EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

Protocolización DE LA ASISTENCIA MÉDICA

ESPECIALIDADES CLÍNICAS

TOMO 1



Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROTOCOLO

Protocolización

DE LA **ASISTENCIA MÉDICA**

ESPECIALIDADES CLÍNICAS

TOMO 1

EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

Protocolización

DE LA ASISTENCIA MÉDICA

ESPECIALIDADES CLÍNICAS

TOMO 1

PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROTOCOLO

La Habana • 2024

Catalogación de la Editorial Ciencias Médicas

Cuba. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Protocolización de la asistencia médica. Especialidades clínicas / Emilio Fidel Buchaca Faxas, Caridad Chao Pereira ... [et al.]; 2. Ed —La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2024.
T. 1. 1382 p., il., tab. — (Colección Publicaciones Institucionales. Serie Protocolo).
-
-
Protocolos Clínicos, Medicina Clínica / diagnóstico, Medicina Clínica / métodos

WB 102

Cómo citar esta obra:
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, Buchaca Faxas EF, Chao Pereira C, et al. Protocolización de la asistencia médica. Especialidades clínicas. T. 1. 2. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2024. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/protocolización-de-la-asistencia-médica-tomo-1/

Edición: M. Sc. Niuxia Alonso Pupo, Lic. Patricia L. George de Armas y M. Sc. Judith Mujica Ruiz
Diseño de cubierta, diseño interior e ilustraciones: Téc. Yalier Pérez Marín
Diseño interior y maquetación: D.I. José Manuel Oubiña González

Primera edición: 2012

Sobre la presente edición:
© Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, 2024
© Editorial Ciencias Médicas, 2024

ISBN 978-959-316-167-1 (Obra completa)
ISBN 978-959-316-170-1 (PDF Tomo 1)
ISBN 978-959-316-168-8 (EPUB Tomo 1)

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

Esta obra se difunde bajo una licencia Creative Commons de Atribución No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0). Usted es libre de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), no usar la obra de manera comercial (no comercial) y, si produce obras derivadas, mantener la misma licencia que el original (compartir igual).
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es

Autoría

Editores científicos

Emilio Fidel Buchaca Faxas.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna
Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0001-7677-8888

Caridad Chao Pereira.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Investigación en Aterosclerosis.
Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0001-7876-5044

Comisión de Protocolización

Yaimí Rosales Mesa.
Máster en Fisiología y Medicina del Sueño.
Especialista de II Grado en Neurofisiología Clínica.
Profesor e Investigador Auxiliar.

Luis Antonio Alfonso Fernández.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Alergología.
Profesor Auxiliar y Consultante. Suilbert Rodríguez Blanco.
Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Asistente. Investigador Titular.

José Antonio Llovera Ruiz.
Especialista de I Grado en Coloproctologia.
Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

Berta A. González Muñoz.
Máster en Bioética y en Infectología y Enfermedades Tropicales.
Especialista de I Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar.
Investigador Agregado.

Eduardo Rodríguez Izquierdo.
Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructor.

Autores

Ileana Frómeta Suárez.
Máster en Epidemiología. Especialista de II Grado en Epidemiologia.
Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

Gonzalo Catalino Estévez Torres.
Máster en Salud Ambiental. Especialista de I Grado en Higiene.
Profesor Auxiliar.

Bárbara Rodríguez Apezteguia.
Máster en Epidemiologia. Especialista de I Grado en Higiene.

Jesús Barreto Penié.
Máster en Nutrición en Salud Pública.
Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor e Investigador Auxiliar.

Malicela Barceló Acosta.
Máster en Nutrición en Salud Pública.
Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Auxiliar.

David Orlando León Pérez.
Máster en Nutrición en Salud Pública.
Especialista II Grado en Medicina Intensiva. Profesor e Investigador Auxiliar.

Carmen Martínez González.
Máster en Nutrición en Salud Pública.
Licenciada en Enfermería. Profesor Auxiliar

Alicia Espinosa Borrás.
Máster en Nutrición en Salud Pública.
Licenciada en Enfermería. Profesor Asistente

María de los Milagros Brindis Dueñas.
Máster en Infectología. Licenciada en Enfermería. Master en Infectología.

Marisela Nuez Vilar.
Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Lays Rodríguez Amador.
Máster en Aterosclerosis y sus factores de riesgo.
Especialista de II Grado en Medicina Interna, Profesor e Investigador Auxiliar.

Luz Marina Miquet Romero.
Máster en Nutrición en Salud. Especialista de II Grado en Cirugía Plástica
y Caumatología. Profesor e. Investigador Auxiliar.

Rafael Rodríguez Garcell.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Olga Rodríguez Sánchez.
Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de I Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. Profesor Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0001-5042-3851

Herman González Reyes.
Especialista de I Grado en Cirugía Plástica y Caumatología.

Víctor Roca Campañá.
Doctor en Ciencias Médicas Especialista de II Grado de Medicina Interna. Profesor Titular.

Héctor M. Rodríguez Silva.†
Doctor en Ciencias Médicas.
Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular.

Alina Odriozola Guitart.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

Marianne Nievas Sánchez.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

Héctor Manuel Díaz Torres.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0002-6326-7306

Liodelvio Martínez Fernández.
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.
Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0002-4986-0410

Karen Valdés Álvarez.
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesora Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0002-4836-3711

Ada Lidia López Suárez.
Máster en Laboratorio Clínico. Licenciada en Tecnología de la Salud.

María Elena González Solares.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Enfermedades infecciosas, Educación Médica y en Bioética, Especialista de II Grado en Coloproctología. Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0002-4952-4089

Eliza Ortuzar Menesia.
Especialista de II Grado en Dermatología. Profesor Asistente.

Liuber Yans Machado Zaldívar.
Doctor en Ciencias de la Salud. Máster en Bioquímica.
Licenciado en Bioquímica. Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0001-5309-8062

Neisy Valdés de Calzadilla.
Especialista de I Grado en Microbiología Investigador Auxiliar.

Yoendris García Casadevall.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

Jorge Luis Hernández Castro.
Doctor en Ciencias Médicas. Master en Bioética.
Licenciado en Tecnología de la Salud. Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0003-0935-0587

Desi Pozo Alonso.
Especialista de I Grado en Imagenología. Profesor auxiliar.

Fidel Concepción Quero.
Máster en Investigación en Aterosclerosis. Especialista de I Grado
en Medicina General Integral y Medicina Interna. Profesor Asistente,
https://orcid.org/0000-0002-9790-5695

Inés Noa Hechavarría.
Máster en Ciencias del Laboratorio Clínico.
Especialista de I Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0002-0487-9468

Carlos A. León Román.
Doctor en Ciencias de la Salud. Máster en Ciencias de Enfermería.
Licenciado en Enfermería. Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0002-9230-4938

Caridad Cairo Soler.
Máster en Ciencias de la Comunicación. Licenciada en Enfermería.
Profesor Auxiliar. Profesor Consultante.

Rosa Martina Díaz Calderón.
Máster en Urgencias y Emergencias. Especialista de I Grado
en Enfermería Intensiva y Emergencias. Licenciada en Enfermería.
Profesor Auxiliar.

Amels Santisteban García.
Especialista de I Grado de Medicina Intensiva y Emergencias.
Profesor Asistente. Investigador Adjunto.

Nora Lim Alonso.
Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor e Investigador Auxiliar.

Leandro García Carrión.
Especialista de I Grado de Medicina Intensiva y Emergencias.
Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Genma Salas Cruz.
Máster en Medicina Bioenergética y Natural.
Especialista de I Grado en Medicina Natural y Tradicional. Profesor Asistente.

Roxana Alberty Cabrera.
Máster en Medicina Bioenergética y Natural.
Especialista de I Grado en Medicina Natural y Tradicional. Profesor Asistente.

María Elena Rodríguez Lafuente.
Máster en Psicología Clínica. Especialista en Psicología de la Salud.
Licenciada en Psicología. Profesora Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0001-8541-4787

Maritza González Blanco.
Máster en Psicología de la Salud y en Bioética. Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología. Profesor Auxiliar.

Wilfredo Pérez Rodríguez.
Máster en Bioética. Especialista en Psicología de la Salud.
Licenciado en Psicología. Profesor Auxiliar.

Yaima Trujillo Medina.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Barbara Yeny Bernardo Salazar.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.
Aspirante a investigador

Marisol Pérez Salgado.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Yeidy González Laviña.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Gema Scull Planas.
Máster en Psicología de la Salud. Especialista en Psicología de la Salud.
Licenciada en Psicología. Aspirante a investigador.

Lourdes Hernández Santacruz.
Licenciada en Psicología.

Susana Mili Suárez.
Licenciada en Psicología.

Jenett Goenaga Morejón.
Licenciada en Psicología.

Martha Eduviges Amador Díaz.
Máster en Medicina Natural y Tradicional.
Especialista de II. Grado en Dermatología. Profesor Auxiliar.

Rigoberto García Gómez.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Enfermedades Infecciosas.
Especialista de II Grado en Dermatología. Especialista de I Grado
en Medicina General Integral. Profesor e Investigador Titular
https://orcid.org/0000-0001-6382-3635

Merly Puig Pérez.
Especialista de I Grado en Dermatología y en Medicina General Integral.
Profesor Asistente.

Alberto César Castillo Oliva.
Máster en Enfermedades Infecciosas Especialista de II Grado en Dermatología.
Profesor e Investigador Auxiliar.

Teresita Pérez Alonso.
Master en Enfermedades Infecciosas.
Especialista de II Grado en Dermatología. Profesora Auxiliar.

Sonia Eduarda Collazo Caballero.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Dermatología.
Profesor Auxiliar. Profesor Consultante. Investigador Auxiliar.

Armando Ginard Cabanas.
Especialista de II Grado en Alergología. Profesor Auxiliar.

Iglermys Figueroa García.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Alergología.
Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Ilonka Estruch Fajardo.
Especialista de II Grado en Alergología. Profesora Auxiliar.
Profesor Consultante.

Eglis Ceballo Rodríguez.
Especialista de II Grado en Alergología. Profesor Asistente.
Investigador Agregado.

Juan Miguel Báez López.
Especialista de II Grado en Alergología y Medicina General Integral.
Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Denenke Basanta Bergolla.
Especialista de I Grado en Neumología. Instructor.

Pedro P. Pino Alfonso.
Especialista de II Grado en Neumología. Profesor Auxiliar.

Ileidys Vega Rodríguez.
Especialista de I Grado en Neumología, Profesor Asistente.

Eugenio Sollet Soto.
Especialista de I Grado en Neumología, Instructor.

Drialis Díaz Garrido.
Especialista de I Grado en Neumología. Profesor Asistente.

Laura Hernández Moreno.
Especialista de I Grado en Neumología. Instructor.

Manuel Lescay Cantero.
Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.
Investigador Agregado.

Jany Ravelo Hernández.
Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencia.
Investigador Adjunto.

Amels Santisteban García.
Especialista de I Grado de Medicina Intensiva y Emergencia.
Profesor Asistente. Investigador Adjunto.

Jorge Luis León Álvarez.
Máster en Investigación en Aterosclerosis. Especialista de II Grado
en Medicina Interna. Profesor e Investigador Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0003-0980-8981

Michel Curbelo López.
Máster en Atención Integral a la Mujer.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

Manuel Delfín Pérez Caballero.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna.
Profesor e Investigador Titular. Profesor Consultante.

Manuel Tasis Hernández.
Máster en Procederes Diagnósticos. Máster en Bioética.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

Haydee A. del Pozo Jerez.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado de Medicina Interna.
Profesor e Investigador Titular.

Gisela Pérez Martínez.
Especialista de II Grado en Anestesia y Reanimación. Profesor Auxiliar.

Johanka Avila Padrón.
Licenciada en Enfermería. Profesor Auxiliar

Noel E. Peña Fernández.
Especialista de I Grado de Cardiología. Profesor Asistente.

Mirtha López Ramírez.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en urgencias Médicas y Aterosclerosis.
Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor e Investigador Titular.

Vivian Jarque Varela.
Especialista de I Grado de Cardiología. Instructor.

Ramón Claro Valdés.
Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar.

Yilian Blanco Pérez.
Especialista de I Grado en Cardiología Profesor Asistente.

Héctor Perdomo Hernández.
Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Asistente.

Enmanuel Hernández Valdés.
Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor.

José Manuel Aguilar Medina.
Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Asistente.

Enmanuel Hernández Valdés.
Especialista de I Grado en Cardiología. Instructor.

Mariam González Gorrín.
Especialista de I Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

Carlos Ramos Emperador.
Especialista de II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Profesor Consultante.

Yuliet González Nieves.
Especialista de I Grado en Cardiología y Medicina General Integral.
Instructor. Aspirante a investigador.

Dorian Castellanos Almaguer.
Especialista I Grado en Medicina Interna.

Liliam Menendez Quintana.
Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico.

Eloisa Casas Morell.
Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico.

Maidolis Labrada Sosa.
Especialista de I Grado en Gastroenterología. Instructor.

Roberto Pérez Menéndez.†
Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar.

Hermidio Hernández Mulet.
Especialista de I Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar.

Pablo Orlando Nodarse Pérez.†
Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar.
Profesor Consultante.

Miguel Ángel Rodríguez Allende.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Imagenología.
ProfesorTitular.
https://orcid.org/0000-0001-9069-3792

Mario Jesús García Ayala.
Máster en Nutrición Clínica. Especialista de II Grado en Gastroenterología.
Profesor Auxiliar.

Juan Antonio Más Páez.
Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar.
Profesor Consultante.

Jordi Alonso Soto.
Máster en Educación Médica. Máster en Urgencias Médicas y Emergencias
Gastroenterológicas y Hepatobiliares. Especialista de II Grado
en Gastroenterología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral.
Profesor e Investigador Auxiliar.

Mayra Zoa Más Martínez.
Especialista de I Grado en Gastroenterología y en Medicina General Integral.
Profesor Asistente.

Carlos Domínguez Álvarez.
Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Auxiliar.

Enrique Rogelio Arús Soler.
Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Gastroenterología.
Profesor e Investigador Titular. Profesor Consultante.

Yanel Guisado Reyes.
Especialista de I en Gastroenterología y Medicina General Integral. Instructor.

Dayron Páez Suárez.
Máster en Cirugía de Mínimo Acceso y en Hepatología Clínica.
Especialista de I Grado en Gastroenterología y Medicina General Integral.
Profesor Asistente. Investigador Agregado.
https://orcid.org/0000-0001-7037-6247

Pedro Evelio Velbes Marquetti.
Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Auxiliar.
Profesor Consultante.

Noraika Domínguez Pacheco.
Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de I Grado en Endocrinología.
Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

Beatriz González Freijanes.
Máster en Aterosclerosis y sus factores de riesgo Especialista de I Grado
en Medicina Interna. Profesor Asistente.

Cristina Beritán Moreno.
Máster en Atención Integral a la Mujer.
Especialista de I Grado en Geriatría y Gerontología y Medicina General Integral.

Teresa Fonte Sevillano.
Máster en Síndrome Demencial Especialista de I Grado en Geriatría y Gerontología y Medicina General Integral. Investigador Agregado.

Mariela Castilla Cobas.
Máster en Enfermería. Licenciada en Enfermería. Profesor Asistente.

Eudelia Milagros Marot Casañas
Especialista de II Grado en Psiquiatría. Profesor e Investigador Auxiliar.

Ignacio Zarragoitia Alonso.
Máster en Longevidad. Especialista de II Grado en Psiquiatría.
Profesor Auxiliar.

Raúl Orlando Calderín Bouza.
Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar

Miguel Ángel Yanes Quesada.
Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

Kenia Rodríguez Martínez.
Máster en Atención Integral a la Mujer Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Leydis Gómez Díaz.
Especialista de I Grado en Endocrinología y Medicina General Integral.

Adalberto Luis Infante Amorós.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Olga Martínez Colete.
Especialista de II. Grado en Endocrinología.
Profesor e Investigador Auxiliar.

Eduardo René Valdés Bencosme.
Especialista I Grado en Endocrinología.

Yudith Peña Garcell.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

Josanne Soto Mata.
Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica.

Rosa María Flores Sánchez.
Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Auxiliar.

José Alberto Almaguer Almaguer.
Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Asistente.

Yohandra Crespo Ferrá.
Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico y Medicina General Integral.

Vivian Veiga Loyola.
Máster en Genética Médica. Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica.

Ahmed Menocal Alayón.
Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia
y Medicina General Integral. Profesor Asistente.

