movilizándolo el cartílago cricoides hacia el fondo, arriba y a la derecha (1,5,12).

7. Manejo post intubación

La prueba de un adecuado posicionamiento es indispensable debido a un posible desenlace fatal en caso de una incorrecta colocación. Dentro de los métodos de elección para una prueba y comprobación adecuada, en primer lugar se encuentra el análisis de la onda de capnografía debido a su alto grado de objetividad; siempre y cuando el paciente no esté en paro cardiorrespiratorio (3,12). Aparte de este, el segundo método de comprobación es la visualización clara del paso del tubo por las cuerdas vocales con la desventaja de ser operador dependiente. Dentro de los datos clínicos, pero con más subjetividad se ha comentado la observación del paso del tubo a través de las cuerdas vocales, la auscultación de murmullo vesicular en campos pulmonares, humidificación del tubo endotraqueal, insuflación del tórax (3,4,5,12,17). Aparte de estos métodos se ha documentado el uso de ultrasonografía con alto grado de efectividad mediante la búsqueda de hallazgos indirectos: ausencia de distensión esofágica, deslizamiento de pleuras en ambos hemitórax y motilidad de ambos hemidiafragmas (18).

Una vez corroborada la presencia del tubo endotraqueal en vía aérea se comprueba la profundidad del mismo con una radiografía de AP y lateral de tórax (3,5,17).

En caso de deterioro clínico se ha documentado de utilidad el acrónimo DOPE para establecer y corregir la causa del mismo: Desplazamiento del tubo, Obstrucción, Pneumotórax, Equipo (12). Ante persistencia de hipotensión y descartando causas previamente comentadas se puede plantear la hipotensión asociada a las drogas inductoras o a un pobre estado cardiopulmonar (3).

Si se requiere de una parálisis a largo plazo, se deben anticipar previamente los medicamentos y dosis a utilizar de cada uno siempre, con la escogencia correspondiente a cada paciente, comorbilidades y necesidades de cada uno. Finalmente, se establecerá la estrategia ventilatoria (12).

CONCLUSIONES

Tanto la complejidad del paciente por su estado crítico como del procedimiento hacen que la secuencia rápida de intubación sea todo un reto para el clínico, el cual siguiendo estos pasos de manera ordenada y detallada, lo predisponen a un mayor porcentaje de éxito en el abordaje de estos pacientes.

Como recomendación más importante según la mayor parte de literatura disponible, se hace énfasis en que se use el medicamento para cada uno de los pasos abordados previamente, de preferencia conocer el operador que realizará el procedimiento, sin olvidar cada una de las situaciones individuales que podrían presentarse.

Mediante el conocimiento profundo y manejo detallado de cada uno de los pasos que conforman esta técnica, se puede cambiar el desenlace en la enfermedad de un paciente.

Declaración Conflicto de Interés.

La presente 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. Almarales JR, Saavedra MÁ, Salcedo Ó, Romano DW, Morales JF, Quijano CA, et al. Inducción de secuencia rápida para intubación orotraqueal en Urgencias. Rev repert med cir [Internet]. 2016 [consultado 01 Abril 2022]; 25(4):210-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2016.11.009>
2. Palencia Herrejón E. Secuencia rápida de intubación. Uninet.edu [Internet]. 2003 [consultado 01 Abril 2022] 3(1):D6. Disponible en: <https://remi.uninet.edu/debate/DEBATE0601.htm>
3. Maluenda F, Aguilera P, Kripper C, Navea O, Basaure C, Saldías F. Secuencia rápida de intubación en el Servicio de Urgencia. SoChiMi [Internet]. 2015 [consultado 01 Abril 2022]; 30(1):23-32. Disponible en: <https://urgencia.uc.cl/htdocs/content/uploads/2021/04/secuencia-rapida-de-intubacion-servicio-de-urgencia-series-clinicas-urgencia-uc-articulo-2015.pdf>
4. Castillo Jiménez A, Gallo Durán S, Villalobos Alvarado G. Secuencia de intubación rápida: una revisión de la literatura. Rev.méd.sinerg [Internet]. 2020 [consultado 01 abril 2022]; 5(11):e609. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/609>
5. Dra A, Mónica A. Secuencia de intubación rápida en el servicio de Emergencias. Unibe.ac.cr [Internet]. 2020 [consultado 01 Abril 2022]; 3. Disponible en: <https://unibe.ac.cr/revistamedicina/articulos/volumen-III-numII-2020/Secuencia-de-intubacion-rapida-en-el-Servicio-de-Emergencias/Secuencia-de-intubacion-rapida-en-el-Servicio-de-Emergencias.pdf>
6. Dávila Cabo de Villa E, López González R, Márquez Ercia F, Hernández Dávila. Intubación de secuencia rápida. Medisur [Internet]. 2015 [consultado 01 Abril 2022]; 13(4): 533-540. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000400010
7. Donaire E, Ávila L, Neira J. Secuencia rápida de intubación. Samu.cl [Internet]. 2017 [consultado 01 Abril 2022]; 02. Disponible en: <https://www.samu.cl/wp-content/uploads/2018/01/Resolucon-exenta-434.pdf>

8. Magdalena D, Depto VA. Recomendación para la intubación de paciente con sospecha o confirmación de COVID-19. *Medicina-intensiva.cl* [Internet]. 2020 [consultado 01 Abril 2022]. Disponible en: https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/recomendaciones_intubacion_sochimi.pdf
9. Ojeda González J J. Consideraciones sobre la intubación de secuencia rápida como alternativa para el abordaje de la vía aérea en pacientes con COVID-19. *Medisur* [Internet]. 2020 [consultado 01 Abril 2022]; 18(3): 443-452. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000300443&lng=es
10. Heidegger T. Management of the difficult airway. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [consultado 01 Abril 2022]; 384(19):1836-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1916801>
11. Galván-Talamantes Y, Monteros-Estrada I. Manejo de vía aérea difícil. *Rev Mex Anest* [Internet]. 2013 [consultado 01 Abril 2022]; 36(1): 312-315. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cmas131bw.pdf>
12. Piñeros Pérez JA, Niño F, Hernández N, Tovar Aguirre CA, Granda CA, Camargo JF, Moreno Carrillo A. Secuencia rápida de intubación en el servicio de urgencias: revisión actualizada de la literatura. *Univ. Med.* 2021 [consultado 01 Abril 2022]; 62(4). Disponible en: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-4.sris>
13. Garza M, Garza M, Fructuoso L, Lorenzo I, Villagrasa I, Diest P, Aznar A. Anestesia general: fases, fármacos y secuencia de intubación básica. *Rev PortalesMedicos.* 2021 [consultado 01 Abril 2022]; 16(8):441. Disponible en: https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/anestesia-general-fases-farmacos-y-secuencia-de-intubacion-basica/#google_vignette
14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology.* 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2012
15. Moreno Lobo David, Cordero Escobar Idoris, Díaz Isabel Mora. Eficacia de tres dosis de succinilcolina en la inducción de secuencia rápida. *Rev cuba anesthesiol reanim* [Internet]. 2019 [consultado Febrero 2022] ; 18(1): e534. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182019000100003&lng=es
16. Jairo Páez J, Ricardo J. Controversias sobre la presión cricoidea o maniobra de Sellick. *Rev Col Anest* [Internet]. 2010 [consultado Febrero 2022]; 38(3): 377-383. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rca/v38n3/v38n3a09.pdf>
17. Ige Afuso M, Chumacero Ortiz J. Manteniendo la permeabilidad de la vía aérea. *Acta Médico Per* [Internet]. 2010 [consultado abril 2022]; 27 (4): 270-280. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v27n4/a11v27n4>
18. Díaz Águila Héctor R. Comprobación de la posición del tubo endotraqueal mediante ecografía clínica. *Gac Méd Espirit* [Internet]. 2017 [consultado febrero 2022]; 19(1): 80-86. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212017000100011&lng=es

Caso clínico de síndrome de cinturón de seguridad de dos puntos.

Clinical case of two point seat belt syndrome.