Bárbara Yeny Bernardo Salazar.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Yaima Trujillo Medina.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Yanitza Roja Guerra.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Lilian Teresa García Pérez.
Licenciada en Psicología.
https://orcid.org/0000-0002-9500-9571

Yeidy González Laviña.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Yaumara Rodríguez Martínez.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Aliette García García.
Máster en Urgencias Médicas Especialista de I Grado en Hematología.
Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Yusaima Rodríguez Fraga.
Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar.
Investigador Agregado.

Kali Cepero LLauger.
Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I Grado en Hematología.
Profesor e Investigador Auxiliar.

Ibis Karina Pardo Ramírez.
Máster en Urgencias Médicas. Especialista de I Grado en Hematología.
Profesor Asistente. Investigador Agregado.

José Carnot Uría.
Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Consultante.

Calixto Hernández Cruz.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Hematología.
Profesor. Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0001-6719-8566

Jorge Ernesto Muñío Perurena.
Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Auxiliar.

Maiyurik Gómez León.
Máster en Laboratorio Clínico. Especialista de I Grado en Hematología.
Instructor.

Wilfredo Torres Yribar:
Doctor en Ciencias. Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico.
Profesor e Investigador Titular y de Merito.

María Teresa Martínez Echevarría.
Máster en Infectología. Licenciada en Microbiología Profesora Asistente.
Investigador Agregado.

Reinaldo Denis de Armas.
Especialista de II Grado en Laboratorio Clínico.
Profesor e Investigador Auxiliar.

Dagoberto Semanat Vaillant.
Especialista de I Grado en Nefrología y Medicina General Integral.
Profesor Asistente.

Iamara Yaicel Castro Licea.
Máster en Aterosclerosis y sus factores de riesgo.
Especialista de I Grado en Nefrología y Medicina General Integral.

Randolfo Torres Martínez.
Máster en Infectología. Especialista de I Grado en Nefrología
y Medicina General Integral. Profesor Asistente.

Alejandro César del Sol.
Especialista de I Grado en Nefrología y Medicina General Integral.

José Luis Machado Padilla.
Especialista de I Grado en Nefrología y Medicina General Integral.

Maybel del Rosario Sánchez.
Especialista de I Grado en Nefrología y Medicina General Integral.

Didiala Jústiz Montero.
Licenciada en Enfermería

Martha Verónica González Álvarez.
Máster en Investigación y Aterosclerosis.
Especialista de I Grado en Nefrología. Profesora Auxiliar.

Pedro Ponce Pérez.
Máster en Investigación y Aterosclerosis Especialista de II Grado en Nefrología.
Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Auxiliar.

Famet Caridad Alfonso Sat.
Máster en Investigación y Aterosclerosis Especialista de I Grado en Nefrología y Medicina General Integral. Profesor Asistente.

Carlos Guerrero Díaz.
Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar.

Gerardo Borroto Díaz.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Titular.

Yahima Quintero Valdés.
Máster en Investigación de Aterosclerosis. Especialista de I Grado en Nefrología.

Miroslaba Dalas Guiber.
Máster en Investigación de Aterosclerosis. Especialista de I Grado en Nefrología y Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

Leandro García Carrión.
Especialista de I Grado de Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Armando Pardo Núñez.
Doctor en Ciencias Médicas Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Cuidados Intensivos y Emergencias. Profesor e Investigador Titular.

Alexis Martínez Valdés.
Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

Araceli Chico Capote.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Artroscopia. Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0003-1636-2658

Miguel Hernán Estévez del Toro.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0009-0007-4596-0688

Nelsa Dalmis Casas Figueredo.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor Auxiliar e Investigador Agregado.

Ana del Carmen Arguelles Zayas.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Reumatología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Yeniset Sanchez Bruzón.
Especialista de I Grado en Reumatología. Profesor Auxiliar.
Investigador Agregado.

Elena Kokuina SOA.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Inmunología.
Profesor e Investigador Titular.

Pedro Pablo González Rojas.
Especialista de II Grado en Imagenología. Profesor Auxiliar.

Idalberto Vega Bayard.
Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Licenciado en Enfermería.

Bárbara Bernardo Salazar.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Suchiquil Rangel Velázquez.
Licenciada. en Biología.

Ernesto Arteaga Hernández.
Master en Citopatología Especialista de II Grado en Anatomía Patológica.
Profesor Auxiliar.

Cecilia María Viera Alemán.
Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar
https://orcid.org/0000-0001-6030-0396

Dania Ruiz García.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Neurología.
Especialista de I Grado en Medicina General Integral.
Profesor e investigador Auxiliar.

Irma Regla Olivera Leal.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Neurología.
Especialista de I Grado en Medicina General Integral.
Profesor e investigador Auxiliar.

Roberto Méndez Cruz.
Especialista de I Grado en Neurología.

María Elena Rodríguez Lafuente.
Máster en Psicología Clínica y en Psicología de la Salud.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.
Profesor Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0001-8541-4787

Arelys Pérez Cué.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Otorrinolaringología,
Profesor e Investigador Auxiliar. Profesor Consultante.

Juan Miguel Riol Lozano.
Especialista de II Grado en Neurología. Investigador Auxiliar.

Carlos Mosqueda Gorina.
Máster en Ciencias de la Enfermería. Licenciado en Enfermería.
Profesor Asistente.

Nelson Gómez Viera.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Epidemiología Clínica.
Especialista de II Grado en Neurología. Profesor e Investigador Titular.

Edelberto Fuentes Valdés.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General.
Profesor Titular. Profesor Consultante.
https://orcid.org/0000-0001-9031-7180

Amels Santisteban García.
Especialista de I Grado de Medicina Intensiva y de Emergencia.
Profesor Asistente. Investigador Adjunto.

Geidy Rodríguez López.
Máster en Psicología Clínica. Especialista Psicología de la Salud.
Licenciada en Psicología. Profesor Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0002-5124-334X

Alejandro José Solernou Ferrer.
Máster en Evaluación Psicológica y Social. Licenciado en Psicología.

Mayté Lima Pérez.
Máster en Oncología Digestiva y en Dirección y Monitorización
de Ensayos Clínicos. Especialista de II Grado en Oncología.
Profesor e Investigador Auxiliar.

Jorge Luis Soriano García.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Oncología de precisión
y en tumores Infrecuentes. Especialista de II Grado en Oncología.
Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0002-7713-5750

María Elena González Solares.
Doctor en Ciencias Médicas. Máster en Enfermedades Infecciosas
y en Educación Médica. Especialista de II Grado en Coloproctologia.
Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0002-4952-4089

Llipsy Teresa Fernández Santiesteban.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General.
Profesor e Investigador Titular.

Vilma Fleites Calvo.
Especialista de I Grado en Oncología y en Medicina General Integral.
Instructor. Investigador Agregado.

Dunia Morales Morgado.
Especialista de I Grado en Oncología y en Medicina General Integral.
Instructor. Investigador Agregado.

Masiel González Meisozo.
Especialista de I Grado en Oncología y en Medicina General Integral.
Instructor. Investigador Agregado.

Carlos Domínguez Álvarez.
Especialista de II Grado en Anatomía Patológica.
Profesor e Investigador Auxiliar.

Elia Neninger Vinageras.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Oncología.
Profesor Auxiliar. Investigador Titular.

Haslen Cáceres Lavernia.
Máster en enfermedades Infecciosas. Especialista de I Grado en Oncología.
Profesor Asistente. Investigador Auxiliar.

Leslie Magdiel Varona.
Especialista de I Grado en Oncología. Profesor Asistente.
Investigador Agregado.

Concepción del Castillo Carrillo.
Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de I Grado en Oncología.

Boris Luis Torres Cuevas.
Máster en Investigación en Aterosclerosis. Especialista de II Grado
en Imagenología. Profesor e investigador Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0002-4776-0838

Noyde Batista Albuerne.
Especialista de II Grado en Oncología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Iván Ramón Concepción.
Máster en Ensayos Clínicos. Especialista de I Grado en Oncología
y en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Investigador Auxiliar.

Jorge Lázaro Loys Fernández.
Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Asistente.

Narciso Montejo Viamontes,
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía General.
Profesor e Investigador Titular.

María Isabel Aldama Rodríguez.
Máster en Longevidad Satisfactoria. Especialista de I Grado en Oncología
Clínica y Radioterapia y en Medicina General Integral.

Maritza González Blanco.
Máster en Psicología de la Salud. Especialista en Psicología de la Salud.
Licenciada en Psicología. Profesora Auxiliar.

Alicia Tamayo Carbón.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado
en Cirugía Plástica y Caumatología. Profesor e Investigador Titular.
https://orcid.org/0000-0002-5006-266X

Sonia M. Turró Sotolongo.
Máster en Salud Pública y envejecimiento. Especialista de II Grado
en Medicina Física y Rehabilitación. Profesor Asistente.

Iraida Caballero Aguirrechu.
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales.
Especialista de II Grado en Oncología. Profesor e Investigador Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0002-1044-6052

Adolfo García García.
Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Urología.
Profesor e Investigador Titular.

Jaqueline Hernández Ochoa.
Especialista de II Grado en Oncología. Profesor Auxiliar.

Claudia Roche Albernas.
Especialista de II Grado en Anatomía Patológica. Profesor Asistente.

Eibis Matos Lobaina.
Especialista de II Grado en Urología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Mario Raúl Gómez Rubinos.
Especialista de II Grado en Urología. Profesor Asistente.

Aisa Peña Casanovas.
Especialista de II Grado en Imagenología. Profesor Auxiliar.

Ernesto David Cedeño Yera.
Especialista de II Grado en Urología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Alexander Ortega Carballoso.
Especialista de II Grado en Inmunología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Lester Rodríguez Paleo.
Especialista I Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.
https://orcid.org/0000-0003-1489-1310

Haslen Hassiul Cáceres Lavernia.
Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de I Grado en Oncología.
Profesor Asistente. Investigador Auxiliar.

Leslie Magdiel Varona Rodríguez.
Especialista de I Grado en Oncología y Medicina General Integral.
Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Pedro Pablo González-Rojas.
Especialista de II Grado en Imagenología. Profesor e Investigador Auxiliar.

Maritza González Blanco.
Máster en Psicología de la Salud. Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología. Profesor Auxiliar.

Liliana Mirás Tamargo.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Alfredo Duvergel Moreira.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciado en Psicología.

Yadira Hernández Pino.
Master en Salud Pública y Envejecimiento. Especialista de I Grado en Gerontología y Geriatría. Profesor Asistente. Investigador Agregado.

Damián Santos Hedman.
Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar.

Carlos Marín Díaz.
Máster en Longevidad. Especialista de I Grado en Gerontología y Geriatría y en Medicina General Integral. Profesor Auxiliar.

Mariela Castilla Cobas.
Máster en Enfermería. Licenciada en Enfermería. Profesor Asistente.

Celia María González Ugalde.
Especialista de I Grado en Geriatría y Gerontología y Medicina General Integral.

Teresa Fonte Sevillano.
Máster en Síndrome Demencial. Especialista de I Grado en Geriatría y Gerontología y Medicina General Integral. Investigador Agregado.

Cristina Beritán Moreno.
Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de I Grado en Geriatría y Gerontología y Medicina General Integral.

Marisol Pérez Salgado.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Jenett Goenaga Morejón.
Licenciada en Psicología.

Héctor Pérez Assef.
Máster en Urgencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista I Grado en Cardiología. Profesor auxiliar.

Hilev de las Mercedes Larrondo Muguercia.
Máster en Infectología y Enfermedades Tropicales. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor e Investigador Auxiliar.
https://orcid.org/0000-0002-1085-9666

Rafael Estévez Muguercia.
Máster en Urgencia Médica. Especialista de II Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Especialista de I Grado en Medicina Interna
Profesor e investigador Auxiliar.

Gema Scull Planas.
Máster en Psicología de la Salud. Especialista en Psicología de la Salud.
Licenciada en Psicología. Aspirante a Investigador.

Laura Rodríguez Barceló.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciada en Psicología.

Alfredo Duvergel Moreira.
Especialista en Psicología de la Salud. Licenciado en Psicología.

Alejandro Areu Regateiro.
Máster en Bioética y Urgencias Médicas. Especialista de II Grado
en Medicina Interna y en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar.

Solerme Morales Cudello.
Máster en Medicina Hiperbárica y Subacuática. Especialista de II Grado
en Fisiología Normal y Patológica. Profesor e Investigador Auxiliar.
Profesor Consultante.

Luis Alberto Morales Magón.
Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Asistente.

Soleil Morales Díaz.
Máster en Medicina Hiperbárica y Subacuática. Licenciada en Enfermería.
Instructor.

Yoisis Noa Oms.
Máster en Medicina Hiperbárica y Subacuática. Licenciado en Enfermería.

Idalberto Vega Bayard.
Máster en Bioenergética y Medicina Natural Tradicional.
Licenciado en Enfermería.

Carlos Lázaro Pérez Rosales.
Especialista de I Grado en Hematología. Profesor Instructor.

Prólogo

Honra prologar un valioso libro que fertiliza la protocolización de la asistencia médica, fruto de un reconocido colectivo de profesionales que ha enaltecido, desde su ciencia, magisterio y liderazgo, el posicionamiento científico del emblemático Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

El texto sintetiza, con estricto apego a fuentes fidedignas y la experiencia atesorada durante décadas, lo esencial en cada área del conocimiento y la práctica asistencial, docente e investigativa. Sin dudas, serán muchos los que beberán de tan valioso legado y asimilarán la riqueza intelectual de sus páginas, ensanchando su horizonte científico - técnico en salud, en el desafiante camino a la calidad y la excelencia.

Aunque la Medicina es hija del pragmatismo, su desarrollo se debe a los paradigmas que la han nutrido, hasta el integracionista o sistémico, que se sustenta en la Salud Pública y la ética, en un lógico condicionamiento social. Los profesionales del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras se han integrado sobre la base de objetivos generales y específicos, con una sólida metodología, sin dogmas ni pretensión de sustituir los sentidos del médico frente a su paciente, para conciliar un compendio de protocolos de "buenas prácticas", coherentes y pertinentes.

Las transformaciones de Cuba en salud devienen ejemplo para el mundo y traducen cuánto puede hacerse por la salubridad y la vida cuando existe voluntad política y se priorizan la promoción de estilos saludables, la prevención de enfermedades y daños a la integridad del bienestar, la formación y superación de los recursos humanos, los métodos clínico y epidemiológico, la investigación científica, la participación activa del pueblo y la intersectorialidad.

Avanzar en el estudio de esta obra nos permite comprender mejor el carácter sistémico, dialéctico y holístico del ejercicio profesional de las Ciencias Médicas.

No deja de sorprender, gratamente, esta prestigiosa institución del tercer nivel de atención y educación de posgrado, cuyos servicios y resultados integrales trascienden las fronteras de Cuba y se internacionalizan, para regocijo de su colectivo, del Ministerio de Salud Pública y la nación. En cada protocolo viste sus mejores galas, en lo científico y académico.

La mejor aula en el posgrado es el “Servicio”, precisamente donde se fomentan los saberes y aseguran las auténticas competencias profesionales. Desde allí ha brotado el contenido que se comparte en cada especialidad. Devienen estratégicos la motivación, el diálogo de saberes, la enseñanza integradora, el aprendizaje integral, la responsabilidad compartida y el protagonismo colectivo. Gracias por el ofrecimiento.

Finalmente, expreso una convicción: La educación de posgrado somos todos los que vamos afortunados con ella; entonces, sintamos el dulcísimo placer de “auscultar” los acordes de su ritmo académico, en el estudio de esta colosal obra. En nombre de los lectores, colegas y discípulos, transmito el agradecimiento a los autores, a la vez que auguramos el éxito editorial, sectorial y social.

Dr. José Luis Aparicio Suárez
Director Nacional de Posgrado, Dirección General de Docencia Médica, MINSAP.
Máster en Educación Superior en Ciencias de la Salud.
Especialista de II Grado en Hematología.
Profesor Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

Prefacio

En el contexto de un trienio marcado por el impacto de la pandemia de COVID 19 y como parte de las tareas organizativas para celebrar el 40 aniversario de la inauguración del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, se decide reorganizar su Comisión de Protocolización de la Asistencia Médica, que venía trabajando desde el 2004 con la coordinación de prestigiosos profesores, liderados por los doctores José A. Llorens Figueroa y Héctor M. Rodríguez Silva. Durante su convención científica se editó, en formato digital, una actualización de los resultados de este proceso y se decide proponer la edición del libro que ahora se presenta. Como antecedente, se han tenido en cuenta otros libros como el Manual de Diagnóstico y Tratamiento de especialidades clínicas (2000) y el Manual de Prácticas Médicas (Unidad funcional de tumores) del 2012.