Pablo Del Brío Ibañez¹, Jorge Martínez Piedra², Rosa María Cárdena García³, Olalla de Santos Jiménez⁴, Beatriz Álvarez Martín⁵

1 Grado en Medicina. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. UME de Segovia. Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León, Avenida de Juan Carlos I, 3, 4005, Segovia, España

2 Grado en Enfermería. Máster en Urgencias y Emergencias. Doctora en estudios Feministas y de Género. UME de Segovia. Gerencia de Emergencias Sanitarias de Castilla y León, Avenida de Juan Carlos I, 3, 4005, Segovia, España

3 Grado en Enfermería. Experta en Urgencias y Emergencias. Complejo asistencial de Segovia, C/ Luis Erik Clavería Neurólogo, SN, 40002, Segovia, España

4 y 5 Técnico de Emergencias Sanitarias. Grupo de transporte sanitario por carretera, Avenida de Juan Carlos I, 3, 4005, Segovia, España

Contacto: rosacardaba@yahoo.es

RESUMEN

Se muestra un caso de un varón de 18 años con lesión ósea lumbar englobada dentro del denominado “Síndrome de cinturón de seguridad de dos puntos”. El paciente es atendido por la Unidad Móvil de emergencias de Segovia (España), presenta dolor lumbar tras un accidente de tráfico, siendo ocupante del asiento medio trasero del vehículo implicado. Valora el dolor como 7/10 en escala EVA antes de la analgesia. Se realiza inmovilización de cuello y columna vertebral y es trasladado al hospital de referencia más cercano, en el que por medio de una prueba de imagen (TAC), se confirma la fractura de la vértebra lumbar L3, compatible con fractura de tipo Chance.

El síndrome de cinturón de seguridad sigue apareciendo en aquellos casos en que se produce un traumatismo de alta velocidad y se emplea cinturón de seguridad de dos puntos. En la actualidad esta modalidad de cinturón está en desuso, pero existen aún vehículos antiguos que disponen de ellos. El manejo escrupuloso de este tipo de pacientes supone un reto para el personal sanitario de medicina extrahospitalaria, ya que evita en gran medida las lesiones incapacitantes y reduce el gasto sanitario.

Palabras Clave: síndrome del cinturón de seguridad, región lumbosacra, médula espinal, manipulación espinal, inmovilización.

ABSTRACT

AA case is presented of an 18-year-old male with a lumbar bone lesion included in the s-called “two-point seat belt syndrome”. The patient was attended by the Mobile Emergency Unit of Segovia (Spain), presenting lumbar pain after a traffic accident, being the occupant of the middle rear seat of the vehicle involved. He assessed the pain as 7/10 on the VAS scale before analgesia. Immobilisation of the neck and spine was carried out and the patient was transferred to the nearest hospital, where an

Cómo citar:

Del Brío Ibañez, P., et al. Caso Clínico De Síndrome De Cinturón De Seguridad De Dos Puntos: Síndrome de Cinturón de Seguridad. Revista Ciencia Y Salud, 6(4). Pág. 89-96. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.450>

Recibido: 20/Feb/2022

Aceptado: 02/Jun/2022

Publicado: 12/Ago/2022



imaging test (CAT scan) confirmed the fracture of the L3 lumbar vertebra, compatible with a Chance type fracture.

Seat belt syndrome continues to occur in cases of high-speed trauma where a two-point seat belt is used. Nowadays this type of belt is no longer used, but there are still some older vehicles which are fitted with them. Careful management of such patients is a challenge for out-of-hospital medical staff, as it largely avoids disabling injuries and reduces health care costs.

Keywords: seatbelt syndrome, lumbosacral region, spinal cord, spinal manipulation, immobilization.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones medulares de origen traumático son menos frecuentes en los últimos años, debido a la disminución de la casuística de accidentes de tráfico en España desde la introducción del carnet de conducir basado en un sistema de puntos en España y las medidas de seguridad pasivas y activas de los vehículos han aumentado(1). Aun así, continúan existiendo vehículos antiguos en circulación que carecen de las modernas medidas de seguridad, e incluso algunos siguen manteniendo cinturones de seguridad de dos puntos en la parte trasera de habitáculo, como en el caso que nos ocupa. Estos últimos hechos, generan que la morbimortalidad no descienda a la misma velocidad que el número de accidentes en el que está implicado un vehículo con motor(2).

El síndrome por el uso de cinturón de seguridad fue acuñado por Garret y Braunstein en 1961 para los pacientes con contusiones en la pared abdominal, lesiones intraabdominales y fracturas de la columna lumbar y pelvis. Estas lesiones se dan cuando no se emplea de forma adecuada el cinturón de seguridad, se circula a gran velocidad o se trata de un cinturón de tres puntos. Además, hay que destacar que las lesiones son más graves si se trata de un niño(3,4).

La fractura más habitual a nivel lumbar por acción del cinturón de seguridad de dos puntos es la fractura de Chance que tiene lugar entre la mitad superior y la inferior de una vértebra a nivel toracolumbar. Es fácil de apreciarse en una prueba de imagen, incluso en una radiografía simple lateral de columna vertebral. Es tan frecuente en accidentes en los que se usa cinturones de sujeción pélvica sin que el hombro se fije, que suele denominársela fractura por cinturón de seguridad. Es una fractura por flexión-disrupción de la columna vertebral que comprometen el cuerpo vertebral en el eje axial, originándose en la zona posterior vertebral, para extenderse por las apófisis espinosas, los pedículos y el cuerpo vertebral. No es frecuente que se asocie a daño neurológico y suele ser estable, pero si la manipulación del paciente no es adecuada las secuelas son posibles(5).

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se activa a la Unidad Móvil de Emergencias (UME) de Segovia (España), por un accidente de tráfico con un vehículo implicado por choque fronto-lateral contra un pilar de piedra de dimensiones aproximadas de 60x60 cm, ubicada en el arcén (En una carretera, margen reservado, a un lado y otro de la calzada) de una carretera convencional. La distancia desde la base de emergencias al incidente es de aproximadamente 14 Km y el tiempo de llegada fue de 12 minutos.

Varón de 18 años de edad, sin antecedentes relevantes ni toma de medicación habitual. No refiere alergias medicamentosas.

A la llegada de la UME, el paciente se encuentra tendido en el suelo siendo asistido por el equipo de Atención Primaria del Punto de Atención Continuada más cercano. Dicho equipo manifiesta que el paciente ha salido del vehículo andando, pero se ha tumbado en el suelo porque se mareaba.

El paciente presenta traumatismo en cara, dolor clavicular con mínima deformidad, dolor lumbar y lesiones contusas en ambos flancos asociadas a empleo de cinturón de seguridad de dos puntos. Refiere también dolor en órbita derecha, donde presenta hematoma palpebral por impacto contra el dash. Además, se observa epistaxis de escasa cantidad.

Los signos vitales iniciales son: TA: 149/73 mmHg, FC: 81 lpm, FR: 16 rpm, Sat O₂: 98% con FiO₂ del 21%, T^a: 36,6°C y glucemia: 80 mg/dl.

La exploración respiratoria indicaba murmullo vesicular conservado.

La exploración cardiovascular revela latido cardiaco rítmico y sin soplos audibles.

La exploración abdominal indica ligero dolor a la palpación suprapúbica. Ecográficamente y según protocolo eFAST se evidencia una pequeña cantidad de líquido libre en abdomen.

La exploración neurológica muestra pupilar isocóricas y normoreactivas. Los movimientos oculares extrínsecos fueron conjugados y sin restricciones. La GCS fue de 15 puntos.

La exploración de la espalda no revela puntos de incremento del dolor. En la exploración de extremidades superiores e inferiores se observa ausencia de deformidades y fracturas. Pulsos distales conservados.

Se canalizan dos vías venosas periféricas en ambas extremidades superiores (nº 18 en MSI y nº 20 en MSD), administrando sueroterapia (Suero Salino 600 cc), se inmoviliza cuello con collarín cervical y resto de columna con colchón de vacío. La movilización hasta la camilla de la ambulancia se realiza siguiendo las recomendaciones de la Guía NICE de trauma grave ante sospecha de lesión de columna vertebral, con mínima manipulación y empleo de camilla de cuchara.

Se administra: 75 Qg de Fentanilo (reducción del dolor según escala EVA de 7/10 a 3/10) y Ondasetron 8 mg.

Además, se coloca manta térmica encaminado a la prevención de la hipotermia.