El propósito es ofrecer una obra que resuma la experiencia acumulada en la práctica clínica y quirúrgica de los protocolos que se aplican en el centro, que se han ido perfeccionando de acuerdo a la disponibilidad de los recursos diagnósticos y terapéuticos, así como de la mejor evidencia científica y la experiencia de sus autores. Se ha preferido no incluir resultados de la evaluación sistemática que realiza la comisión a través de indicadores de la calidad de los procesos, lo que escapa del objetivo de este libro. Tampoco pretende sugerir normas o procedimientos a otras instituciones del país, pues lo que acá se resume es producto de nuestras propias experiencias y de la necesidad de utilizar racionalmente los recursos que se asignan a través de una uniformidad en el actuar de los profesionales y técnicos.

De esta manera, se han incluido 272 temas distribuidos en dos tomos, uno de enfermedades de perfil clínico, con 141, y otro de tratamiento quirúrgico, con otros 131 temas. Incluye las principales afecciones que se atienden en un hospital de segundo y tercer nivel del sistema de salud que asume la atención de enfermedades y de problemas de salud de difícil solución, como son el trasplante de órganos y tejidos, el diagnóstico de precisión y el manejo de desórdenes oncológicos o de la inmunidad, las complicaciones de enfermedades crónicas no trasmisibles y el tratamiento quirúrgico de alta complejidad.

El libro está estructurado por capítulos y temáticas que abordan aspectos conceptuales y fisiopatológicos muy concretos, sin hacer una revisión extensa del tema. Se incluyen los principales y más actuales criterios para el diagnóstico positivo del problema de salud, así como las clasificaciones y los algoritmos que facilitan la comprensión y la reproducibilidad de las herramientas clínicas y quirúrgicas que se han estandarizado en el hospital. Al inicio, se incluye un capítulo sobre temas comunes a todas las especialidades que reflejan la alta prevalencia dentro del ámbito hospitalario de disímiles problemas como son los trastornos nutricionales, las infecciones asociadas a los servicios sanitarios, el manejo de la hiperglucemia y la fiebre de origen desconocido, lo que, seguramente, despertará el interés del lector.

Por otra parte, el sistema de protocolización de la asistencia médica ha permitido vincular las principales tareas de investigación biomédica con la mejora de los procesos asistenciales. Esto se ha visto reflejado en los más de 60 ensayos clínicos que se han terminado en los últimos 20 años, en colaboración con la industria biofarmacéutica cubana, empresas extranjeras y del Ministerio de Salud Pública de nuestro país, así como en más de 300 temas de investigación terminados como parte de la formación integral de nuestros residentes, con la tutoría del claustro docente que reúne a más de 400 profesores de las ciencias médicas, la enfermería y las tecnologías asociadas. No hay dudas de que la oportunidad brindada con este proceso ha contribuido de manera sustancial a la formación de posgrado en la categorización de más de 200 investigadores y más de 80 Doctores en Ciencias, que ha permitido acreditar al hospital como Centro de Posgrado y de Investigación.

Dr. C. Emilio F. Buchaca Faxas
Presidente de la Comisión de Protocolización
Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras

Índice de contenido

Capítulo 1. Problemas comunes durante la hospitalización/ 1

Pesquisa de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria/ 3

Vigilancia epidemiológica de la infección nosocomial/ 4

Referencias bibliográficas/ 6

Intervención alimentaria y nutrimental de los trastornos nutricionales del paciente hospitalizado/ 7

Diagnóstico etiopatogénico de la desnutrición/ 10

Criterios diagnósticos/ 12

Clasificación y/o estadiaje/ 13

Intervención terapéutica/ 17

Referencias bibliográficas/ 20

Obesidad de alto riesgo/ 21

Referencias bibliográficas/ 26

Manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados/ 27

Enfoque terapéutico de la hiperglucemia intrahospitalaria/ 28

Referencias bibliográficas/ 32

Terapia nutricional en el paciente con grandes quemaduras/ 33

Criterios diagnósticos/ 34

Terapia médica nutricional/ 36

Etapa I. Valoración inicial/ 39

Etapa II. Evaluación del estado nutricional/ 40

Etapa III. Preparación del alta/ 46

Referencias bibliográficas/ 46

Fiebre de origen desconocido/ 48

Algoritmo para el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido/ 49

Referencias bibliográficas/ 52

Infección y enfermedad por retrovirus humanos/ 53
Criterios de admisibilidad/ 54
Tratamiento/ 59
Referencias bibliográficas/ 62

Diagnóstico de masas mediastinales/ 63
Procedimiento diagnóstico/ 64
Referencias bibliográficas/ 68

Enfermedad de *VonHippel Lindau*/ 69
Cuadro clínico/ 70
Recomendaciones terapéuticas/ 73
Referencias bibliográficas/ 73

Reacciones de hipersensibilidad a fármacos/ 75
Criterios de admisibilidad/ 76
Diagnóstico clínico/ 77
Recomendaciones terapéuticas/ 79
Referencias bibliográficas/ 80

Prevención de caídas en pacientes hospitalizados/ 82
Metodología para la prevención de caídas/ 83
Referencias bibliográficas/ 88

Prevención de lesión por presión en pacientes hospitalizados/ 89
Metodología para la prevención de lesión por presión/ 92
Referencias bibliográficas/ 96

Prevención de las úlceras por presión en el paciente crítico/ 98
Criterios diagnósticos/ 98
Recomendaciones terapéuticas/ 100
Referencias bibliográficas/ 108

Atención psicológica del paciente con dolor/ 109
Procedimientos a realizar/ 109
Recomendaciones terapéuticas/ 111
Referencias bibliográficas/ 113

Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria/ 114
Criterios de admisibilidad/ 115
Diagnóstico/ 117
Tratamiento/ 118
Referencias bibliográficas/ 121

Diagnóstico y tratamiento psicológico de pacientes con enfermedades crónicas/ 122
Criterios de admisibilidad/ 122
Referencias bibliográficas/ 126

Capítulo 2. Enfermedades de la piel/ 129

Acné y sus secuelas/ 131
Criterios de admisibilidad/ 131
Criterios diagnósticos y terapéuticos/ 132
Acné no inflamatorio/ 132
Acné inflamatorio/ 132
Cicatrices de acné/ 135
Referencias bibliográficas/ 136

Lesiones circunscritas cutáneo-mucosas y de anejos cutáneos de alto riesgo dermatoscópico/ 137
Criterios de admisibilidad/ 139
Criterios diagnósticos y terapéuticos/ 140
Referencias bibliográficas/ 149

Lupus eritematoso cutáneo/ 150
Criterios diagnósticos/ 152
Recomendaciones terapéuticas/ 154
Lupus eritematoso cutáneo localizado o moderado/ 155
Lupus eritematoso cutáneo generalizado y subagudo/ 156
Lupus eritematoso cutáneo crónico: generalizado y persistente/ 156
Referencias bibliográficas/ 158

Micosis fungoide y el síndrome de *Sézary*/ 160
Criterios de admisibilidad/ 162
Criterios diagnósticos/ 162
Tratamiento/ 165
Esquemas terapéuticos/ 166
Modificadores de la respuesta biológica/ 168
Referencias bibliográficas/ 170

Alteraciones ungueales/ 172
Diagnóstico clínico/ 172
Estudios diagnósticos/ 176
Tratamiento/ 177
Referencias bibliográficas/ 178

Melasma/ 180
Criterios diagnósticos/ 180
Tratamiento / 181
Referencias bibliográficas/ 182

Psoriasis complicada/ 184
Criterios de admisibilidad/ 184
Características clínicas/ 185
Formas clínicas de psoriasis pustulosa generalizada/ 185
Exámenes complementarios/ 186
Tratamiento/ 187
Tratamiento tópico/ 187
Tratamiento con luz ultravioleta/ 188
Tratamiento sistémico/ 188
Tratamientos combinados/ 190
Referencias bibliográficas/ 191

Urticaria crónica/ 193
Criterios de admisibilidad/ 194
Diagnóstico/ 195
Recomendaciones terapéuticas/ 195
Referencias bibliográficas/ 196

Alergia ocular/ 198
Criterios diagnósticos/ 200
Pruebas diagnósticas/ 201
Recomendaciones terapéuticas/ 201
Referencias bibliográficas/ 202

Capítulo 3. Enfermedades respiratorias/ 205

Asma de difícil control/ 207
Diagnóstico/ 209
Tratamiento/ 210
Referencias bibliográficas/ 215

Asma potencialmente fatal/ 216
Criterios diagnósticos/ 216
Recomendaciones terapéuticas/ 219
Referencias bibliográficas/ 223

Rinitis alérgica/ 224
Criterios de admisibilidad/ 224
Diagnóstico/ 225
Tratamiento/ 226
Referencias bibliográficas/ 227

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa/ 229
Diagnóstico/ 230
Tratamiento/ 234
Referencias bibliográficas/ 244

Enfermedades intersticiales del pulmón/ 246
Criterios de admisibilidad/ 247
Diagnóstico/ 248
Fibrosis pulmonar idiopática / 253
Sarcoidosis pulmonar/ 262
Referencias bibliográficas/ 266

Complicaciones pulmonares por COVID-19/ 267
Secuelas pos-COVID/ 268
Tratamiento/ 271
Referencias bibliográficas/ 273

Sombra pulmonar/ 275
Conducta diagnóstica ante la sospecha de cáncer del pulmón/ 276
Criterios diagnósticos/ 280
Tratamiento/ 283
Referencias bibliográficas/ 285

Capítulo 4. Enfermedades cardiovasculares/ 287

Hipertensión arterial resistente/ 289
Criterios de admisibilidad/ 290
Criterios diagnósticos/ 291
Tratamiento/ 295
Referencias bibliográficas/ 297

Hipertensión arterial complicada/ 299
Criterios diagnósticos/ 300
Recomendaciones terapéuticas/ 303
Referencias bibliográficas/ 305

Paciente hipertenso pendiente de cirugía electiva/ 307
Criterios de admisibilidad/ 308
Recomendaciones terapéuticas/ 310
Referencias bibliográficas/ 313

Monitorización ambulatoria de la presión arterial/ 314
Criterios de admisibilidad/ 316
Referencias bibliográficas/ 318

Preeclamsia grave/eclampsia/ 320
Criterios diagnósticos/ 321
Recomendaciones terapéuticas/ 323
Referencias bibliográficas/ 325

Síndrome coronario agudo/ 327
Criterios de admisibilidad/ 328
Diagnóstico/ 329
Recomendaciones terapéuticas en IMA con elevación del segmento ST/ 333
Tratamiento fibrinolítico/ 334
Tratamiento farmacológico sistemático del IMA no complicado/ 337
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST/ 340
Referencias bibliográficas/ 348

Síndrome coronario crónico/ 349
Criterios de admisión/ 350
Diagnóstico/ 350
Conducta terapéutica/ 353
Referencias bibliográficas/ 357

Intervencionismo coronario percutáneo/ 358
Criterios diagnósticos/ 358
Recomendaciones terapéuticas/ 359
Aspectos técnicos del procedimiento/ 361
Referencias bibliográficas/ 363

Intervencionismo cardiaco estructural/ 365
Valvuloplastia mitral percutánea/ 366
Aspectos prácticos y técnicos del procedimiento/ 368
Valvuloplastia aórtica con balón/ 371
Septostomía atrial percutánea con balón/ 374
Referencias bibliográficas/ 375

Endocarditis infecciosa/ 377
Criterios diagnósticos/ 378
Recomendaciones terapéuticas/ 384
Referencias bibliográficas/ 391

Insuficiencia cardiaca crónica/ 392
Diagnóstico/ 394
Recomendaciones terapéuticas/ 395
Referencias bibliográficas/ 398

Capítulo 5. Enfermedades gastrointestinales/ 401

Acalasia esofágica/ 403
Criterios diagnósticos/ 404
Recomendaciones terapéuticas/ 408
Referencias bibliográficas/ 413

Enfermedad por reflujo gastroesofágico/ 415
Criterios diagnósticos/ 416
Recomendaciones terapéuticas/ 420
Referencias bibliográficas/ 427

Esófago de Barrett/ 428
Criterios diagnósticos/ 428
Recomendaciones terapéuticas/ 433
Resección mucosa endoscópica (RME) / 434
Coagulación con argón-plasma (APC)/ 435
Referencias bibliográficas/ 437

Enfermedad diarreica crónica/ 439
Criterios diagnósticos/ 439
Recomendaciones terapéuticas/ 450
Referencias bibliográficas/ 450

Enfermedad celíaca del adulto/ 451
Criterios diagnósticos/ 451
Recomendaciones terapéuticas/ 459
Referencias bibliográficas/ 464

Colitis ulcerosa/ 465
Criterios diagnósticos/ 465
Recomendaciones terapéuticas/ 468

Colitis ulcerosa en brote agudo grave/ 468
Megacolon tóxico/ 469
Colitis ulcerosa con brote moderado/ 469
Brote leve de la colitis ulcerosa/ 470
Tratamiento de la remisión/ 470
Referencias bibliográficas/ 474

Enfermedad de Crohn/ 475
Criterios diagnósticos/ 475
Recomendaciones terapéuticas/ 480
Brote agudo grave/ 481
Brote moderado/ 482
Brote leve/ 483
Tratamiento de mantenimiento/ 483
Referencias bibliográficas/ 486

Enfermedad litiásica de las vías biliares/ 487
Criterios diagnósticos/ 488
Recomendaciones terapéuticas/ 489
Referencias bibliográficas/ 492

Enfermedad maligna biliopancreática/ 493
Diagnóstico/ 493
Enfermedades más frecuentes/ 496
Referencias bibliográficas/ 499

Hemorragia digestiva alta/ 500
Criterios diagnósticos/ 500
Recomendaciones terapéuticas/ 504
Profilaxis del episodio de sangrado/ 504
Episodio agudo/ 505
Tratamiento del resangrado/ 509
Hemorragia digestiva por hipertensión portal/ 510
Referencias bibliográficas/ 516

Cirrosis hepática complicada/ 517
Criterios diagnósticos/ 519
Recomendaciones terapéuticas/ 520
Tratamiento/ 527
Evaluación del paciente cirrótico con encefalopatía hepática/ 531
Referencias bibliográficas/ 534

Hepatitis autoinmune/ 536
Criterios diagnósticos/ 537
Recomendaciones terapéuticas/ 538
Referencias bibliográficas/ 541

Hepatitis crónica por virus B/ 542
Criterios diagnósticos/ 543
Tratamiento/ 544
Referencias bibliográficas/ 545

Hepatitis crónica virus C/ 547
Criterios diagnósticos/ 547
Recomendaciones terapéuticas/ 548
Referencias bibliográficas/ 549

Pancreatitis crónica complicada/ 551
Criterios diagnósticos/ 551
Recomendaciones terapéuticas/ 556
Referencias bibliográficas/ 561

Capítulo 6. Enfermedades endocrinas metabólicas/ 563

Diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones crónicas/ 565
Criterios diagnósticos/ 566
Recomendaciones terapéuticas/ 570
Tratamiento de las complicaciones crónicas/ 574
Referencias bibliográficas/ 577

Síndrome de insulinorresistencia o síndrome metabólico/ 579
Criterios diagnósticos/ 581
Recomendaciones terapéuticas/ 584
Referencias bibliográficas/ 588

Tumores hipofisarios/ 589
Criterios diagnósticos/ 589
Recomendaciones terapéuticas/ 592
Referencias bibliográficas/ 594

Hipertiroidismo/ 595
Criterios diagnósticos/ 596
Tratamiento/ 597
Referencias bibliográficas/ 600

Nódulo eutiroideo/ 601
Diagnóstico/ 602
Conducta terapéutica/ 604
Referencias bibliográficas/ 604

Dislipoproteinemias familiares/ 606
Diagnóstico/ 607
Tratamiento/ 612
Referencias bibliográficas/ 614

Capítulo 7. Reproducción asistida de alta tecnología/ 617

Selección de donantes y receptores/ 619
Criterios biomédicos de selección/ 620
Estudios diagnósticos/ 622
Referencias bibliográficas/ 623

Protocolo de ovodonación/ 625
Conducta a seguir/ 627
Referencias bibliográficas/ 629

Manejo del factor masculino/ 631
Criterios diagnósticos/ 634
Acciones terapéuticas/ 634
Referencias bibliográficas/ 640