Tras realizarse BodyTAC en el ámbito hospitalario, se objetivan varias fracturas, destacando la fractura vertebral de Chance en L3, que comprime el cuerpo vertebral. Se aprecia ocupación de ambos forámenes de raíces L4 bilaterales. Este tipo de lesión es típica del cinturón de seguridad de dos puntos como ya se ha comentado (Figura 1).



Figura 1. Imagen de la TAC antero-posterior en plano frontal, donde se observa la fractura de Chance de la tercera vértebra lumbar.

Posteriormente el paciente fue trasladado a un hospital de Madrid (España), que es su localidad de residencia y sometido a cirugía estabilizadora de la vértebra lumbar L3, con buen resultado posoperatorio, estando aún en recuperación de la movilidad absoluta y sin presentar discapacidad.

DISCUSIÓN

En base a lo expuesto y los estudios previos, se puede determinar que los traumatismos de alta velocidad con cinturón de dos puntos pueden generar lesiones lumbares óseas y medulares(6). La mejora en la seguridad activa y pasiva de los automóviles modernos y la escasez, cada vez mayor, de cinturones de seguridad de dos puntos, hace que la frecuencia de este tipo de lesiones haya disminuido notablemente(7). Sin embargo, el personal sanitario de primera intervención debe tener una alta sospecha de este tipo de lesiones ante las circunstancias señaladas(8).

Las posibles complicaciones que se derivan de este tipo de accidentes va a depender de la velocidad a la que se produce el impacto, el tipo de impacto en relación a la biomecánica del trauma, siendo el choque frontal el de mayor riesgo, las medidas adicionales de seguridad del vehículo, la edad y la forma física del accidentado(9). En este caso el paciente circulaba a no más de 50 Km/h, el choque fue fronto-lateral, su edad es muy favorable, así como su forma física, lo que favorece el éxito de las intervenciones que se lleven a cabo.

La clasificación de fracturas toraco-lumbares de Denis (Tabla 1), indica que la fractura de Chance es una lesión frecuentemente asociada a accidentes de tráfico como el sufrido por el paciente del caso clínico que presentamos, tratándose de una fractura de gravedad 3/4. No es infrecuente que se asocie a lesión medular, por lo que el manejo de la columna vertebral es fundamental ante este tipo de traumatismos(5).

Tabla 1: Clasificación morfológica de fracturas toraco-lumbares de Denis

Tipo de Fractura	Características de la fractura
Fractura por compresión o acúñamiento	Normalmente son estables y no suelen asociar daño neurológico.
Fractura estallido	Es típica de la caída de altura de pie. El riesgo de daño neurológico aumenta si está afectada la pared cortical posterior del cuerpo vertebral.
Fractura por flexión-distracción	Es típico de colisión frontal de un vehículo con cinturón de seguridad de dos puntos. Dentro de este tipo las más destacadas son las fracturas de Chance, cuyo trazo de fractura se extiende a través de la apófisis espinosa, pedículos y cuerpo vertebral. Se asocian con frecuencia a daño neurológico y a lesiones intraabdominales.
Fractura luxación	Secundarios a traumatismos de alta energía. Son lesiones muy inestables asociadas a lesión neurológica y lesiones intraabdominales graves

Leyenda: La gravedad de la lesión es progresiva en esta clasificación.

La movilización e inmovilización de este tipo de pacientes es fundamental para reducir la morbilidad e incapacidad funcional, tal y como marcan otros autores(10), siendo aconsejado el uso de férula de espalda para la movilización en bloque, protección de la columna vertebral con collarín cervical para evitar la flexo-extensión y rotación de la cabeza, e inmovilizador de cabeza para impedir los desplazamientos laterales(11). Además, en los traslados por carretera, es vital el uso de colchón de vacío para evitar el efecto de las vibraciones y desplazamientos que puedan afectar a la columna vertebral y generar desplazamientos de fracturas estables comprometiendo la médula espinal. Para ello el trabajo en equipo de manera coordinada, es fundamental(12).

CONCLUSIONES

Es fundamental una adecuada movilización e inmovilización de pacientes en accidentes de tráfico que empleen cinturones de seguridad de dos puntos.

El manejo adecuado de estos pacientes reduce la morbilidad asociada a lesiones de la columna vertebral ósea y a la médula espinal.

Conflicto de interés:

Ninguno.

Declaración de financiación:

Ninguna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villalbí JR, Pérez C. Evaluación de políticas regulatorias: prevención de las lesiones por accidentes de tráfico. *Gac Sanit.* 2006 Mar 1;20(SUPPL. 1):79-87.
2. Goniewicz K, Goniewicz M, Pawłowski W, Fiedor P. Road accident rates: strategies and programmes for improving road traffic safety. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015 424 [Internet]. 2015 Jul 11 [cited 2021 Aug 14];42(4):433-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00068-015-0544-6>
3. Torba M, Hijazi S, Gjata A, Buci S, Madani R, Subashi K. Seat belt syndrome, a new pattern of injury in developing countries. Case report and review of literature. *G Chir* [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 14];35(7-8):177.
4. Gargallo Burriel E, Palomeque Rico A, Claret Teruel G, Pons Ódena M, Cambra Lasasosa F. Síndrome del cinturón de seguridad: lesión medular aguda por uso incorrecto del cinturón de seguridad de dos puntos. *An Pediatría* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2021 Aug 14];66(1):70-4. Available from: <https://www.analesdepediatría.org/es-sindrome-del-cinturon-seguridad-lesion-articulo-13097363>
5. Pintar FA, Yoganandan N, Maiman DJ, Scarboro M, Rudd RW. Thoracolumbar Spine Fractures in Frontal Impact Crashes. *Ann Adv Automot Med / Annu Sci Conf* [Internet]. 2012 [cited 2021 Aug 14];56:277.
6. Kushwaha A, Singh P. The Pattern of Injury from Road Traffic Accident Presenting at Emergency Department of Kathmandu Medical College. *J Nepal Health Res Counc* [Internet]. 2019 Aug 4 [cited 2021 Aug 14];17(2):206-8. Available from: <http://www.jnhrc.com.np/index.php/jnhrc/article/view/1835>
7. Jiang O, Asha SE, Keady J, Curtis K. Position of the abdominal seat belt sign and its predictive utility for abdominal trauma. *Emerg Med Australas* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Aug 14];31(1):112-6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1742-6723.13187>
8. Kumar R, Lim J, Mekary RA, Rattani A, Dewan MC, Sharif SY, et al. Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume. *World Neurosurg.* 2018 May 1;113:e345-63.
9. Andricevic N, Junge M, Krampe J. Injury risk functions for frontal oblique collisions. <https://doi.org/10.1080/1538958820181442926> [Internet]. 2018 Jul 4 [cited 2021 Aug 14];19(5):518-22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15389588.2018.1442926>
10. Maschmann C, Jeppesen E, Rubin MA, Barfod C. New clinical guidelines on the spinal stabilisation of adult trauma patients - consensus and evidence based. *Scand J Trauma, Resusc Emerg Med* 2019 271 [Internet]. 2019 Aug 19 [cited 2021 Aug 14];27(1):1-10. Available from: <https://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13049-019-0655-x>
11. Roessler MS, Riffelmann M, Kunze-Szikszay N, Lier M, Schmid O, Haus H, et al. Vacuum mattress or long spine board: which method of spinal stabilisation in trauma patients is more time consuming? A simulation study. *Scand J Trauma, Resusc Emerg Med* 2021 291 [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2021 Aug 14];29(1):1-9. Available from: <https://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13049-021-00854-w>
12. Oosterwold JT, Sagel DC, van Grunsven PM, Holla M, de Man-van Ginkel J, Berben S. The characteristics and pre-hospital management of blunt trauma patients with suspected spinal column injuries: a retrospective observational study. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016 434 [Internet]. 2016 Jun 8 [cited 2021 Aug 14];43(4):513-24. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00068-016-0688-z>

Absceso hepático por streptococcus constellatus, posterior a cirugía bariátrica laparoscópica: a propósito de un caso.

Pyogenic liver abscess caused by streptococcus constellatus after laparoscopic bariatric surgery: a case report.

Michelle Volio González¹, Irma Rebeca Diaz Gutierrez², Maria Daye Rodriguez Bolaños³.

¹ y ² Licenciatura en Medicina y Cirugía, Investigadora independiente, San José, Costa Rica.