Procedimientos de reproducción asistida de alta tecnología/ 642
Indicaciones generales/ 643
Procedimientos/ 645
Referencias bibliográficas/ 648

Capítulo 8 . Enfermedades hematológicas/ 651

Leucemia linfoblástica aguda del adulto/ 653
Diagnóstico/ 655
Tratamiento/ 656
Referencias bibliográficas/ 664

Leucemia mieloide aguda no promielocítica del adulto/ 665
Diagnóstico/ 666
Recomendaciones terapéuticas/ 668
Referencias bibliográficas/ 671

Linfoma de Hodgkin del adulto/ 673
Diagnóstico/ 674
Recomendaciones terapéuticas/ 677
Linfoma de Hodgkin clásico/ 678
Linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular/ 685
Linfoma de Hodgkin en recaída o refractario al tratamiento inicial/ 686
Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular en recaída/ 690
Referencias bibliográficas/ 690

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B/ 692
Criterios diagnósticos/ 692
Tratamiento y evaluación de la respuesta terapéutica/ 695
Referencias bibliográficas/ 699

Trombofilia/ 701
Criterios diagnósticos/ 703
Recomendaciones terapéuticas/ 705
Referencias bibliográficas/ 709

Anemia en la enfermedad renal crónica/ 710
Criterios diagnósticos/ 711
Referencias bibliográficas/ 717

Capítulo 9. Enfermedades del sistema renal/ 719

Glomerulopatías primarias/ 721
Criterios diagnósticos/ 721
Diagnóstico histológico por tipo de glomerulopatía primaria/ 723
Tratamiento/ 725
Referencias bibliográficas/ 731

Hepatopatía por virus C en métodos dialíticos/ 732
Criterios diagnósticos/ 733
Tratamiento/ 735
Referencias bibliográficas/ 736

Complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal/ 737
Referencias bibliográficas/ 743

Complicaciones metabólicas en el trasplante renal/ 745
Criterios diagnósticos/ 746
Recomendaciones terapéuticas/ 747
Referencias bibliográficas/ 749

Disfunción del injerto renal/ 750
Criterios diagnósticos y recomendaciones terapéuticas/ 750
Complicaciones quirúrgicas/ 755
Referencias bibliográficas/ 759

Trastornos nutricionales en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis/ 760
Enfoque terapéutico de la desnutrición en hemodiálisis crónica/ 764
Referencias bibliográficas/ 770

Manejo postoperatorio inmediato del trasplante renal en la unidad de cuidados intensivos/ 771
Manejo a la llegada a la unidad de cuidados intensivos/ 772
Tratamiento/ 773
Referencias bibliográficas/ 776

Capítulo 10. Enfermedades reumatológicas/ 779

Artritis reumatoide/ 781
Diagnóstico/ 781
Evaluación y seguimiento/ 785
Tratamiento/ 786
Referencias bibliográficas/ 789

Lupus eritematoso sistémico/ 790
Clasificación y diagnóstico/ 791
Tratamiento/ 797
Referencias bibliográficas/ 802

Esclerosis sistémica/ 803
Criterios diagnósticos/ 804
Recomendaciones terapéuticas/ 805
Esclerosis sistémica inflamatoria/ 806
Referencias bibliográficas/ 816

Enfermedad mixta del tejido conectivo/ 817
Criterios diagnósticos/ 818
Recomendaciones terapéuticas/ 820
Referencias bibliográficas/ 823

Espondilitis anquilopoyética/ 824
Diagnóstico/ 824
Recomendaciones terapéuticas/ 826
Referencias bibliográficas/ 828

Artropatía Psoriásica/ 830
Diagnóstico/ 831
Recomendaciones terapéuticas/ 833
Referencias bibliográficas/ 835

Miopatía inflamatoria idiopática/ 837
Diagnóstico/ 839
Recomendaciones terapéuticas/ 842
Referencias bibliográficas/ 846

Vasculitis sistémica/ 847
Diagnóstico y tratamiento/ 848
Vasculitis de grandes vasos/ 848
Vasculitis de vasos medianos/ 853
Vasculitis de pequeños vasos asociada a ANCA/ 855
Vasculitis de pequeños vasos mediada por inmunocomplejos (arteriolas y vénulas poscapilares)/ 857
Vasculitis de vaso de tamaño variable/ 859
Referencias bibliográficas/ 861

Capítulo 11. Enfermedades neuromusculares/ 863

Mielopatías/ 865
Criterios clínicos/ 869
Síndromes de afectación de la médula espinal/ 870
Criterios imagenológicos/ 872
Recomendaciones terapéuticas/ 874
Referencias bibliográficas/ 874

Esclerosis múltiple/ 876
Criterios diagnósticos/ 877
Tratamiento/ 878
Tratamientos específicos para las formas progresivas de la enfermedad/ 880
Referencias bibliográficas/ 888

Cefalea/ 890
Criterios diagnósticos de migraña crónica refractaria/ 891
Recomendaciones terapéuticas/ 891
Migraña crónica refractaria/ 892
Cefalea tensional crónica/ 894
Cefalea autonómica trigeminal crónica y refractarias/ 895
Referencias bibliográficas/ 897

Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño/ 898
Diagnóstico/ 899
Tratamiento/ 903
Referencias bibliográficas/ 907

Epilepsia farmacorresistente/ 909
Recomendaciones terapéuticas/ 912
Referencias bibliográficas/ 916

Insomnio crónico/ 917
Diagnóstico/ 918
Tratamiento/ 920
Referencias bibliográficas/ 924

Narcolepsia/ 925
Diagnóstico/ 926
Tratamiento/ 928
Referencias bibliográficas/ 931

Trastornos del sueño. Parasomnias en adultos/ 932
Diagnóstico/ 933
Tratamiento/ 936
Referencias bibliográficas/ 938

Atención al paciente con miastenia gravis/ 940
Criterios de admisibilidad/ 941
Diagnóstico clínico/ 941
Tratamiento/ 942
Referencias bibliográficas/ 946

Crisis miasténica/ 947
Criterios diagnósticos/ 948
Recomendaciones terapéuticas/ 949
Referencias bibliográficas/ 951

Síndrome de Guillain Barré Strohl/ 952

Criterios diagnósticos/ 952

Tratamiento/ 957

Referencias bibliográficas/ 958

Evaluación neuropsicológica en pacientes con enfermedades neurológicas/ 959

Criterios de admisibilidad/ 960

Criterios diagnósticos/ 961

Esclerosis múltiple / 965

Epilepsia del lóbulo temporal/ 966

Epilepsia del lóbulo temporal mesial izquierdo/ 966

Infección por VIH/ 967

Infección por SARS-COV-2/ 968

Referencias bibliográficas/ 969

Capítulo 12. Enfermedades oncológicas/ 971

Cáncer de colon no metastásico/ 973

Criterios diagnósticos/ 973

Criterios de diagnóstico y manejo del cáncer hereditario/familiar colorrectal/ 975

Tratamiento/ 978

Estrategia de tratamiento por etapas clínicas/ 980

Referencias bibliográficas/ 984

Cáncer de colon y recto metastásico/ 986

Criterios diagnósticos/ 986

Criterios de tratamiento/ 989

Referencias bibliográficas/ 997

Cáncer de recto no metastásico/ 998

Criterios diagnósticos/ 998

Tratamiento/ 1001

Enfermedad irresecable/ 1004

Referencias bibliográficas/ 1008

Cáncer de estómago/ 1009

Criterios diagnósticos/ 1009

Tratamiento/ 1011

Referencias bibliográficas/ 1016

Tumores del estroma gastrointestinal/ 1017
Criterios diagnósticos/ 1017
Recomendaciones terapéuticas/ 1019
Referencias bibliográficas/ 1024

Cáncer de esófago/ 1026
Criterios diagnósticos/ 1027
Tratamiento/ 1028
Referencias bibliográficas/ 1034

Cáncer de pulmón de células no pequeñas/ 1035
Criterios diagnósticos/ 1035
Recomendaciones terapéuticas/ 1037
Referencias Bibliográficas/ 1046

Cáncer de pulmón de células pequeñas/ 1047
Criterios diagnósticos/ 1047
Tratamiento/ 1051
Referencias bibliográficas/ 1055

Cáncer de mama en estadios tempranos/ 1057
Criterios diagnósticos/ 1057
Tratamiento/ 1060
Referencias bibliográficas/ 1072

Cáncer de mama avanzado/ 1074
Criterios diagnósticos/ 1074
Cáncer de mama recurrente/ 1078
Cáncer de mama metastásico/ 1081
Cáncer de mama metastásico con fenotipo triple negativo/ 1085
Cáncer de mama metastásico con fenotipo HER-2 positivo/ 1085
Situaciones especiales/ 1086
Referencias bibliográficas/ 1089

Cáncer de ovario/ 1091
Criterios diagnósticos/ 1092
Recomendaciones terapéuticas/ 1095
Cáncer de ovario recurrente/ 1097
Referencias bibliográficas/ 1098

Cáncer de próstata/ 1100
Criterios diagnósticos/ 1100
Recomendaciones terapéuticas/ 1104
Cáncer de próstata clínicamente localizado/ 1104
Cáncer de próstata localmente avanzado/ 1106
Cáncer de próstata metastásico (al diagnóstico)/ 1106
Tratamiento quirúrgico (prostatectomía radical)/ 1106
Cáncer prostático resistente a la castración/ 1108
Referencias bibliográficas/ 1110

Cáncer de vejiga y uretra/ 1112
Criterios diagnósticos/ 1112
Tratamiento/ 1116
Referencias bibliográficas/ 1119

Tumores germinales/ 1121
Criterios diagnósticos/ 1121
Criterios de tratamiento/ 1123
Referencias bibliográficas/ 1128

Melanoma maligno cutáneo/ 1130
Criterios diagnósticos/ 1131
Melanoma de extensión superficial/ 1133
Melanoma nodular/ 1133
Melanoma léntigo maligno/ 1134
Melanoma lentiginoso acral/ 1134
Tratamiento/ 1137
Referencias bibliográficas/ 1143

Tumores metastásicos sin primario conocido/ 1144
Criterios diagnósticos/ 1145
Tratamiento/ 1149
Referencias bibliográficas/ 1153

Asistencia psicológica a pacientes oncológicos y su familia/ 1154
Criterio de admisibilidad/ 1155
Diagnóstico/ 1156
Tratamiento psicológico/ 1156
Referencias bibliográficas/ 1159

Capítulo 13. Enfermedades en el paciente geriátrico/ 1161

Enfermedad carotídea extracraneal en el anciano/ 1163

Criterios diagnósticos/ 1164

Conducta/ 1165

Referencias bibliográficas/ 1167

Atención a la fragilidad en el adulto mayor/ 1169

Criterios diagnósticos/ 1171

Tratamiento/ 1172

Referencias bibliográficas/ 1173

Atención perioperatoria al adulto mayor candidato a cirugía ortopédica/ 1174

Diagnóstico del riesgo quirúrgico/ 1176

Manejo de la medicación en el perioperatorio/ 1184

Otras medidas perioperatorias/ 1188

Cuidados posoperatorios/ 1189

Manejo de las complicaciones médicas más frecuentes/ 1189

Rehabilitación/ 1193

Referencias bibliográficas/ 1194

Atención de los trastornos cognitivos en el anciano/ 1195

Conducta a seguir/ 1197

Tratamiento/ 1199

Referencias bibliográficas/ 1203

Evaluación ambulatoria del riesgo quirúrgico en el anciano/ 1204

Diagnóstico del riesgo quirúrgico/ 1205

Riesgo quirúrgico/ 1206

Procedimientos ante la terapéutica habitual del paciente quirúrgico/ 1210

Referencias bibliográficas/ 1215

Evaluación y atención psicológica al paciente geriátrico/ 1217

Procedimientos a realizar/ 1218

Criterios diagnósticos/ 1220

Tratamiento no medicamentoso/ 1221

Referencias bibliográficas/ 1223

Capítulo 14. Enfermedades psiquiátricas/ 1225

Depresión/ 1227
- Clasificación/ 1230
- Exámenes complementarios/ 1231
- Tratamiento/ 1232
- Referencias bibliográficas/ 1235

Atención integral del paciente con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios/ 1236
- Diagnóstico/ 1237
- Tratamiento/ 1239
- Referencias bibliográficas/ 1242

Capítulo 15. Atención al paciente en estado crítico/ 1245

Infarto agudo del miocardio en el paciente crítico/ 1247
- Criterios diagnósticos/ 1248
- Tratamiento/ 1251
- Referencias bibliográficas/ 1251

Sepsis y el *shock* séptico en los cuidados críticos/ 1252
- Tratamiento de la sepsis/ 1254
  - Tratamiento antimicrobiano/ 1257
  - Tratamiento no farmacológico/ 1262
- Tratamiento del *shock* séptico/ 1263
- Referencias bibliográficas/ 1265

Sepsis puerperal/ 1267
- Criterios diagnósticos/ 1267
- Recomendaciones terapéuticas/ 1269
- Referencias bibliográficas/ 1273

Terapia de remplazo renal continua/ 1275
- Indicaciones de terapia de reemplazo renal continuo/ 1276
- Programación de terapia de reemplazo renal continua/ 1282
  - Situaciones especiales/ 1285
- Retirada de la terapia de reemplazo renal continua/ 1286
- Referencias bibliográficas/ 1286

Bacteriemia relacionada con catéter venoso central/ 1288
Criterios diagnósticos/ 1290
Recomendaciones terapéuticas/ 1291
Recomendaciones específicas por germen/ 1292
Dosis y vías de administración según gérmenes aislados/ 1295
Tromboflebitis supurada/ 1296
Referencias bibliográficas / 1297

Infección urinaria asociada a catéter vesicouretral/ 1299
Criterios diagnósticos/ 1300
Recomendaciones terapéuticas/ 1301
Referencias bibliográficas/ 1303

Estatus posparada cardíaca/ 1304
Recomendaciones terapéuticas/ 1305
Referencias bibliográficas/ 1315

Muerte encefálica/ 1316
Recomendaciones terapéuticas/ 1317
Neuromonitorización/ 1318
Valoraciones éticas y decisiones clínicas tras el diagnóstico de muerte encefálica/ 1328
Referencias bibliográficas/ 1329

Mantenimiento del donante multiorgánico/ 1330
Criterios a seguir en la evaluación del donante/ 1332
Recomendaciones terapéuticas/ 1335
Control hemodinámico/ 1336
Alteraciones hormonales/ 1342
Alteraciones metabólicas/ 1343
Prevención y control de las infecciones/ 1344
Criterios para la selección de órganos/ 1345
Referencias bibliográficas/ 1349

Ventilación artificial mecánica/ 1350
Criterios generales para la aplicación de soporte ventilatorio/ 1350
Recomendaciones terapéuticas/ 1351
Referencias bibliográficas/ 1353

Ventilación mecánica no invasiva/ 1355
Recomendaciones terapéuticas/ 1356
Referencias bibliográficas/ 1359

Deshabituación de la ventilación artificial/ 1361
Recomendaciones terapéuticas/ 1362
Referencias bibliográficas/ 1365

Capítulo 16. Tratamiento con oxigenación hiperbárica/ 1367

Enfermedad descompresiva/ 1369
Clasificación/ 1370
Tratamiento/ 1371
Referencias bibliográficas/ 1373

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes / 1374
Referencias bibliográficas/ 1377

Heridas isquémicas y/o sépticas complicadas/ 1379
Referencias bibliográficas/ 1381

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 1

Problemas comunes durante la hospitalización



Pesquisa de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

Ileana Frómeta Suárez, Gonzalo Catalino Estévez Torres, Bárbara Rodríguez Apezteguia

La vigilancia epidemiológica, entendida como información para la acción, constituye un instrumento de vital importancia para identificar, medir y analizar los problemas de salud que afectan a la población y, sobre esta base, tomar decisiones orientadas a promocionar la salud, prevenir la enfermedad o, en su defecto, controlar los problemas que ya se hayan presentado. La vigilancia epidemiológica es un proceso dinámico que incluye la recogida de datos, su análisis, la interpretación de los mismos y la diseminación de resultados que afectan a un problema de salud, con el objetivo de reducir la morbimortalidad y mejorar la salud.[1]

El departamento de Epidemiología Hospitalaria (DEH) es el responsable de ejecutar el programa de vigilancia, prevención y control de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IASS), en el Hospital Hermanos Ameijeiras. Los objetivos fundamentales son: diagnosticar de manera adecuada y oportuna las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en pacientes ingresados en estos servicios y establecer las medidas preventivas de actuación necesarias para evitar la transmisión a otros pacientes, acompañantes y trabajadores.[2]

La vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, se inscribe dentro de los propósitos para garantizar la calidad de la atención médica, al permitir la aplicación de normas, procedimientos, criterios y sistemas de trabajo multidisciplinario para la identificación temprana y el estudio de las infecciones tipificadas en este ámbito. Los resultados que aporta la vigilancia se expresan a través de indicadores de estructura, proceso y resultado.[3,4] Estos resultados van a constituir herramientas para la evaluación de la calidad asistencial[5] y la implementación de estrategias dirigidas a prevenir y controlar el desarrollo de estas infecciones. Es por eso que el objetivo planteado es evaluar los indicadores de estructura, proceso y resultado de las infecciones asociada a la asistencia sanitaria en la institución.

Vigilancia epidemiológica de la infección nosocomial

En el Hospital Hermanos Ameijeiras, las prioridades de la vigilancia epidemiológica de la infección nosocomial[6] del DEH son:

- Vigilancia de la incidencia de las infecciones hospitalarias, medir los niveles de infección presentes y detectar cambios en los patrones,
- Vigilancia de los brotes: diagnóstico oportuno y precoz de la existencia de un brote epidémico.
- Vigilancia de microorganismos problema, que lleva a la identificación de aislamientos de microorganismos multirresistentes a drogas antimicrobianas.
- Resistencia/sensibilidad: conocer los patrones de resistencia/sensibilidad de los gérmenes de mayor importancia en cada servicio.
- Vigilancia de la mortalidad: conocer la mortalidad asociada a infecciones intrahospitalarias, como causa directa de la muerte o si contribuyó de forma significativa a ella.
- Vigilancia de los factores de riesgo. Cateterismo arterial o venoso, intubación endotraqueal y catéter urinario, para reducir al mínimo posible el nivel de una infección evitable e identificar pacientes de alto riesgo, de manera que puedan introducirse medidas selectivas y asegurar que las acciones de prevención y control se aplican adecuadamente.
- Enfermedades transmisibles, identificar oportunamente la presencia de fuentes de transmisión.
- Vigilancia en unidades de alto riesgo: unidades de cuidados intensivos, quemados y servicios que manejan inmunodeprimidos y trasplantados. Se vigilarán todas las infecciones y a todos los pacientes.

El sistema de vigilancia epidemiológica establecido en el Hospital Hermanos Ameijeiras es selectivo, se vigilan determinadas áreas, servicios o localizaciones de la infección definidos como grupos de mayor riesgo. El DEH define las características de la vigilancia para cada servicio y qué elementos serán priorizados, de acuerdo a los procederes que se realizan y los riesgos de infección que los mismos conllevan a los pacientes.

La vigilancia se hará semanalmente por búsqueda activa de los pacientes con infecciones por la enfermera vigilante, con un universo establecido, sin esperar que sean notificados por el personal médico o enfermeras de atención. El orden de las prioridades se establece por la magnitud de la incidencia de infecciones por salas y servicios.

Las tareas definidas para la enfermera vigilante epidemiológica en los servicios asistenciales son:

- Revisar el libro registro de casos de infecciones hospitalarias del servicio en busca de nuevos casos.
- Buscar activamente los casos basados en distintas fuentes de información:
  - Historias clínicas: referencia en las evoluciones médicas o de enfermería sobre signos y/o síntomas que hagan sospechar infección.
  - Indicaciones médicas: indicación de antibióticos, antitérmicos.

  - Hoja de registro de la temperatura: registros de fiebre en un paciente que no presentaba este signo al ingreso.
  - Complementarios: resultados de laboratorio microbiológico con aislamientos microbianos.
  - Resultados de laboratorio clínico con sospechas de infección.
  - Imagenología: resultados con evidencias o sospechas de infección; por ejemplo, bloque neumónico, abscesos, otras colecciones de pus, etcétera.
  - Por notificación directa de los profesionales.
- Determinar si la infección es intrahospitalaria o extrahospitalaria, mediante[7] la propia experiencia y la discusión profesional con el médico de asistencia, y basados en elementos epidemiológicos como períodos de incubación, traspaso de barreras protectoras naturales, etcétera.
- Definir caso según los criterios diagnósticos de infección nosocomial propuestos en el Programa Nacional de Infección Nosocomial en Cuba.
- Registrar el caso en el modelo de Registro de Infecciones Nosocomiales que porta consigo la enfermera, consignando:
  - Nombre y apellidos, historia clínica, fecha de Ingreso, fecha de egreso, fecha de infección, localización de la infección, gérmenes aislados. Si operación: nombre de ella, fecha de realización, nombre del cirujano, clasificación de la herida operatoria, si egresa vivo o fallecido, técnicas diagnósticas o terapéuticas aplicadas y su relación con el comienzo de la infección.
- Impulsar al médico de asistencia a actualizar el registro del servicio con los nuevos casos que se detectan en la visita.
- La periodicidad de la pesquisa en las salas de medicina será una vez a la semana.
- La periodicidad de la pesquisa en las salas de cirugía será dos veces a la semana.
- La periodicidad de la pesquisa en las salas de cuidados intensivos será dos veces a la semana.
- Debido a la corta estadía posoperatoria del paciente, un gran número de las infecciones no se presentarán durante el internamiento y si después de su alta, por lo que también se deberá establecer sistemas de recogidas de la información para consultas ambulatorias en pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente.[6]

En cada unidad de cuidados progresivos al paciente grave se recogerá de forma mensual la información sobre los procedimientos de riesgo (catéter venoso central, catéter urinario y ventilación mecánica) por paciente y día del mes.

El DEH analizará de forma semanal la morbilidad de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria según la semana epidemiológica correspondiente, que será enviado por Intranet a las vicedirecciones, servicios y departamentos previamente identificados. En este informe se contemplará:

- Número de casos comparado con la semana anterior.
- Servicios más afectados.

- Infecciones más frecuentes.
- Factores de riesgo.
- Aparición de gérmenes “problema”.
- Detección precoz de brotes.
- Análisis de la situación higiénico sanitaria del hospital.
- Indicadores de vectores.

El DEH realizará cada mes la evaluación de los indicadores clave de infección intrahospitalaria contemplados en el Programa Local de Infección Hospitalaria. Se utilizarán indicadores clave expresados en medida de frecuencia, tasas de incidencia, incidencia acumulada y/o densidad de incidencia. Se contemplarán tasas específicas, ajustadas por factores de riesgo o para localizaciones concretas y servicio.

Referencias bibliográficas

1. Castaño Guerra E, Méndez J. Manual de infecciones asociadas a la atención de salud. Panamá: Comité de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud; 2019. Disponible en: https://hn.sld.pa/wp-content/uploads/2019/08/MANUAL-IAAS-version-2019.pdf
2. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36(5):309-32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002
3. Quispe Z. Indicadores epidemiológicos de las infecciones asociadas a la atención de salud. Perú. 2018. Boletín Epidemiol Perú. 2019;28(10):248-50. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2020/04/indicadores-referenciales-de-IAAS.pdf
4. Wilson J. Surgical site infection: the principles and practice of surveillance. Part 2: analysing and interpreting data. J Infect Prevent. 2013;14(6):198-202.
5. Grupo de trabajo de vigilancia de las IRAS. Documento marco del sistema nacional de vigilancia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria ISCIII. España: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2019.
6. Ministerio de Salud Pública (CUB). Programa de prevención y control de las infecciones asociadas con la asistencia sanitaria. La Habana: Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología; 2011.
7. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control. Indicadores epidemiológicos de referencia de las infecciones asociadas a la atención en salud, Perú 2019 -2021. Boletín Epidemiol Perú. 2021;30:985-987. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202131_08_143402.pdf

Intervención alimentaria y nutrimental de los trastornos nutricionales del paciente hospitalizado

Jesús Barreto Penié, Malicela Barceló Acosta, David Orlando León Pérez, Carmen Martínez González

La provisión de cuidados nutricionales al paciente hospitalizado en la institución es un proceso multi e interdisciplinario, conducido por los grupos básicos de trabajo (GBT) de la institución y supervisado por el Servicio de Nutrición Clínica-Grupo de Apoyo Nutricional (SNC-GAN). La figura 1.1 muestra la ubicación y relaciones intra y extrahospitalarias del SNC-GAN.

El Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA) es una institución de tercer nivel, se ha especializado en la atención de pacientes con enfermedades orgánicas crónicas que necesitan de terapias vitales de sostén (Programas de Diálisis o Quimioterapia Ambulatoria), o serán elegibles para trasplantes de células madres progenitoras o vísceras sólidas.

El HHA también se ha especializado en la atención de pacientes con enfermedades neoplásicas, hematológicas malignas y la conducción de procederes quirúrgicos, quimioterápicos, radioterápicos o una combinación de ellos (conjunta/ secuencial). Adicionalmente, la institución asiste a enfermos con afecciones crónicas no transmisibles y otras enfermedades benignas de solución quirúrgica.

La desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) entre los pacientes hospitalizados constituye un problema sanitario de elevada prevalencia y costos de salud. Es bien conocido cómo la desnutrición se relaciona con un aumento de morbilidad (infecciones, dehiscencia de suturas, peritonitis secundaria, fístulas, retraso en la consolidación de fracturas), prolonga la estancia hospitalaria, aumenta la tasa de reingresos, la mortalidad y los costos. Su detección precoz y prevención son esenciales en el pronóstico del paciente y en el adecuado consumo de recursos que se traduce en un ahorro de costos socio-sanitarios.[1]

La doble carga de la mala nutrición se caracteriza por la coexistencia de la desnutrición junto con el sobrepeso, la obesidad o enfermedades no transmisibles relacionadas con la dieta en individuos, hogares y poblaciones, y a lo largo de la vida.[2] Puede manifestarse en tres niveles y en dos dimensiones temporales. En primer lugar, se produce a nivel individual a través del desarrollo simultáneo de dos o más tipos de trastorno nutricional (por ejemplo, obesidad con anemia nutricional) o cualquier carencia o insuficiencia de vitaminas o minerales. La desnutrición y la obesidad son prevalentes en el escenario hospitalario y se asocian a resultados no deseados como: estadía prolongada, complicaciones, mortalidad y reingresos.[2]

Hoy queda claro que la existencia de trastornos nutricionales relacionada a las enfermedades crónicas y agudas en el momento de ingreso, unido a la presencia simultánea de varios componentes de los cuidados nutricionales hospitalarios, como la visita de nutricionistas, ingreso alimentario y terapia nutricional, pueden influir positivamente sobre la estadía y los resultados exitosos al mostrar indicadores trazadores específicos. La desnutrición hospitalaria es un problema global que se puede detectar sistemáticamente y, en consecuencia, combatir eficazmente.[1-3]

El Servicio de Nutrición Clinica- Grupo de Apoyo Nutricional (SNC-GAN) del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" tiene el propósito de diseñar, implementar y monitorizar el proceso de atención nutricional. Estas incluyen el reconocimiento y diagnóstico temprano de los trastornos nutricionales asociados a las enfermedades y el tratamiento oportuno, así como la prevención de su ocurrencia, en particular, aquellas formas terciarias de desnutrición que son causadas, perpetuadas y agravadas por prácticas indeseables de los equipos de salud.

Se trata entonces de desarrollar el Proceso de Atención de Cuidados Nutricionales estableciendo alianzas con los integrantes de los grupos básicos de trabajo de la institución, especialidades y personas comprometidas con esta filosofía, siempre bajo la asesoría y supervisión del SNC-GAN del centro, en concordancia con los postulados de la actuación del Servicio.[4]

Procedimientos específicos. La Declaración de Cartagena del 2019 establece que el cuidado nutricional forma parte de la atención integral del paciente y, por lo tanto, debe ser un componente inherente a su cuidado. Su principio número 2 plantea que el cuidado nutricional es un proceso continuo que consta de diversas etapas, las cuales se pueden resumir en: *a)*. detectar; b) nutrir; y c) vigilar.[5]

Por lo anterior, este protocolo establece las acciones siguientes:

- Tamizaje o cribaje activo de todos pacientes que ingresan para determinar riesgo de trastornos nutricionales (primarios, secundarios, terciarios), y presencia de sobrepeso/obesidad.
- Evaluación del estado nutricional y metabólico en todos los pacientes identificados en riesgo de desnutrición. Diagnóstico etiopatogénico, fenotipo clínico, clasificación y registro en la historia clínica.

- Cálculo de necesidades y requerimientos de macro y micronutrientes.
- Reconocimiento de las vías de acceso alimentarias/nutrimentales.
- Aplicación de rutas críticas de intervención nutricional; dietoterapia, terapia médica nutricional artificial, formas combinadas.
- Aseguramiento continuo de la calidad de los cuidados nutricionales.
- Evaluación de resultados mediante indicadores y variables trazadoras de calidad.
- Evaluación del impacto económico y la satisfacción de pacientes y acompañantes.
- Plan de cuidados nutricionales al egreso.
- Desarrollo de Sistemas de Contrarreferencia a la Atención Primaria y Secundaria.

Presentación del proceso de cuidados nutricionales. El proceso de provisión de cuidados nutricionales al paciente hospitalizado comprende, a su vez, otros procesos interrelacionados como se presenta a continuación:

- I. Detección en el momento del ingreso de los trastornos nutricionales mediante tamizaje.
- II. Evaluación, diagnóstico, clasificación y registro en la historia clínica del estado nutricional. Establecer diagnóstico etiopatogénico y fenotipo clínico, incluido el estado nutricional normal.
- III. Identificación de los pacientes necesitados de intervención nutricional.
- IV. Prescripción correcta de la indicación dietética.
- V. Terapia médica nutricional enteral en salas abiertas.
- VI. Terapia médica nutricional enteral en salas cerradas.
- VII.Terapia médica nutricional parenteral en salas abiertas.
- VIII. Terapia médica nutricional parenteral en salas cerradas.
- IX. Terapia médica nutricional artificial a domicilio
- X. Cuidados nutricionales paliativos.

Proceso I. Detección en el momento del ingreso de los trastornos nutricionales mediante tamizaje.

El objetivo es identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una intervención nutricional y, por lo tanto, detectar personas en las que una ingesta o absorción nutricional inadecuada explica las características de desnutrición, incluida la emaciación corporal. Debe formar parte de su valoración integral. Esta se abordará en dos niveles: tamizaje y valoración nutricional completa.

El establecimiento del tamizaje nutricional de forma universal y obligatoria en todos los pacientes es un objetivo operativo fundamental. Lo realizará Enfermería en el momento del ingreso. La herramienta a emplear será el *Mininutritional Universal Screening Tool (MUST). En los servicios quirúrgicos con protocolos de recuperación perioperatoria acelerada (ERAS) se aplicará una variante del MUST conocida como Puntaje Nutricional Perioperatorio (PONS), que incorpora el valor de albúmina sérica.*[6]

Los médicos y licenciados en nutrición deberán realizar la Evaluación Global Subjetiva Modificada por el SNC-GAN (ESG-M). Ambos procederes quedarán registrados en la historia clínica: recepción de enfermería y evolución médica inicial.

Tras la realización del tamizaje nutricional a los pacientes en riesgo de trastornos nutricionales (por defecto y por exceso), se les deberá realizar una evaluación nutricional completa para poder establecer el diagnóstico etiopatogénico, construir el fenotipo clínico correspondiente[4] y, con posterioridad, definir un plan de cuidados y tratamiento adecuados.

Descripción del proceso:

- La Mininutritional Universal Screening Tool (MUST) y el PONS los realizará Enfermería en el momento del ingreso del paciente. Se registrará en la recepción de enfermería que existe riesgo nutricional si el paciente responde afirmativamente a una de las preguntas referidas a pérdida de apetito y/o peso corporal.
- La ESG-M será parte indisoluble de la historia clínica del paciente.[3]
- Los grupos básicos de trabajo de la institución aplicarán la ESG-M a todo paciente que ingrese en condiciones electivas para la conducción de planes diagnósticos y/o terapéuticos.
- Se excluirán de la toma de la ESG-M aquellos pacientes que ingresen en condiciones de emergencia o urgencia.
- También serán excluidos de la toma de la ESG-M aquellos pacientes que, por su estado clínico, no puedan contribuir con datos pertinentes a los acápites del instrumento, o no tengan un familiar/cuidador que pueda aportar datos válidos para el llenado de la encuesta.
- Los grupos básicos de trabajo documentarán en la historia clínica el estado nutricional del paciente en base a los resultados de la ESG-M: A: Bien nutrido; B: sospechoso de desnutrición o desnutrición leve/moderada; y C: desnutrición presente; D: sobrepeso/obesidad; E: obesidad sarcopénica.
- El formulario de la ESG-M será conservado como un registro primario de la historia clínica al egreso del paciente.