³ Médico especialista en cirugía general, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

Contacto: michvol97@hotmail.com

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud global asociado con múltiples comorbilidades, principalmente de riesgo cardiovascular. La cirugía bariátrica ha adquirido un papel preponderante en su manejo. Dentro de las diferentes opciones disponibles en la actualidad, la gastrectomía en manga laparoscópica es considerada un procedimiento seguro y eficaz para la pérdida de peso y la disminución de comorbilidades a largo plazo. Dichas características le han permitido ganar popularidad en los últimos años, convirtiéndose en la cirugía bariátrica más comúnmente realizada. Dentro de sus complicaciones más temidas destaca la fuga de la línea de grapas, cuya ocurrencia puede causar una serie de distintas eventualidades potencialmente fatales que varían en frecuencia. Entre estas complicaciones se encuentra la formación de abscesos intraabdominales, lo cual será el tema a tratar en este artículo. La siguiente entrega presenta el caso de una femenina de 44 años con un absceso hepático piógeno por un agente infrecuente, el streptococcus constellatus, como complicación tardía de este procedimiento. El manejo de los abscesos hepáticos piógenos se basa en dos piedras angulares: la antibioticoterapia y el drenaje percutáneo de la colección. La detección y manejo temprano busca evitar desenlaces aparatosos y posibles cuadros sépticos de difícil manejo.

Palabras Clave: Absceso hepático piógeno, manga gástrica, Streptococcus constellatus

ABSTRACT

Obesity is a global health issue associated with multiple comorbidities, mostly cardiovascular. Bariatric surgery has acquired a leading role in its management. Among the variety of procedures available, the laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is a safe and effective procedure for weight loss and the improvement of long-term comorbidities. These features allowed LSG to gain popularity over the years, becoming the most frequently performed bariatric procedure. Amidst the most feared complications stands the staple line leak, which can cause a series of different potentially fatal events that vary in frequency. One of these complications is the formation of intra-abdominal abscesses. This article presents the case of a 44 year old woman who presents with a pyogenic liver abscess caused by an infrequent agent, Streptococcus constellatus, as a late complication of this procedure. The cornerstone of pyogenic hepatic abscess management is based on antibiotic therapy

Cómo citar:

Volio González, M., Rodríguez Bolaños, M. D., & Díaz Gutierrez, I. R. Absceso Hepático por Streptococcus Constellatus Posterior a Cirugía Bariátrica Laparoscópica: Propósito de un Caso. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 97-105. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.455>

Recibido: 03/Mar/2022

Aceptado: 06/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



and percutaneous drainage of the collection. Early identification and management of this condition avoids potentially fatal outcomes and septic conditions of difficult treatment.

Keywords: Pyogenic liver abscess, Sleeve gastrectomy, *Streptococcus constellatus*.

INTRODUCCIÓN

Debido al aumento exponencial de la obesidad a nivel mundial, se han desarrollado novedosos métodos para la pérdida de peso, siendo la cirugía bariátrica uno de los métodos de mayor efectividad y seguridad en la actualidad. Gracias a las técnicas más recientemente desarrolladas, como lo es la manga gástrica laparoscópica, se ha logrado reducir el riesgo de complicaciones postquirúrgicas.

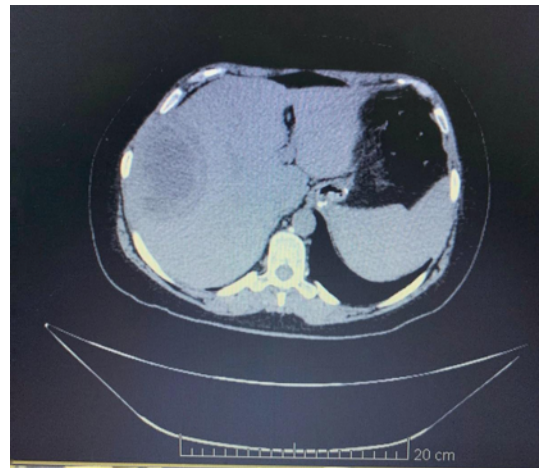
A pesar de esto, la fuga de contenido gástrico a través de la línea de grapas se considera uno de los principales temas de preocupación en el post operatorio 1. Asociado a esto, se han descrito varios casos de abscesos intraabdominales relacionados con procedimientos bariátricos, principalmente en el periodo post operatorio tardío 2. El presente caso describe a una femenina de 44 años sometida a gastrectomía vertical laparoscópica (manga gástrica), con posterior desarrollo de absceso piógeno hepático con aislamiento de streptococcus constellatus, un microorganismo gram positivo comensal de cavidad oral y tracto gastrointestinal con potencial patógeno e identificado como un agente causal no infrecuente de abscesos hepáticos e incluso septicemia 3. El manejo de los abscesos hepáticos se centra en dos pilares fundamentales el drenaje percutáneo de la colección y la cobertura antibiótica dirigida a los gérmenes más frecuentemente asociados. El propósito de este artículo es ilustrar mediante un caso clínico la fisiopatología de la formación de abscesos hepáticos como complicación de la cirugía bariátrica, así como su manejo mediante drenaje percutáneo.

Caso Clínico

Paciente femenina de 44 años con padecimientos crónicos degenerativos, es conocida obesa grado II, hipertensa en tratamiento, controlada y alérgica a la penicilina. La paciente es sometida a cirugía bariátrica, se realiza gastrectomía vertical laparoscópica (manga gástrica). Consulta al servicio de emergencias de un hospital de tercer nivel, en el post operatorio pasa 6 semanas con dolor abdominal y 9 días de evolución localizado en hipocondrio derecho, asociado a vómitos. Al examen físico, la paciente se encuentra febril, con dolor a la palpación en hipocondrio derecho, sin datos de inestabilidad hemodinámica. Los laboratorios de ingreso documentan leucocitosis con desviación a la izquierda, además de elevación de transaminasas, coagulopatía y elevación de reactantes de fase aguda. Se realiza un ultrasonido de abdomen que reporta una lesión hepática redondeada hacia segmento VIII, bien definida, con un volumen aproximado de 163 cc, sin datos de colecciones intraabdominales. Adicionalmente, se complementan estudios con tomografía computarizada de abdomen con protocolo trifásico hepático, el cual muestra hallazgos sugestivos de absceso hepático con un volumen aproximado de 283 cc (figura 1).

Pese a los hallazgos encontrados, en ningún estudio de imágenes se documentó fuga de la línea de grapas. Se decide brindar manejo mediante drenaje percutáneo guiado por ultrasonido. Durante la primera intervención se aspiran 210cc de líquido purulento con hallazgo de hematoma residual de 15cc. El cultivo de la colección aísla un *Streptococcus constellatus* multisensible, por lo que se brinda cobertura con vancomicina (dado antecedente de alergia a penicilina), con adecuada respuesta clínica. Al décimo día, la paciente recurre con dolor abdominal. La nueva ultrasonografía abdominal documenta persistencia de colección hepática de menor tamaño que amerita nuevo procedimiento percutáneo con drenaje de 70cc de contenido purulento y colocación de catéter en J, por 4 días. La paciente completa una cobertura antibiótica total por 2 semanas con una adecuada evolución y franca mejoría del estado general y de sus laboratorios. Se egresa hemodinámica y clínicamente estable.

Figura 1: Tomografía computarizada de abdomen con protocolo trifásico hepático. Se observa en lóbulo derecho hepático lesión hipodensa redondeada de bordes definidos con un volumen aproximado de 283 cc, sugestivo de absceso hepático.



Discusión

La obesidad en la población mundial se ha triplicado desde el año 1975, su impacto trasciende a 1.9 billones de personas que padecen de sobrepeso y 650 millones de obesidad 4. De acuerdo con Smith & Smith 5, está directamente relacionada con las principales causas de muerte: enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes y varios tipos de cáncer, lo cual conlleva un impacto socioeconómico y sobre los sistemas de salud exorbitante. Como parte de los esfuerzos para reducir los efectos de la obesidad, se han desarrollado numerosas técnicas quirúrgicas con alta efectividad y seguridad para la pérdida de peso, dentro de estas destaca la gastrectomía vertical (manga gástrica) laparoscópica.6

Dicho procedimiento se realizó por primera vez a finales de los años 90 y fue inicialmente propuesto como una cirugía “de primer paso” hacia una eventual cirugía definitiva con la finalidad de reducir la morbimortalidad asociada a procedimientos bariátricos de alta complejidad en el paciente obeso. Sin embargo, con el paso de los años se ha determinado que este procedimiento, además de restrictivo, presenta un componente metabólico al retirar células productoras de hormonas orexigénicas como la ghrelina, secretada principalmente en el fundus gástrico 6.