Diagnóstico etiopatogénico de la desnutrición

La desnutrición asociada a una enfermedad o lesión consiste de forma invariable en una combinación de reducción de la ingesta o asimilación de alimentos y diversos grados de inflamación aguda o crónica, lo que conduce a una alteración de la composición corporal y a una disminución de la función biológica.[7]

Definiciones:

- Desnutrición energética nutrimental. Trastorno de la composición corporal caracterizado por exceso de agua extracelular, déficit de potasio y masa muscular, disminución del tejido graso, hipoproteinemia, que interfiere con la respuesta normal del huésped frente a su enfermedad y tratamiento.

- Análisis de composición corporal. Conocimiento de la cantidad y distribución de los principales componentes y compartimentos de la masa corporal en niveles de integración atómica, molecular e hístico.
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Reacción del huésped ante una agresión. Se considera una respuesta adaptativa que puede tornarse autodestructiva e incluye una serie de relaciones programadas ante las defensas del huésped y el agente agresor, con producción de mediadores proinflamatorios y cambios catabólicos en el metabolismo intermediario.
- Síndrome de respuesta antinflamatoria compensatoria (CARS). Fenómeno que busca proteger al organismo del estrés generado, por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se caracteriza por la producción de un grupo de citoquinas, que también pueden tener un efecto deletéreo sobre el sistema inmune.
- CHAOS. Estado de desorden homeostático, metabólico y funcional, con fallas orgánicas, inmunodepresión y apoptosis celular.
- Síndrome de respuesta antagonista mixta o modulada (MARS). Se define como un estadio intermedio entre SIRS y el CARS, donde ambas fuerzas se encuentran en equilibrio para regular la homeostasis.

Diagnóstico nutricional definitivo: Se aplicarán los criterios de Iniciativa de Liderazgo Global sobre Desnutrición (*Global Leadership Initiative on Malnutrition, GLIM).*[4]

- Desnutrición asociada a inanición. Cuando existe emaciación crónica sin inflamación. Ejemplo: anorexia nerviosa.
- Desnutrición asociada a enfermedad crónica. Cuando existe emaciación crónica con inflamación crónica (SIRS/CARS/MARS), de grado leve o moderado. Ejemplo: pacientes con elementos de falla orgánica crónica, cáncer de cabeza y cuello, estómago o páncreas, artritis reumatoide.
- Desnutrición asociada a enfermedad aguda o estado de agresión. Cuando existe emaciación crónica con inflamación (SIRS/CARS/MARS/CHAOS) de grado grave, acompañada por una respuesta inflamatoria aguda e intensa. Ejemplos: la desnutrición presentada por pacientes con infecciones graves, operados complicados, quemaduras, traumas múltiples o trauma cráneo-encefálico.
- Obesidad sarcopénica. Es la superposición y combinación del exceso de peso corporal (masa grasa) y la reducción de la masa muscular y visceral. Se considera una forma de desnutrición asociada a enfermedad crónica.[7,8] Ejemplo: paciente sobrepeso/obeso con enfermedad crónica con presencia de SIRS/CARS/MARS leve o moderado.

El paciente obeso con enfermedad aguda o agresión y manifestaciones del complejo SIRS-CARS-MARS-CHAOS y disfunción múltiple de órganos (DMO), también se considerará como un obeso sarcopénico.

Diagnóstico clínico o variantes fenotípicas:

- Bien nutrido. Individuo con ESG-M en letra A sin riesgo de desnutrición.

- Bien nutrido en riesgo. Individuo con ESG-M en letra B con cambios en el peso corporal. Ingesta de alimentos y trastornos digestivos que lo colocan en riesgo de deterioro nutricional.
- Desnutrición energética. Anteriormente clasificada como marasmo. Se caracteriza por un ayuno o inanición parcial prolongada, generalmente asociado a una enfermedad que cursa con anorexia, de origen central o local y por síntomas digestivos que disminuyen la ingesta de alimentos y la asimilación de los mismos. No se identifica respuesta inflamatoria.
- Desnutrición proteica. Anteriormente identificada como Kwashiorkor. Desnutrición intensa con presencia de edema nutricional y despigmentación de la piel y del cabello. Existe carga inflamatoria y se produce un descenso en los reactantes de fase aguda negativos (albúmina, prealbúmina, transferrina) e incremento de los reactantes de fase aguda positivos (eritrosedimentación, proteína C reactiva, IL1, IL6, procalcitonina), acompañado de pérdida de masa muscular y visceral.[9]
- Desnutrición mixta (energética-proteica). Se caracteriza por una combinación de los dos códigos anteriores. Ejemplo: paciente con desnutrición leve o moderada que experimenta una agresión al ser intervenido quirúrgicamente, o sufre una infección. Combina pérdida de compartimento graso y muscular con disminución de proteínas viscerales e inmunosupresión.
- Caquexia-sarcopenia. En la caquexia, los factores dominantes que impulsan el desgaste muscular y la pérdida de grasa subcutánea son las citoquinas activadas y las acciones hormonales inducidas por la neoplasia o el trastorno inflamatorio subyacente, mientras que la ingesta de energía puede ser mucho menos afectado en este grupo de trastornos.[10]
- Sobrepeso. Elevación del peso corporal por aumento del compartimento graso. Se considera sobrepeso a valores del Índice de Masa Corporal (IMC) entre 25,0 y 29.9 kg/m^2.
- Obesidad. Exceso de tejido adiposo que determina una elevación del peso corporal. Es un trastorno integral que afecta a todos los niveles de la persona. Se considera obesidad a valores del índice de masa corporal (IMC) mayores de 30 kg/m^2.
- Adiposidad. Exceso de tejido adiposo periférico y visceral.
- Enfermedad crónica asociada a la adiposidad. Véase protocolo de Obesidad de alto riesgo.

Criterios diagnósticos

- Cuestionarios estructurados: MUST-PONS-ESG-M.
- Indicadores clínicos: examen físico orientado a la masa muscular.
- Indicadores dietéticos: encuesta dietética.
- Indicadores antropométricos: circunferencias (pantorrilla, brazo), IMC.
- Análisis de composición corporal: bioimpedancia.[10]

- Indicadores bioquímicos: albumina, prealbúmina, colesterol, proteína C reactiva, eritrosedimentación, creatinina sérica y urinaria.
- Indicadores inmunológicos: conteo absoluto de linfocitos.
- Indicadores funcionales: dinamometría, prueba de la marcha.
- Imagenología: ultrasonido, tomografía axial computarizada, resonancia magnético nuclear.

Clasificación y/o estadiaje

Interpretación de los resultados:

- Establezca el diagnóstico de desnutrición energética (tipo marasmo) ante el cuadro clínico siguiente:
  - Historia de inanición o semiinanición prolongada.
  - No carga inflamatoria.
  - Aspecto emaciado del paciente ("un saco de piel y huesos").
  - Atrofia de grupos musculares esqueléticos: bitemporales, maseteros, pectorales, deltoides, dorsales, eminencia tenar e hipotenar, cara dorsal y palmar de la mano, muslos, pantorrillas.
  - Disminución (desaparición) de los depósitos de grasa corporal.
  - Desaparición de los cuerpos adiposos de Bichat ("cara chupada").
  - Jaula costal sobresaliente.
  - Escápulas aladas.
  - Valores de los pliegues cutáneos inferiores al 25 percentil de los intervalos de referencia biológicos poblacionales.
  - Determinaciones bioquímicas dentro de los intervalos de referencia biológicos poblacionales.
- Establezca el diagnóstico de desnutrición proteica (tipo Kwashiorkor) ante el cuadro clínico siguiente:
  - Presencia de enfermedad aguda o crónica.
  - Carga inflamatoria moderada o intensa.
  - Conservación de los depósitos de grasa corporal.
  - Presencia de edemas de fácil godet en miembros inferiores y región sacra en pacientes encamados.
  - Lesiones eritematosas y exfoliativas en la piel del paciente.
  - Falla en la cicatrización.
  - Pelo frágil, quebradizo y descolorido.
  - Pliegues cutáneos dentro de los intervalos de referencia biológicos poblacionales.
  - Disminución de los niveles plasmáticos de las proteínas: albúmina y prealbúmina.
  - Incremento de reactantes de fase aguda de la inflamación: eritrosedimentación, proteína C reactiva, IL1, IL6.
  - Disminución del conteo absoluto de linfocitos.

Las formas mixtas de desnutrición energético-nutrimental reúnen signos de las entidades presentes anteriormente: síntomas y signos clínicos de marasmo pueden coexistir con una reducción de la concentración de las proteínas plasmáticas y afectación de los mecanismos de defensa humoral y celular. Los indicadores clínicos, bioquímicos e inmunológicos descritos permiten establecer diagnóstico y grado de SIRS/CARS/MARS.

La caquexia-sarcopenia se considera una forma grave de desnutrición mixta con presencia importante de inanición e inflamación. El aspecto del paciente puede llegar a ser caquéctico con cifras de IMC inferiores a 14 kg/m$^{2.}$

Las deficiencias de micronutrientes pueden reconocerse por estigmas clínicos paradigmáticos. Forman parte de cuadros clínicos más abarcadores y complejos, y generalmente mejoran tan pronto se instala la intervención alimentaria y nutrimental.

El sobrepeso y obesidad se reconocen por el índice de masa corporal (IMC). Un IMC mayor de 25,0 kg/m^2 es diagnóstico de sobrepeso; un IMC superior a 30 kg/m^2 es diagnóstico de obesidad; según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aquellos pacientes con IMC mayor/igual a 40 kg/m^2 serán captados en el protocolo de obesidad de alto riesgo. La tabla 1.1 muestra la clasificación adoptada para el índice de masa corporal.

Tabla 1.1. Clasificación del índice de masa corporal

Clasificación	Tipos	Índice de Masa Corporal (kg/m^2)
Desnutrición	Grave	< 18,5
	Moderada	19,9 – 18,5
Normopeso		20,0 – 24,9 si edad ≤ 70 años 22,0 – 24,9 si edad > 70 años
Sobrepeso	Grado I	25,0 – 26,9
	Grado II	27,0 – 29,9
Obesidad	Clase I	30,0 - 34,9
	Clase II	35,0 - 39,9
	Clase III (Mórbida)	40,0 - 49,9
Superobesidad		50,0 – 59,9
Obesidad extrema		> 60,0

Según la bioimpedancia eléctrica, el porcentaje de grasa corporal total considerado normal es:

- Varones: de 15 a 25 % del peso corporal.
- Mujeres: del 20 al 32% del peso corporal.

De hecho, el diagnóstico de desnutrición requiere una interpretación integradora de la historia y la exploración física, utilizando un buen juicio clínico que establezca el grado de la desnutrición de acuerdo con los resultados obtenidos en las variables de interés nutricional (tablas 1.2, 1.3, 1.4).

Tabla 1.2. Clasificación de la Evaluación Subjetiva Global Modificada por el Grupo de Apoyo Nutricional (ESG-M)

Categoría	Diagnóstico	Código CIE 10
A	Bien nutrido	
B	Sospechoso de desnutrición/Moderadamente desnutrido	E 44
C	Desnutrición grave	E 43
D	Sobrepeso/obeso	E 66
E	Obesidad sarcopénica	E 47

Tabla 1.3. Perfil clínico de los indicadores de desnutrición

Indicador (grado de afectación*)	Energética	Proteica	Mixta
IMC (kg/m^2)	++	Normal	+
% Pérdida de peso/Tiempo			
1 mes	++	No	+
2 meses	++	No	+
3 meses	++	No	+
6 meses	++	No	+
Antropometría básica	++	No	+
Albúmina sérica (g/L)	Normal	+++	++, +++
Prealbúmina (g/L)	Normal	+++	++, +++
Proteína C reactiva (mg/L)	Normal	+++	++, +++
Colesterol (mmol/L)	+, ++	No	++, +++
Conteo total de linfocitos (cel/mm^3)	Normal	+++	++, +++
Valoración subjetiva global	B-C	B-C-E	B-C-E
MUST	+	+	+

Tabla 1.4. Indicadores diagnósticos en desnutrición hospitalaria según intensidad

Indicador (grado de afectación*)	Normal	Leve	Moderada	Grave	Obesidad sarcopénica
IMC (kg/m^2)	20,0 - 24,9	19,0 - 19,9	18,5 – 18,9	≤ 18,5	≥ 25
% Pérdida de peso/Tiempo					
1 mes	< 2	< 5	5 - 10	≥ 11	≥ 10
2 meses	< 3	< 5	6 - 12	≥ 15	≥ 15
3 meses	< 7,5	< 10	7 - 15	≥ 20	≥ 20
6 meses	< 10	10 - 15	10 - 20	≥ 25	≥ 25
Antropometría básica	≥ P_{15}	< P_{15}	< P_{10}	< P_5	≥ P_{95}
Albúmina sérica (g/L)	35 - 50	28 - 34	20 - 27	< 20	≤ 34,0
Prealbúmina (g/L)	1,8 - 2,8	1,5 - 1,7	1,0 – 1,4	< 1,0	≤ 1,4
Proteína C reactiva (mg/L)	0,0 - 2,0	2,1 – 2,6	2,7 – 5,0	> 5,0	≥ 5,0
Colesterol (mmol/L)	3,5 - 5,2	3,4 – 3,0	2,0 – 2,9	< 2,0	≤ 3,0
Conteo total de linfocitos (cel/mm^3)	≥ 1500	1499 - 1200	1199 - 800	< 800	≤ 1500
Valoración subjetiva global	B-C	B-C-E	B-C-E	C	E
MUST	0	1	≤ 2	≤ 2	≤ 2

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias:

- Laboratorio clínico y otras pruebas:
  - Hemoglobina/Hematocrito (g/L).
  - Conteo total de linfocitos (cel/mm^3).
  - Albúmina sérica (g/L).
  - Proteína C reactiva (mg/L).
  - Prealbúmina (g/L).
  - Colesterol sérico (mmol/L).
  - Nitrógeno ureico en orina de 24 horas (g/d).
- Estudio de enfermedades/comorbilidades asociadas:
  - Trasplante de órganos sólidos.
  - Trasplante de médula ósea.
  - Cáncer de vías digestivas.
  - Tumores de cabeza y cuello.
  - Resección intestinal y fístulas.
  - Enfermedad orgánica crónica.
  - Enfermedades psiquiátricas.
  - Trastornos de la conducta alimentaria.
- Determinación de riesgo de morbilidad y mortalidad asociada a la desnutrición.

Índices pronósticos:

Control nutricional (CONUT). Mide el riesgo de un paciente no-quirúrgico de desarrollar complicaciones en la evolución natural de la enfermedad de base si concurren alteraciones aisladas/ simultánea de los indicadores estimados. Consiste en un sistema de filtro que permite valorar a diario, de manera automática, la situación nutricional de la totalidad de los pacientes ingresados a los que se practica análisis de rutina. Se basa en una aplicación informática que recopila a diario, a través de la red interna GALEN, aquellos datos de laboratorio: albúmina, colesterol y linfocitos totales. También permite asociaciones con variables como edad, estancia diagnóstica e intervenciones terapéuticas realizadas. La herramienta de filtro ha sido validada, obteniendo una sensibilidad de 92,3 % y especificidad de 85 %.[8]

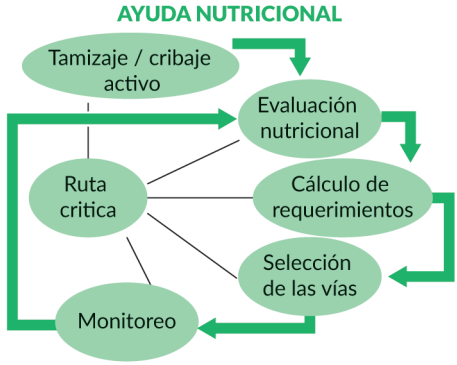


Fig. 1.1. Proceso de atención nutricional. Ruta crítica de la ayuda nutricional.

Intervención terapéutica

Terapia nutricional artificial. Terapia médica nutricional enteral.

- Nombre genérico: fórmulas poliméricas, oligoméricas, especiales, suplementos.
- Presentación: polvo, líquido, tetrapack, bolsas.
- Dosificación del producto: hiperérgica, hiperproteica, órgano-específica. Según procedimiento operacional.
- Vía de administración:
  - Accesos temporales: oral, sondas enterales.
  - Accesos de largo tiempo o permanentes: ostomías.
- Modos de administración: oral, bolos, infusión continua, cíclica.
- Escenario de administración: hospitalaria, domiciliaria, ambulatoria.

Terapia médica nutricional parenteral

- Nombre genérico: dextrosa hipertónica (10 %, 30 %), emulsiones lipídicas, soluciones de aminoácidos L-cristalinos. Bolsas tricompartimentales para uso periférico y central. Oligoelementos. Vitaminas hidrosolubles y liposolubles. Electrolitos: sodio, potasio, calcio, magnesio, fosfatos.

- Presentación: (frascos, bolsas, ampolletas). Bolsas personalizadas elaboradas en la Unidad Central de Mezclas Intravenosas de la Farmacia Clínica del hospital.
- Dosificación del producto. Según procedimiento operacional y Guías de Buenas Prácticas de Farmacia Clínica. Bolsas compartimentales premezcladas, sistemas 2 (glúcidos y aminoácidos) y 3 en 1 (glúcidos, aminoácidos y lípidos).[9, 10]
- Vía de administración: por vena periférica, acceso venoso profundo.
- Modo de administración: infusión continua, cíclica.
- Escenario de administración: hospitalaria, domiciliaria.

Tratamiento higiénico-dietético y dietoterapia orientada (figura 1.2)**:**

- Dietoterapia (cuantitativas o cualitativas).
- Ingestión de sodio: normal o la recomendada en la dietoterapia.
- Otras recomendaciones: frecuencias, horario, temperatura, especificaciones técnicas.
- Existencia de los 7 grupos básicos de alimentos.
- Empleo de alimentos funcionales o medicinales.

Tratamiento rehabilitador. Tipo de tratamiento indicado: vía oral, adaptación intestinal, gástrica, rehabilitación de la disfagia.

Terapia no operatoria, perioperatoria, reseccional, paliativa:

- Indicaciones: ESG "A", "B" o "E". Formas leves/moderadas de desnutrición. Evaluación por CONUT o PONS de riesgo leve o moderado.
- Contraindicaciones: ESG "C" Formas graves de desnutrición. Evaluación por CONUT o PONS de riesgo elevado.
- Preparación preoperatoria: dietoterapia, alimentos funcionales, terapia nutricional artificial.
- Consejería nutricional.

Complicaciones potenciales: mecánicas, metabólicas, infecciosas, psicosensoriales.

Cuidados mediatos: posoperatorio, posendoscópicos.

Criterios para alta o traslado: recuperación de indicadores dietéticos, clínicos, bioquímicos, inmunológicos y funcionales.

Seguimiento al alta hospitalaria. Desarrollo de Plan de Cuidados y Plan Educativo Nutricional Global Integral al egreso.

a) Asegurar que el paciente y su cuidador comprendan la importancia del seguimiento de la evaluación nutricional y educación.
b) Insistir en la importancia del tratamiento nutricional para evitar recaídas y reingresos.
c) Ofrecer información específica al paciente y cuidador para las consultas de seguimiento nutricional con intervalos controladores y sistemas de contrarreferencia para el Médico y Enfermera de Familia y la Atención Secundaria más cercana.

d) Estudios básicos de seguimiento en la consulta que corresponda: peso, IMC, composición corporal. Bioquímica.
e) Criterios para reingresar: deterioro grave del estado nutricional de forma primaria o secundaria al proceso patológico.

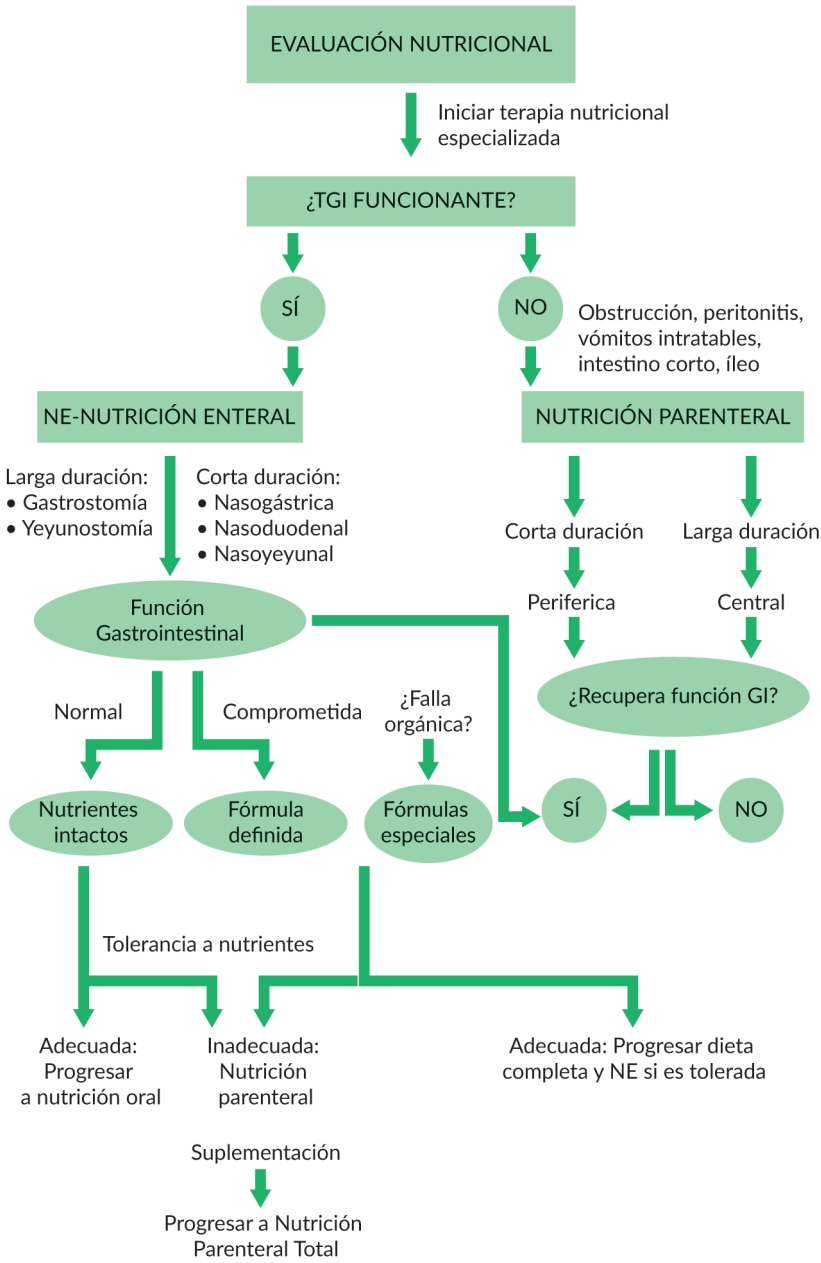


Fig. 1.2. Algoritmo para la intervención nutricional.

Referencias bibliográficas

1. Cass AR, Charlton KE. Prevalence of hospital acquired malnutrition and modifiable determinants of nutritional deterioration during inpatient admissions: A systematic review of the evidence. J Hum Nutr Diet. 2022;35(6):1043–1058. DOI: https://doi.org/10.1111/jhn.13009
2. Fundación Iberoamericana de la Salud. La doble carga de la malnutrición. 2019.
3. Duerksen DR, Laporte M, Jeejeebhoy K. Evaluation of nutrition status using the subjective global assessment: Malnutrition, cachexia, and sarcopenia. Nutr Clin Pract. 2021;36(5):942-956. DOI: https://doi.org/10.1002/ncp.10613
4. Jensen GL, Cederholm T, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(1):32-40. DOI: https://doi.org/10.1002/jpen.1440
5. Cárdenas D, Bermúdez C, Echeverri S, Pérez A, Puentes M, López L, et al. Declaración de Cartagena. Declaración internacional sobre el derecho al cuidado nutricional y la lucha contra la malnutrición. Nutr Hosp. 2019; 36(4):974-980. DOI: http://dx.doi.org/10.20960/nh.02701
6. Williams D, Villalta E, Aronson S, Murray S, Blitz J, Kosmos V, et al. Tutorial: Development and implementation of a multidisciplinary preoperative nutrition optimization clinic. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(7):1185-1196. DOI: https://doi.org/10.1002/jpen.1824
7. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros Pomar MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. Obes Facts. 2022;15(3):321-335. DOI: https://doi.org/10.1159/000521241
8. de-León-Rendón JL, López Pérez RY, Gracida-Mancilla NI, Jiménez-Bobadilla B, Alarcón-Bernés L, Mendoza-Ramírez S, et al. La escala control nutricional (CONUT): una herramienta prometedora para el cribado nutricional y como predictor de severidad en la colitis ulcerosa crónica idiopática. Rev Gastroenterol Méx. 2021;86(2):110-117. Disponible en: https://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-pdf-S0375090620301294
9. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Kris M. Mogensen KM, et al. The use of visceral proteins as nutrition markers: An ASPEN position paper. Nutr Clin Pract. 2021;36(1):22-28. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125793/
10. Sheean P, Gonzalez MC, Prado CM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig CA. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical guidelines: The validity of body composition assessment in clinical populations. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(1):12-43. DOI: https://doi.org/10.1002/jpen.1669



Obesidad de alto riesgo

Malicela Barceló Acosta, Jesús Barreto Penié, David Orlando León Pérez, Carmen Martínez González

La Asociación de Endocrinología Clínica y el Colegio Americano de Endocrinología toman posición respecto a un cambio conceptual y de nombre para la "obesidad" y proponen una nueva: "enfermedad crónica basada en la adiposidad". No se trata solo de un cambio de palabras, sino una reconceptualización profunda de sus implicaciones clínicas y sociales. Pensar en el tejido adiposo como fuente de enfermedades crónicas (y no solo de aumento del peso corporal) implica una estrategia de abordaje más centrada en sus complicaciones médicas.

Destacan la necesidad de reorientar la investigación hacia la conformación de nuevas mediciones que permitan el estudio y la categorización de los profundos cambios moleculares y de otras variables del trastorno (disfunción adipocitaria). Refuerzan la idea de una "medicina del estilo de vida" como estrategia primaria de abordaje. Contemplan las influencias del ambiente obesogénico, tanto en sus aspectos físicos como aquellos creados por el hombre (cultura). El cambio propuesto aspira a transformar radicalmente la forma en que el razonamiento clínico enfrente esta verdadera epidemia contemporánea.[1]

De esta manera, se ha creado un modelo de atención crónica, un marco de diagnóstico avanzado, las pautas de atención y el algoritmo de la práctica clínica para la asistencia racional de la obesidad. Este esfuerzo coordinado no se basa únicamente en el índice de masa corporal como en los modelos anteriores.

La enfermedad crónica basada en la adiposidad es un nuevo término diagnóstico para la obesidad que identifica explícitamente una enfermedad crónica, referido a una base fisiopatológica precisa y evita los estigmas y la confusión relacionados con el uso diferencial y los múltiples significados del término "obesidad".[2, 3]

Lo que se ha denominado generalmente obesidad puede ahora ser reconsiderado como una enfermedad crónica basada en la adiposidad. La designación de "obesidad" se aplica hoy por la mayoría de los profesionales a cualquier persona con un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m^2 o mayor. En su mayor parte, el público, y de hecho la mayoría de los médicos, están confundidos acerca de esta definición y las consecuencias de la obesidad, ya que el diagnóstico se basa solo en una medición antropométrica.[4]

El sobrepeso y la obesidad se reconocen por el Índice de Masa Corporal (IMC). Un IMC mayor de 25,0 Kg/m^2 es diagnóstico de sobrepeso, un IMC mayor de 30 Kg/m^2 es diagnóstico de obesidad, según la Organización Mundial de la Salud (tabla 1.5).[2,4]

Tabla 1.5. Clasificación del sobrepeso y obesidad según Índice de Masa Corporal.

Clasificación	Tipos	Índice de Masa Corporal (kg/m^2)
Sobrepeso	Grado I	25,0 – 26,9
	Grado II	27,0 – 29,9
Obesidad	Clase I	30,0 - 34,9
	Clase II	35,0 - 39,9
	Clase III (Mórbida)	40,0 - 49,9
Superobesidad		50,0 – 59,9
Obesidad extrema		> 60,0

En los últimos años, el incremento acelerado e incontrolado de nuevas formas de obesidad ha obligado a incluir nuevos diagnósticos con tipos de mala nutrición por exceso que sobrepasan las clasificaciones clásicas anteriormente descritas. Al incorporar el conocimiento de la magnitud y distribución del compartimento adiposo, no siempre relacionado con un IMC elevado, puede alanzar valores normales o bajos, pero con incremento porcentual de la grasa corporal total y visceral por encima de puntos de corte poblacionales, y que se asocian con criterios terapéuticos más agresivos como la cirugía bariátrica y metabólica, al presentar esos pacientes porcentajes muy elevados de su compartimento corporal graso.

Según la bioimpedancia eléctrica, el porcentaje de grasa corporal total considerado normal es:

- Varones: de 15 a 25 % del peso corporal.
- Mujeres: del 20 al 32 % del peso corporal.

Sobrepeso. Elevación del peso corporal por aumento del compartimento graso. Se considera sobrepeso a valores del Índice de Masa Corporal (IMC) entre 25,0 y 29.9 kg/m^2.

Obesidad. Exceso de tejido adiposo que determina una elevación del peso corporal. Es un trastorno integral que afecta a todos los niveles de la persona. Se considera obesidad a valores del Índice de Masa Corporal (IMC) superiores a de 30 kg/m^2.

Adiposidad. Exceso de tejido adiposo periférico y visceral.

Enfermedad crónica asociada a la adiposidad. Aunque el IMC es la herramienta más utilizada para evaluar el exceso de adiposidad, no sólo la cantidad de grasa es un determinante del riesgo asociado a la obesidad sino también su distribución, donde ubicación central o androide se asocia a un mayor riesgo cardiovascular que la distribución periférica o ginoide. Esta colocación anormal de la grasa puede explicar el elevado riesgo metabólico encontrado en individuos de peso normal.[5]

Circunferencia del cuello. La búsqueda por criterios de fácil aplicabilidad clínica para identificar el síndrome metabólico llevó los investigadores a considerar la importancia de estudiar otros parámetros antropométricos que pudiesen integrar o sustituir algunos ya establecidos. Así, la medida de la circunferencia del cuello pasó a ser investigada bajo el argumento de las limitaciones presentadas por la medida de la circunferencia de la cintura (falta de uniformidad en la técnica de medición, variaciones en determinadas condiciones de salud) y también porque el cuello, en condiciones normales no sufre oscilaciones de medida a lo largo del día. También se establece correlación a la presencia de hipertensión arterial, síndrome metabólico y apnea obstructiva del sueño.[6] La tabla 1.6 muestra los valores de referencia.

Tabla 1.6. Circunferencia del cuello. Valores de referencia según sexo

Circunferencia del cuello (cm)	Femenino	Masculino
Normal	33,9	36,9
Sobrepeso	36,4	39,4
Obesidad	36,5	39,5

El IMC no muestra una buena concordancia en la evaluación de la obesidad cuando se compara con otros métodos. En una muestra de pacientes con cáncer se demostró que, cuando la obesidad se definía por el exceso de masa grasa mediante el análisis de impedancia bioeléctrica, el IMC tuvo un 56 % de falsos negativos de individuos clasificados como no obesos pero con un índice de masa grasa elevado.[7]

Las técnicas de composición corporal han demostrado que las alteraciones metabólicas pueden encontrarse en cualquier clase de IMC. Sobre la base de la presencia de alteraciones metabólicas, la cantidad y distribución de la grasa corporal y el IMC. Se reconocen cuatro tipos de fenotipos para definir a los individuos obesos:

- Obesidad con peso corporal normal. IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m^{2,} sin alteración metabólica, pero con riesgo cardio-metabólico aumentado causado por aumento de la grasa visceral.
- Obesidad metabólica con peso normal. IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m^2, con alteración metabólica presente y riesgo cardio-metabólico aumentado causado por aumento de la grasa visceral (delgado por fuera y gordo por dentro).