La gastrectomía vertical laparoscópica es una alternativa que permite no solo la pérdida considerable de peso perdurable en el tiempo y con disminución significativa de las comorbilidades a los 5 años 1, sino que se trata de una cirugía de menor duración, complejidad y que reduce los riesgos de fuga a la mitad con respecto a otros métodos como el bypass con Y de Roux. Las características descritas la convierten en una excelente opción a considerar, con altas tasas de efectividad y seguridad (mortalidad 0.07% y complicación 2.9%) 7, 8, de manera que hoy en día se considera uno de los procedimientos bariátricos más realizados 9.

Las complicaciones asociadas con este procedimiento se suelen subdividir según su cronología en tempranas y tardías, las de mayor relevancia en el post operatorio temprano son hemorragia, fuga de la línea de grapas e infección del sitio quirúrgico. Por otro lado, dentro de eventos más tardíos se incluyen abscesos intraabdominales, estenosis y reflujo gastroesofágico10. Si bien es cierto, la incidencia de estas complicaciones es baja, la fuga de contenido gástrico a través de la línea de grapas es una eventualidad temida, potencialmente mortal y por tanto siempre debe tenerse presente, sobre todo durante el post operatorio temprano, ya que según Gagner y Kemmeter, presenta una incidencia que promedia 2.4% y cuyo rango varía entre 1.1% a 4.7%. Para evitar esta eventualidad se han propuesto estrategias quirúrgicas que incluyen la elección de una sonda de calibración de calibre adecuado (36Fr a 40Fr), así como una técnica adecuada de grapeo1.

La fuga de contenido gástrico supone el riesgo de formación de un absceso por diseminación directa de flora del tracto gastrointestinal en una cavidad virtualmente estéril, aun cuando el paciente no presente sintomatología, ya que en ocasiones las fugas, si son suficientemente pequeñas, pueden pasar desapercibidas¹⁰.

Los abscesos hepáticos son la forma más común de absceso visceral, en tanto que representan el 50% de los mismos. Sus principales etiologías incluyen infección de la vía biliar, diseminación bacteriana vía vascular (arteria hepática y vena porta), extensión directa por infección contigua o trauma, así como los denominados criptogénicos, una invasión bacteriana inespecífica que ocurre en individuos con enfermedades crónicas, estos últimos con una incidencia no despreciable. La mayor parte de los abscesos en hígado suelen ser colecciones únicas, y localizadas en el lóbulo hepático derecho¹¹.

Un estudio reciente por Abdelhady y colegas (año) describe una serie de casos, donde se documenta la aparición de abscesos hepáticos y esplénicos relacionados de manera tardía con gastrectomías en manga laparoscópicas. Un hallazgo relevante es que en la mayoría de los casos no se encontraron fugas asociadas, por lo que se postuló como teoría un origen criptogénico secundario al procedimiento, o diseminación hematogena vía portal por pyleflebitis porto mesentérica asociada a una colección intraabdominal post fuga de línea de grapas que pasó inadvertida. A pesar de esto, la aparición de abscesos en órganos sólidos secundarios a fuga de la línea de grapado descrito en otras bibliografías sugiere la necesidad imperiosa tener en consideración y descartar esta causa¹². En concordancia con el presente caso, los descritos en la literatura ocurrieron en pacientes menores de 50 años, sin comorbilidades, ni complicaciones de relevancia durante su estancia hospitalaria.

El cuadro clínico del absceso hepático suele ser bastante inespecífico. Los pacientes suelen presentar fiebre y dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho asociado a leucocitosis (con predominio de polimorfonucleares), alteración en las pruebas de función hepática y elevación de marcadores inflamatorios¹³.

Las técnicas de imagen, como la ecografía y la tomografía computarizada, son herramientas diagnósticas útiles¹³. La sensibilidad de la tomografía trifásica es superior a la de la ecografía¹⁴. El cultivo por aspiración es el estándar de oro para el diagnóstico de absceso hepático piógeno, permitiendo la selección una cobertura antibiótica adecuada¹³.

Tradicionalmente la clasificación de los Streptococcus se ha basado en la reacción hemolítica de la cepa y en el grupo serológico. Este último está determinado por el tipo de polisacárido C presente en la pared celular del microorganismo, denominado antígeno de Lancefield¹⁵. El Streptococcus constellatus forma parte del grupo anginosus de los Streptococcus (junto con el S.intermedius y S. anginosus). Según la clasificación de Lancefield, poseen los antígenos de grupo F y G principalmente, pero también pueden presentar los antígenos A y C¹⁶. En general, dentro de este grupo, la especie S. anginosus ha sido asociada con bacteriemias, mientras las otras dos especies, S. constellatus y S. intermedius son asociadas con la producción de abscesos¹⁵.

Esta bacteria es flora habitual de boca, faringe, tracto gastrointestinal y vagina. Bajo condiciones habituales no suele provocar infecciones, pero ante infecciones agudas de otro foco, cirugías o manipulaciones de la vía digestiva como la gastroscopia o de la vía respiratoria puede ocasionar de abscesos dentales, del sistema nervioso central, cavidad abdominal, endocarditis, empiema pleural y absceso pulmonar¹⁶.

En correlación con el presente caso, los hallazgos microbiológicos en los abscesos hepáticos usualmente sugieren la ruta de infección¹¹, lo cual podría sugerir la fuga de contenido gástrico como una posible causa de la infección por Streptococcus constellatus, aunque, al momento de los estudios, no hubo descubrimiento de fugas.

De manera general, el manejo de los abscesos hepáticos piógenos consiste en el uso de antibióticos de forma temprana, drenaje percutáneo del absceso y tratamiento de la causa subyacente¹⁷.

Los antibióticos deben iniciarse de manera empírica lo más pronto posible, luego de obtener los hemocultivos iniciales y previo al drenaje, para limitar los efectos sistémicos de la septicemia. La elección empírica de antibióticos de amplio espectro debe dirigirse a los microbios típicamente responsables. La elección definitiva debe basarse en el cultivo y la sensibilidad. La duración de la terapia no está establecida, pero generalmente es de 2 a 6 semanas¹⁴. El tratamiento fundamental de las infecciones por *Streptococcus constellatus* se basa en la penicilina o las cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona. En caso de alergia a los betalactámicos, como lo fue en el caso de la revisión actual, el uso de vancomicina es apropiado, procurando una adecuada supervisión de la función renal¹⁸.

A pesar de existir una falta de consenso, existen reportados casos de abscesos de tamaños menores a 3-5 cm, que fueron tratados de manera exitosa únicamente con antibióticos. Tal es el caso de un estudio donde se informó una tasa de éxito del 100 % con terapia antibiótica sola para HA unilocular < 3 cm en una serie de 107 pacientes¹⁹.

Durante las últimas dos décadas, los resultados en pacientes que presentan abscesos hepáticos han mejorado como resultado de los avances en el diagnóstico radiológico y las opciones de tratamiento percutáneo¹⁷. El drenaje percutáneo de abscesos hepáticos fue descrito inicialmente en Hong Kong en 1953²⁰.

Las principales técnicas de drenaje percutáneo son la aspiración con aguja percutánea guiada por ultrasonografía (PNA) y el drenaje con catéter percutáneo (PCD). Estas técnicas también permiten la identificación del germen causal, mediante su cultivo¹⁴. Estudios anteriores han demostrado que tanto la PNA como la PCD son eficaces y seguras, aunque el tratamiento óptimo sigue sin estar claro¹⁷.

El metaanálisis y la revisión sistemática realizada por Yu y colaboradores (año) demostraron que la PCD es más eficaz que la PNA, especialmente en los abscesos de mayor tamaño. Una de sus principales diferencias radica en el número de intentos de aspiración realizados en la PNA. Sin embargo, algunos de los beneficios de esta última técnica como abordaje de primera línea son que el procedimiento es simple, facilita la comodidad del paciente y es de bajo costo¹⁷.

En países donde la radiología intervencionista está fácilmente disponible, el drenaje quirúrgico rara vez está indicado¹⁴. La cirugía podría ser útil si falla el tratamiento percutáneo, para abscesos grandes > 5 cm y/o multiloculares, peritonitis o cuando es necesario el tratamiento quirúrgico de la causa subyacente del absceso²¹. No obstante, muchas de estas situaciones se pueden manejar mediante un segundo drenaje, como en el caso de la paciente en cuestión, o la mejora de los sistemas de drenaje existentes¹⁴. En una cirugía, los abscesos superficiales se pueden tratar con fenestración y drenaje simple, mientras que los abscesos profundos se pueden tratar con drenaje guiado por ultrasonido intraoperatorio o resección hepática¹⁴.

Signos de buena respuesta al tratamiento son ausencia de fiebre, disminución del dolor y la normalización de la leucocitosis y la PCR; la normalización de los hallazgos de imagen por lo general ocurre un poco más tarde¹⁴.

CONCLUSIÓN

Los abscesos hepáticos piógenos son una complicación infrecuente de la cirugía bariátrica laparoscópica tipo manga gástrica. La etiología que explica su aparición de manera clara permanece controvertida. Sin embargo la teoría parece indicar que la fuga de la línea de grapas es una causa probable. El *Streptococcus constellatus* es una bacteria Gram positiva comensal de cavidad oral y tracto gastrointestinal con capacidad de causar infecciones luego de procedimientos quirúrgicos abdominales. El drenaje percutáneo guiado por ultrasonido, asociado a terapia antibiótica dirigida son consideradas las piedras angulares de tratamiento

en el paciente hemodinámicamente estable con absceso hepático piógeno unilocular, con adecuadas tasas de resolución clínica y por medio de técnicas poco invasivas.

Declaración de Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés a la fecha del envío del manuscrito.

Declaración de Financiamiento:

La elaboración del presente documento fue con fines académicos y no contó con ningún tipo de financiamiento externo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gagner, M., Kemmeter, P. (2020). Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in five staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Endosc* 34, 396–407 . <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06782-2>
2. Avallone, M., Iossa, A., Termine, P., Silecchia, G. (2018). Splenic and concomitant liver abscess after laparoscopic sleeve gastrectomy. Case Report, *Society of Laparoendoscopic Surgeons* e2017.00071. DOI:10.4293/CRSLS.2017.00071
3. Mohanty, S., Panigrahi, M. K., Turuk, J., & Dhal, S. (2018). Liver Abscess due to *Streptococcus constellatus* in an Immunocompetent Adult: A Less Known Entity. *Journal of the National Medical Association*. doi:10.1016/j.jnma.2018.03.006
4. World health organization. (2021). Obesity and overweight. Tomado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Smith, K. B., Smith, M. S. (2016). Obesity Statistics. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 43(1), 121–135. doi:10.1016/j.pop.2015.10.001
6. Lalor, P. F., Tucker, O. N., Szomstein, S., & Rosenthal, R. J. (2008). Complications after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 4(1), 33–38. doi:10.1016/j.soard.2007.08.015
7. Zhang, Y., Ju, W., Sun, X., Cao, Z., Xing, X., Daquan, L., ... Qin, M. (2014). Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Versus Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity and Related Comorbidities: A Meta-Analysis of 21 Studies. *Obesity Surgery*, 25(1), 19–26. doi:10.1007/s11695-014-1385-9
8. Liu Y, Yang NN, Guan YS, He Q. (2020). Anastomotic leakage with abscess after laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity: report of a series and review of literature. *Ther Adv Gastrointest Endosc*. 3;13:2631774520925963. doi: 10.1177/2631774520925963. PMID: 32548578; PMCID: PMC7271277.
9. Chang, D.-M., Lee, W.-J., Chen, J.-C., Ser, K.-H., Tsai, P.-L., & Lee, Y.-C. (2018). Thirteen-Year Experience of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Surgical Risk, Weight Loss, and Revision Procedures. *Obesity Surgery*. doi:10.1007/s11695-018-3344-3
10. Sarkhosh, K., Birch, D. W., Sharma, A., & Karmali, S. (2013). Complications associated with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a surgeon's guide. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 56(5), 347–352. <https://doi.org/10.1503/cjs.033511>

11. Abdelhady MH, Salama AF, Karam M, Bashah M. (2017) Solid Organ Infections: Rare Complications After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Report of Four Cases. *Obesity Surgery*, 7(5):1374-1380. doi: 10.1007/s11695-017-2609-6. PMID: 28271377.
12. Sakran, N., Zakeri, R., Madhok, B., Graham, Y., Parmar, C., Pouwels, S. (2021). Splenic Abscess Following Sleeve Gastrectomy: A Systematic Review of Clinical Presentation and Management Methods. *Obesity Surgery*, 31(6), 2753-2761. doi:10.1007/s11695-021-05396-9
13. Khim, G., Em, S., Mo, S., & Townell, N. (2019). Liver abscess: diagnostic and management issues found in the low resource setting. *British Medical Bulletin*, 132(1), 45-52. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldz032>
14. Lardièrre-Deguelte, S., Ragot, E., Amroun, K., Piardi, T., Dokmak, S., & Bruno, O. et al. (2022). Hepatic abscess: Diagnosis and management. Retrieved 21 February 2022, from. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2015.01.013>
15. Palavecino R., E. (2004). Streptococcus grupo anginosus: ¿Es su identificación clínicamente importante?. *Revista Chilena De Infectología*, 21(3). <https://doi.org/10.4067/s0716-1018200400030002116>.
Díaz Peromingo, J., Sánchez Leira, J., García Suárez, F., Padín Paz, E., & Saborido Froján, J. (2022). Streptococcus constellatus: agente etiológico asociado en empiema pleural. Retrieved 21 February 2022, from. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000800013>
17. Yu, C., Xiong, X., Lu, J., Cheng, Y., Yang, C., & Lin, Y. et al. (2015). Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: a systematic review and meta-analysis. *HPB*, 17(3), 195-201. <https://doi.org/10.1111/hpb.12332>
18. Tracy, M., Wanahita, A., Shuhatovich, Y., Goldsmith, E., Clarridge, J., & Musher, D. (2001). Antibiotic Susceptibilities of Genetically Characterized Streptococcus milleri Group Strains. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 45(5), 1511-1514. <https://doi.org/10.1128/aac.45.5.1511-1514.2001>
19. Hope, W., Vrochides, D., Newcomb, W., Mayo-Smith, W., & Iannitti, D. (2008). Optimal Treatment of Hepatic Abscess. *The American Surgeon*, 74(2), 178-182. <https://doi.org/10.1177/000313480807400219>
20. McFadzean, A., Chang, K., & Wong, C. (1953). Solitary pyogenic abscess of the liver treated by closed aspiration and antibiotics: A report of 14 consecutive cases with recovery. *British Journal Of Surgery*, 41(166), 141-152. <https://doi.org/10.1002/bjs.18004116606>
21. Demir, H., Ozdemir, K., & Karaman, K. (2018). Pyogenic liver abscess after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Pakistan Journal Of Medical Sciences*, 34(3). <https://doi.org/10.12669/pjms.343.1440>

Insulinoma: una visión general.

Insulinoma: an overview.

José Pablo Madrigal Calderón¹, Adriana Carolina Masis Marroquín², Génesis Soto Cháves³ Javier Camacho Quesada⁴.

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

Contacto: jomaca96@gmail.com

RESUMEN

Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos más frecuentes, la mayoría son benignos y se localizan en el páncreas. Pueden ser esporádicos o estar asociadas a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1). Para realizar un diagnóstico oportuno es clave considerarlo en el diagnóstico diferencial de un paciente no diabético que se presenta con una hipoglicemia. La presentación clínica (tríada de Whipple), pruebas bioquímicas que confirmen una hipoglicemia hiperinsulinémica y la detección de una lesión tumoral en estudios de imagen son las partes fundamentales para el diagnóstico de esta neoplasia. El tratamiento curativo es quirúrgico, sin embargo, existen diferentes opciones terapéuticas tales como técnicas ablativas como la inyección de etanol o la ablación por radiofrecuencia, así como también es posible brindar manejo médico en pacientes no candidatos a cirugía.

Palabras Clave: Insulinoma, hipoglicemia, neuroendocrino

ABSTRACT

Insulinomas are the most common neuroendocrine tumors, most are benign and localized in the pancreas. They may be sporadic or associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). To make an early diagnosis it is key to consider it in the differential diagnosis of a non-diabetic patient who presents with hypoglycemia. The clinical presentation (Whipple's triad), biochemical tests that show hyperinsulinemic hypoglycemia and the evidence of a mass in imaging studies are fundamental aspects for diagnosis. The only curative intervention is surgery, however, there are different therapeutic options such as ablation techniques with ethanol or radiofrequency ablation; medical treatment is also an option for patients who are not candidates for surgery.

Keywords: Insulinoma, hypoglycemia, neuroendocrine.

Cómo citar:

Madrigal Calderón J. P. et al. Insulinoma: Una visión general. Revista Ciencia Y Salud, 6(4), Pág. 105-110. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i4.463>

Recibido: 22/Mar/2022

Aceptado: 06/Jul/2022

Publicado: 12/Ago/2022



INTRODUCCIÓN

El insulinoma es el tumor neuroendocrino más frecuente y se origina de las células beta del páncreas. Aproximadamente el 90% de los casos son benignos, esporádicos y menores a 2 cm. El restante 10% son malignos (cuando presenta invasión local o metástasis a distancia), los cuales suelen ser mayores a 3 cm y asocian metástasis linfáticas (principalmente en retroperitoneo), hígado, peritoneo, entre otras.¹⁻⁴ La manifestación clínica principal de los insulinomas es la hipoglicemia; en pacientes no diabéticos se debe realizar diagnóstico diferencial ante una hipoglicemia con un insulinoma, nesidioblastosis e hipoglicemia autoinmune.⁵

A pesar de ser una condición que se describió por primera vez hace más de cien años, su diagnóstico continúa pasando por alto. La mayoría de los tumores causan síntomas cuando son pequeños, lo que permite un diagnóstico temprano y un tratamiento definitivo, sin embargo, más de la mitad de los pacientes son sintomáticos durante al menos 3.6 años antes de que se les dé el diagnóstico adecuado.⁶ Por lo anterior, es importante comprender los aspectos más importantes de estos tumores, de manera que se pueda realizar un diagnóstico oportuno y brindar el manejo adecuado.

Materiales y métodos

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda avanzada en bases de datos tales como Google académico, The New England Journal of Medicine, ClinicalKey, PubMed, Elsevier, ScienceDirect y SpringerLink con la finalidad de obtener y analizar bibliografía de no más de 5 años de antigüedad. Se utilizaron palabras clave tales como: “insulinoma”, “hipoglicemia” en combinación con términos como “epidemiología”, “diagnóstico”, “manejo”, “pronóstico”. La selección de la información se centró en recursos recientes y relevantes como guías de manejo, reportes de caso y revisiones bibliográficas, tanto en español como en inglés, para brindar una visión general actualizada sobre esta patología.

DISCUSIÓN

Epidemiología

El insulinoma corresponde a una neoplasia infrecuente, con una incidencia reportada de 1-4 casos por millón de habitantes aproximadamente.¹⁻² Un 5% de los casos se encuentra asociado a NEM1.⁷ Se presenta con más frecuencia en el género femenino, con una edad promedio de aparición a los 48.8 años.⁶ En pacientes que presentan insulinoma a edades más tempranas o múltiples lesiones concomitantes se debe sospechar de NEM1.⁸

Manifestaciones clínicas

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos, los cuales se ubican en la mayoría de los casos en el páncreas, predominantemente en el cuerpo y cola.³ Únicamente el 2% se localiza en otros sitios como duodeno (más común), bazo, tejido periesplénico, ligamento hepatoduodenal, entre otros.^{1, 5}

Estos tumores generan un estado endógeno de hiperinsulinemia e hipoglicemia, de ahí deriva la gran morbilidad asociada a estas neoplasias. Característicamente se van a presentar síntomas adrenérgicos (tales como temblores, ansiedad, palpitaciones) y neuroglucopénicos (confusión, alteraciones visuales, convulsiones).^{1, 9} La tríada clínica clásica (tríada de Whipple) consiste en síntomas de hipoglicemia, evidencia de glucosa plasmática menor a 50 mg/dl y resolución de los síntomas con la administración de glucosa.^{1, 10}

Los insulinomas pueden estar asociados a NEM1, un síndrome con patrón de herencia autosómico dominante, causado por mutaciones en el gen supresor de tumores MEN1. Los tumores neuroendocrinos comúnmente asociados con NEM1 son los gastrinomas duodenales y los insulinomas pancreáticos.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la presencia de la tríada de Whipple, la confirmación mediante pruebas de laboratorio de hipoglicemia hiperinsulinémica y hallazgos en estudios de imagen de una lesión tumoral en páncreas.⁷ Sin embargo, aproximadamente el 2% de los insulinomas ocurre de manera ectópica, por este motivo en escenarios en que se sospecha de esta patología por hallazgos bioquímicos, pero no se localiza ninguna lesión intrapancreática, se deben realizar pruebas adicionales de imagen con el fin de localizar la lesión, pues es necesario para la resección quirúrgica.⁵

La demostración de niveles séricos de insulina inapropiadamente elevados durante un episodio de hipoglicemia, el cual puede ser espontáneo o inducido (prueba de ayuno de 72 horas).^{7, 10} Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de insulinoma son: glicemia menor a 55mg/dl, insulina mayor a 3 U/ml, péptido C mayor a 0.2 nmol/L y proinsulina mayor a 5 pmol/L. Adicionalmente, se debe contar con pruebas negativas de sulfonilureas en plasma y orina, así como niveles normales de b-hidroxibutirato.²

Recientemente se ha considerado la utilidad de ciertos índices para facilitar el diagnóstico temprano; se menciona en la literatura la aplicabilidad de la hemoglobina A1c (HbA1c) y la albúmina glicosilada (AG), como parámetros de gran utilidad en pacientes con insulinoma que tienen hipoglicemia crónica, debido a que estos valores disminuyen en esta patología.^{6, 12} Torimoto y colaboradores realizaron un estudio donde comparaban la HbA1c y la AG en pacientes con diagnóstico de insulinoma y en pacientes sanos. En dicho estudio se obtuvieron valores de HbA1c en 4.7 \pm 0.4% y de AG en 11.6 \pm 1.8% en la población con insulinoma, comparado con 5.7 \pm 0.3% y 14.5 \pm 1.0% en la población sana, respectivamente. De este modo, proponen un valor de corte de HbA1c de 5.0 % y de GA de 12.4% como tamizaje para insulinoma en pacientes con historia de hipoglicemia desde la primera consulta a un servicio de emergencias.¹²

La identificación de la lesión pancreática o extrapancreática por medio de estudios de imagen es parte fundamental del diagnóstico, siendo el método de elección para su detección la tomografía axial computarizada (TAC) o el ultrasonido endoscópico.^{1, 10} Otras técnicas de detección son la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) utilizando como radiotrazador el galio 68-DOTATE.⁵ El mayor reto con los insulinomas es su localización debido a que son frecuentemente lesiones menores de 1 cm, por lo que a veces no son visibles por los métodos convencionales tales como ultrasonido (23%), gamagrafía con octreótido (42%), TAC (50 a 60%) y resonancia magnética nuclear (66%). Es por dicha razón que en lesiones subcentrímetras se debe recurrir a métodos de diagnósticos invasivos para poder localizar la fuente de la hiperinsulinemia, siendo los que tiene mayor sensibilidad el muestreo venoso transhepático percutáneo (90%), ultrasonido transoperatorio (89%) y el ultrasonido endoscópico (70 a 80%).¹³

Los tumores neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina, por lo que se ha utilizado como método de detección la centellografía de receptores de somatostatina con octreótido marcado, sin embargo, para la detección de insulinomas la sensibilidad de este estudio es baja, alrededor de 50% aproximadamente.¹⁴ Otro método diagnóstico utilizado es el marcaje de los receptores de péptido similar al glucagón-1 (GLP-1R, por sus siglas en inglés) con exendin-4.⁵ El receptor de GLP-1 está sobreexpresado en los insulinomas y se ha observado que su expresión es hasta 5 veces mayor que en las células beta normales, de ahí su utilidad para el diagnóstico. El exendin-4 es un análogo más estable del GLP-1 que de igual manera se une a los receptores, pero no sufre degradación por peptidasas, motivo por el que se utiliza como ligando marcado para los GLP-1R.¹¹

En el estudio histológico de la muestra se obtendría un resultado positivo para tumor neuroendocrino e inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina y/o cromogranina A, B o C.² Un reciente estudio en Dinamarca publicado en el 2019 con 80 pacientes con insulinomas concluyó que los tumores malignos mostraron una tinción reducida para insulina y proinsulina, pero en cambio una tinción aumentada para glucagón.¹³

Manejo

La intervención quirúrgica es el tratamiento de elección y es la única opción curativa para los insulinomas (curativa en aproximadamente el 90% de los casos); el manejo quirúrgico permite la resección de la lesión, así como el análisis histológico e inmunohistoquímico de la muestra.¹⁵ Las intervenciones pueden ser enucleación del insulinoma, pancreatometomía parcial o total o cirugía de Whipple, dependiendo de la localización anatómica del tumor, entre otros factores.^{1, 8, 10} En contraste con las otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas que suelen ser tumores malignos, los insulinomas son en un 90% tumores benignos. Aunque no está completamente establecidos los criterios de malignidad para este tipo de neoplasia, los insulinomas malignos generalmente son más grandes y con mayor índice de proliferación y representan únicamente el 10% de los casos, por lo que se prefiere el manejo quirúrgico con enucleación tumoral en lugar de una resección pancreática, con el fin de preservar la mayor cantidad de tejido del páncreas.¹³

Para los casos en los que no es posible una resección quirúrgica adecuada, existen diferentes estrategias terapéuticas tales como las terapias de ablación, como inyección con etanol, embolización arterial transcatóter, ablación por microondas, ablación por radiofrecuencia, entre otras¹⁵; y tratamiento médico con esteroides orales o intravenosos, diazóxido, o análogos de somatostatina como el octreótido, donde lo que se busca es prevenir la hipoglicemia.^{2, 3, 8}

En la actualidad no hay estudios suficientes para comparar la efectividad entre estas técnicas para insulinoma. Entre la evidencia disponible, la ablación con etanol y la ablación por radiofrecuencia parecen tener la mayor efectividad. Se ha documentado que la ablación con etanol guiada por ultrasonido endoscópico es una técnica mínimamente invasiva, segura y eficaz para el manejo de neoplasias pancreáticas localizadas. De manera general, la concentración de etanol varía entre 95 y 99% y el volumen de etanol administrado no debe ser mayor a la mitad del volumen del tumor.¹⁵ La ablación por radiofrecuencia se ha utilizado en el manejo de otros tumores sólidos en estadios tempranos, como los tumores hepáticos y se ha planteado que su uso podría ser una alternativa curativa en el manejo de los insulinomas, dado que suelen ser lesiones únicas y pequeñas al momento del diagnóstico. Se busca la destrucción del tejido neoplásico a través de necrosis térmica coagulativa.^{3, 15} Esta técnica se puede considerar cuando la neoplasia se ubica en la porción anterosuperior e inferior del páncreas, dado que el conducto pancreático principal se localiza en la porción posterosuperior. El uso de esta técnica para el tratamiento de los insulinomas se describió por primera vez en el año 2009 y se ha utilizado desde entonces en solo unos cuantos casos, por lo que aún resulta necesario que se realicen estudios con más pacientes para definir su eficacia y seguridad como alternativa curativa a la cirugía.³

En los casos con lesiones metastásicas, dependiendo de su localización, se puede considerar reseca la mayor cantidad de lesiones posibles, dado que estas suelen ser funcionales (secretan insulina), por lo que la intervención quirúrgica citorreductora busca controlar la secreción hormonal y los síntomas asociados.^{2, 4}

Pronóstico

Los insulinomas benignos presentan una tasa de remisión postquirúrgica de 77-100%, con un 5% de recidiva. Por otra parte, los casos malignos presentan una tasa de recidiva de 63%, una supervivencia de 4 años en promedio si se logra la resección completa y de 11 meses en los casos en los que solo fue posible la toma de biopsia, pero no su resección.²

Peltola y colaboradores realizaron una investigación para valorar el pronóstico a largo plazo en pacientes con insulinoma. Encontraron que en este grupo de pacientes existe una mayor morbilidad asociada a condiciones como fibrilación auricular, obstrucción intestinal, pancreatitis y posiblemente cáncer de mama y riñón. Aunque se ha demostrado una asociación directa con comorbilidades cardiovasculares, como la fibrilación auricular, no se ha logrado establecer claramente el mecanismo fisiopatológico. Se ha demostrado que la hipoglicemia induce arritmias cardíacas en personas con diabetes, sin embargo, el efecto potencial de la hipoglicemia en pacientes con insulinoma no está claro.¹⁶

CONCLUSIONES

Los insulinomas si bien son tumores infrecuentes, son los tumores neuroendocrinos más comunes. La manifestación clínica más frecuente es la hipoglicemia y al menos la mitad de los pacientes son sintomáticos desde etapas tempranas, pese a esto, su diagnóstico pasa por alto, dado que no siempre se sospecha inicialmente; en pacientes no diabéticos que se presenten al servicio de emergencias con clínica de hipoglicemia, se han establecido parámetros bioquímicos (por ejemplo, la HbA1c y la AG) como tamizaje para orientar la sospecha clínica. Es de suma importancia conocer la presentación clínica, los parámetros bioquímicos y los hallazgos en estudios de imagen que permiten un diagnóstico temprano de insulinoma con el fin de poder dar el tratamiento adecuado oportunamente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores niegan conflictos de interés que declarar.

Fuente de financiamiento

Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Núñez L, Perdomo D, Garzón L. Insulinoma simulando una epilepsia: reporte de caso. Rev Chil Endo Diab. 2021; 14(1): 17-20.
2. Montañez C, Gómez R. Insulinoma maligno: presentación de un caso. Rev Venez Endocrinol Metab. 2019; 17(3): 111-117.
3. Yao C, Wang X, Zhang Y, et al. Treatment of Insulinomas by Laparoscopic Radiofrequency Ablation: Case Reports and Literature Review. Open Med (Wars). 2020; 15: 84-91.
4. Yu J, Ping F, Zhang H, et al. Clinical Management of Malignant Insulinoma: a single Institution's experience over three decades. BMC Endocr Disord. 2018; 18(1): 1-7.
5. Garg R, Memon S, Patil V, et al. Extrapancreatic insulinoma. World J Nucl Med. 2020; 19(2): 162-164.
6. Fujikawa PY, Youssef KSR, Yi B. Insulinoma in a Middle-Aged Man Presenting With Hypoglycemia. Am Surg. 2020; 3134820949512.
7. Fierro L, Tapiero M, Flórez A, et al. Diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma maligno: reporte de caso y revisión literatura. Rev Colomb Cancerol. 2020; 24(1): 30-36.
8. Dudum R, Murthy VK. Keeping a Low Profile: Insulinoma. Am J Med. 2019; 132(10): 1160-1162.

9. Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, et al. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatology*. 2018; 18(3): 298-303.
10. Bustamante J, Pérez A, Huarachi N, et al. Hipoglucemia en una paciente no diabética. *Med Gen Fam*. 2020; 9(1): 38-40.
11. Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocr Relat Cancer*. 2020; 27(4): R79-R92.
12. Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y, et al. Usefulness of hemoglobin A1c and glycated albumin measurements for insulinoma screening: an observational case-control study. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 174.
13. Andreassen M, Ilett E, Wiese D, et al. Surgical Management, Preoperative Tumor Localization, and Histopathology of 80 Patients Operated on for Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6129-6138. doi:10.1210/jc.2019-01204
14. Jansen TJP, van Lith SAM, Boss M, et al. Exendin-4 analogs in insulinoma theranostics. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2019; 62(10): 656-672.
15. Mele C, Brunani A, Damascelli B, et al. Non-surgical ablative therapies for inoperable benign insulinoma. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(2): 153-162.
16. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, et al. Long-term morbidity and mortality in patients diagnosed with an insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185(4): 577-586.