- Obeso metabólicamente sano. IMC menor/igual que 30 Kg/m^2, alteración metabólica ausente y riesgo cardio-metabólico bajo, con aumento de la grasa corporal.
- Obeso metabólicamente no saludable. IMC menor/igual que 30 Kg/m^2, con alteración metabólica presente y riesgo cardio-metabólico elevado, con aumento de la grasa corporal

Existen numerosas situaciones clínicas en las que existe pérdida de músculo esquelético y, simultáneamente, puede haber una acumulación de tejido adiposo en individuos obesos, generando la condición conocida como "obesidad sarcopénica" o "sarcobesidad". La obesidad sarcopénica también puede denominarse sarcopenia "oculta" porque la pérdida muscular subyacente generalmente no se detecta cuando se evalúa únicamente el IMC.

Esta condición se encuentra no sólo como consecuencia de los cambios en la composición corporal relacionados con la edad, sino también en situaciones en las que la combinación de inactividad, inflamación y anorexia puede determinar el aumento de la masa grasa y la pérdida de músculo esquelético y la disfunción como en enfermedades crónicas.[8]

Los avanzados estudios de imagen del cuerpo prometen un mejor medio para evaluar la adiposidad y las investigaciones ya están en marcha.

La distribución de la grasa corporal también se correlaciona con una fisiopatología relevante en fenómenos tales como la resistencia a la insulina e inflamación. Por ejemplo, la acumulación relativa de grasa en el depósito intraabdominal y la acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos (es decir, la enfermedad de hígado graso no alcohólico) y en las células musculares, está relacionada con la resistencia a la insulina, el desarrollo de la diabetes tipo 2 y con la enfermedad cardiovascular.[6,8]

La tabla 1.7 resume técnicas de composición corporal que pueden utilizarse solas o en combinación con el IMC y la antropometría para identificar la grasa corporal.

Tabla 1.7. Técnicas de composición corporal para evaluar la distribución de la grasa corporal. Precisión, exactitud y empleo en la práctica clínica para diagnóstico

Técnica de composición corporal	Evaluación de la distribución de la grasa corporal	Exactitud y precisión	Empleo en práctica clínica
Peso e IMC	No	+	++++
Circunferencias: cintura y cadera Índice cintura/cadera	Sí	+	++++
Bioimpedancia eléctrica	No	++	++++
Tomografía axial computarizada	Sí	++++	++
Resonancia magnética nuclear	Sí	++++	+

Por otro lado, la acumulación de grasa glúteo-femoral está independientemente asociada con un efecto protector sobre el riesgo cardio-metabólico relacionado con la glucosa y los lípidos. También resulta cuestionable el concepto de obesidad metabólicamente sana.[9,10]

Los pacientes con obesidad de alto riesgo son atendidos en la consulta del Protocolo de obesidad de la institución y, de acuerdo a la clasificación, se realizarán las diferentes intervenciones terapéuticas (figuras 1.3 y 1.4).

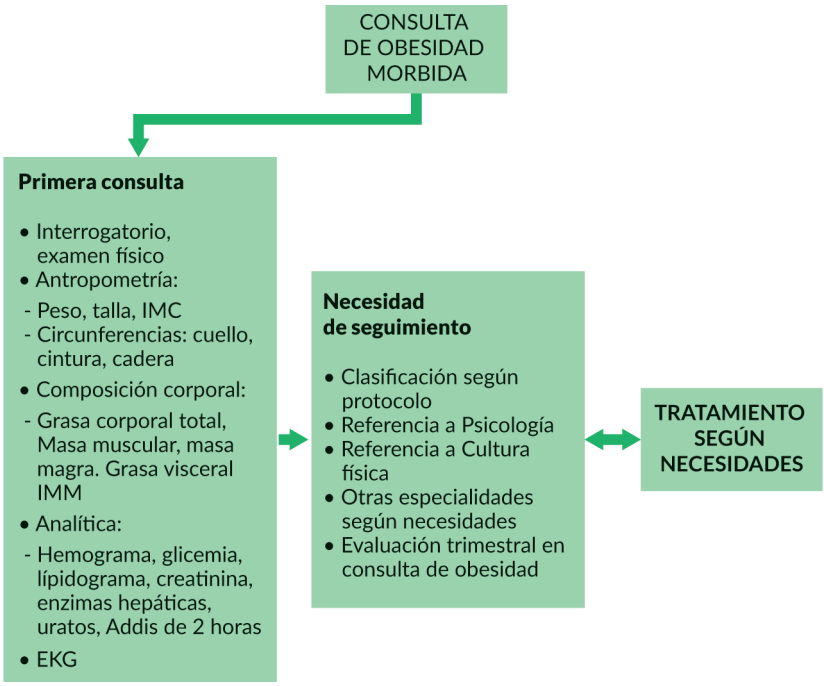


Fig. 1.3. Algoritmo de diagnóstico y seguimiento del paciente obeso mórbido o con enfermedad crónica basada en la adiposidad.

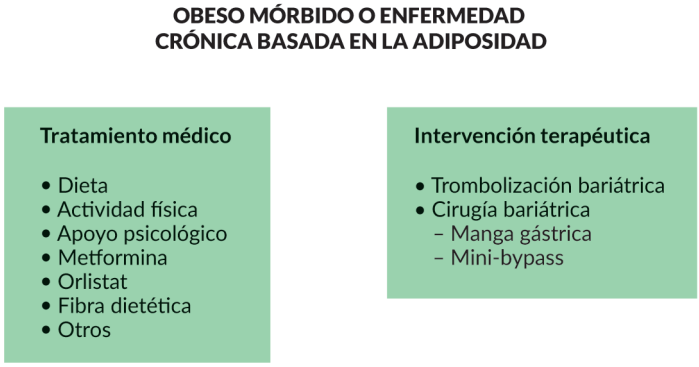


Fig. 1.4. Algoritmo de tratamiento del enfermo obeso.

Referencias bibliográficas

1. Garvey WT, Mechanick JI. Proposal for a scientifically correct and medically actionable disease classification system (ICD) for obesity. Obesity (Silver Spring). 2020;28(3):484-492. DOI: https://doi.org/10.1002/oby.22727
2. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a disease: The obesity society 2018 position statement. Obesity (Silver Spring). 2019;27(1):7-9. DOI: https://doi.org/10.1002/oby.22378
3. Hebebrand J, Holm JC, Woodward E. A proposal of the European Association for the study of obesity to improve the ICD-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. Obes Facts. 2021;10(4):284-307. DOI: https://doi.org/10.1159/000479208
4. Frühbeck G, Luca L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, et al. The ABCD of obesity: An EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. Obes Facts. 2019;12(2):131-136. DOI: https://doi.org/10.1159/000497124
5. González MC, Correia MI, Heymsfield SB. A requiem for BMI in the clinical setting. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017;20(5):314-321. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28768291/
6. da Silva CdeC, Porton Zambon M, J Vasques AC, de B Rodríguez AM, Fernández Camilo D, R de GM Antonio MA, et al. Neck circumference as a new anthropometric indicator for prediction of insulin resistance and components of metabolic syndrome in adolescents: Brazilian metabolic syndrome study. Rev Paul Pediatr. 2016;78(6):874-881. DOI: https://doi.org/10.1590/0103-0582201432210713
7. Bautista Rodríguez M, Guadarrama Guadarrama R, Veytia López M. Prevalencia de obesidad según los indicadores: porcentaje de grasa corporal, índice de masa corporal y circunferencia de cintura. Nutr Clín Dietética Hosp. 2020;40(3):18-25. DOI: https://doi.org/10.12873/403bautista
8. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros MD, Batsis JA, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. Obes Facts. 2022;15(3):321-335. DOI: https://doi.org/10.1159/000521241
9. Després JP, Carpentier AC, Tchernof A, Neeland IJ, Poirier P. Management of obesity in cardiovascular practice: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2021;78(5):513-531. DOI: https:/doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.035
10. González Clavijo AM, Fierro Maya LF, Caminos JE, Carreño JA, Garcés MF. No existe la obesidad metabólicamente sana. Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metabol. 2022; 5(3):11–18. Disponible en: https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/429/569

Manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados

Emilio Fidel Buchaca Faxas, Lays Rodríguez Amador, Marisela Nuez Vilar, María de los Milagros Brindis Dueñas

La hiperglucemia es frecuente en la práctica clínica hospitalaria en personas con diabetes mellitus (DM), conocida o no, relacionada con la condición que motiva el ingreso en salas clínicas, quirúrgicas o de cuidados intensivos, así como por la comorbilidad. Se estima que entre del 20 al 30 % de los pacientes desarrollan hiperglucemia durante su hospitalización.

Existe una relación fisiopatológica entre la hiperglucemia y una mayor estadía hospitalaria, asociada al desarrollo de complicaciones derivadas de procedimientos médico quirúrgicos o de la propia evolución de la enfermedad, por lo que se ha sugerido que la glucemia pueda constituir un marcador pronóstico de morbilidad y mortalidad en el medio hospitalario. La variabilidad de este parámetro durante el ingreso, con episodios de hiper e hipoglucemias, se ha relacionado con eventos adversos durante su manejo clínico, lo que resalta la necesidad de uniformar los criterios diagnósticos y terapéuticos en los diferentes escenarios donde se atienden enfermos con alta complejidad médica. Ese es el objetivo esencial de este protocolo.

Diferentes mecanismos patogénicos pueden coincidir, o influir aisladamente, para el desarrollo de hiperglucemia como son predisponentes genéticos, estrés, disfunción insulínica, contrarregulación hormonal o uso de medicamentos con efecto hiperglucemiante.[1] La hiperglucemia intrahospitalaria se puede expresar en diferentes momentos del proceso asistencial, desde la admisión electiva o por urgencia y en los períodos de ayuna o posprandiales, por lo que es necesario establecer los puntos de corte de sus valores absolutos (tabla 1.8) que deriven en una acción médica.[1]

Tabla 1.8. Diagnóstico positivo de trastornos de la glucemia durante la hospitalización

Diagnóstico	Parámetro (glucemia venosa o capilar)	Valor absoluto
Hiperglucemia intrahospitalaria	Glucemia en cualquier momento	7,8 mmol/L (140 mg/dL)
Hiperglucemia persistente	Dos (2) glucemias en menos de 24 horas	> 7,8 mmol/L
Hiperglucemia por estrés	Glucemia aislada (1) + HbA1c	> 7,8 mmol/L < 6,5 %
Diabetes *mellitus* de novo	Glucemia aislada + HbA1c	> 7,8 mmol/L > 6,5 %
	Glucemias (2) al azar	> 11,0 mmol/L (199 mg/dL)
Hipoglucemia	Glucemia al azar, independientemente de la presencia de síntomas típicos	< 4,0 mmol/L (70 mg/dL)

Leyenda: HbA1c, hemoglobina glucosilada.

Enfoque terapéutico de la hiperglucemia intrahospitalaria

Varios principios básicos deben tenerse en cuenta en el momento de decidir la estrategia para el manejo de la hiperglucemia en el contexto institucional, como son:

- La presencia de complicaciones crónicas de las enfermedades previas que complejizan el tratamiento antihiperglucemiante, como son la presencia de gastroparesia y riesgo de broncoaspiración, isquemia miocárdica silente, inestabilidad hemodinámica asociada a neuropatía autonómica y respuesta adaptativa alterada a la hipoxia.
- Ponderar el aporte calórico y nutricional para lograr un adecuado control glucémico.
- Uso previo de terapias antihiperglucemiantes no insulínicas, como es la metformina, en situaciones que favorezcan la hipoxia tisular y el mayor riesgo de acidosis láctica.
- Cuando se demuestre hiperglucemia persistente mayor de 180 mg/dL (10 mmol/L), la terapia con insulina está indicada**.**

Manejo en salas clínico-quirúrgicas de pacientes no críticos. En pacientes con diabetes *mellitus* previa, se debe determinar el valor de HbA1c para diferenciar la presencia de hiperglucemia aguda del descontrol glucémico sostenido previo al ingreso. Este valor puede alterarse por la coexistencia de anemia, enfermedades renales o hepáticas graves, hemoglobinopatías y transfusiones.

La insulina es el medicamento de elección para el manejo del paciente hospitalizado por su eficacia y seguridad. Se recomienda iniciar oportunamente con insulina basal (NPH o análogos de acción prolongada: detemir, glargina, degludec), por vía subcutánea. Cuando la hiperglucemia persistente, se detecta en un período menor a 24 horas en un paciente que está recibiendo insulina de acción rápida o ultrarrápida para corregir picos hiperglucémicos. En los pacientes con tratamiento no insulínico previo al ingreso, que mantengan niveles de glucemia por debajo de 10 mmol/L (180 mg/dL), puede valorarse sostener la

misma estrategia, aunque se desaconseja el uso de los inhibidores del co-transportador de sodio glucosa-2 (i-SGLT 2) por su asociación con eventos de contracción de volumen.

El esquema de insulinoterapia más utilizado (basal-bolos) es la combinación de insulina basal con bolos preestablecidos de insulina regular o análogos de acción ultrarrápidos (insulina aspart, lispro o glulisina) a las dosis que se especifican en la tabla 1.9. No se recomienda el esquema de escalas variables o móviles para decidir dosis de insulina rápida sin el uso de insulina basal.[1] Debe valorarse el aporte calórico y la función renal para decidir la dosis de insulina inicial, así como en el escalamiento de sus dosis.

Tabla 1.9. Tratamiento insulínico en salas de hospitalización pacientes no críticos

Tipo de insulina	Dosis inicial	Ajustes
Insulina de acción intermedia o análogos de acción prolongada	0,4 – 0,5 U/Kg de peso actual 0,2 – 0,3 U/kg en > 70 años y/o FG < 60 mL/min	De acuerdo a glucometrías de ayuno, posprandiales y al dormir, y al aporte calórico
Regular o de acción ultrarrápida	0,05 – 0,1 U/Kg en desayuno, almuerzo y comida	Mientras se mantenga el aporte calórico por vía oral/enteral

Se recomienda prestar particular atención a la identificación de eventos hipoglucémicos, con o sin síntomas típicos, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o renal avanzada y en adultos mayores, así como uniformar el manejo de los mismos de forma protocolizada, como se muestra en la tabla 1.10.[2]

Tabla 1.10. Manejo de eventos hipoglucémicos en pacientes no críticos hospitalizados

Glucemia mmol/L(mg/dL)	Condición clínica	Estrategia
< 4 (73)	Alerta y vía oral disponible	15 - 20 g de carbohidrato (tableta) o 4 - 6 onzas de jugos, soda u 8 onzas de leche desnatada
	Alerta y despierto, con vía oral no disponible	20 mL dextrosa 50 % IV y concomitantemente iniciar solución de dextrosa 5 % 100 mL/hora
	Alteración nivel de conciencia	25 mL dextrosa 50 % e iniciar dextrosa 5 % IV a 100 mL/hora
	Alteración de conciencia y acceso venoso no disponible	Glucagón 1 mg IM hasta dos veces
En todos los casos, se debe chequear glucemia capilar cada 15 min hasta que se alcance el valor de 4,4 mmol/L (80 mg/dL)		
Valorar modificación de las dosis de insulina cuando la glucemia de ayuno esté por debajo de 5,6 mmol/L (100 mg/dL) Reducir en un 20 % la dosis de insulina cuando la glucemia esté por debajo de 4 mmol/L		

Hiperglucemia en unidades de cuidados intensivos. El mejor método en este escenario es la insulinoterapia en infusión continua por vía intravenosa, a partir de que se detecte hiperglucemia persistente mayor de 10 mmol/L (180 mg/dL), con metas de glucemias entre 7,8 y 10 mmol/L (140 a 180 mg/dL), semejantes a pacientes no críticos hospitalizados.

El traslado a salas de internación clínico-quirúrgicas conlleva una transición de la insulinoterapia endovenosa a la subcutánea, lo que aconseja administrar una dosis de insulina de acción intermedia entre 60 y 120 minutos antes de suspender la infusión de insulina, con la intención de evitar eventos hiperglucémicos.

Manejo preoperatorio e intraoperatorio del paciente con hiperglucemia. La meta de control glucémico para los adultos con diabetes que serán sometidos a una intervención quirúrgica electiva es semejante a los pacientes internados por otras condiciones clínicas, asumiendo como adecuado este rango de la glucemia en ayunas o en las 4 horas previas a la cirugía.[3]

La dosis de insulina de acción intermedia o prolongada basal debe reducirse a la mitad el día de la cirugía mayor programada, junto a la infusión de glucosa al 5 % de 75 a 125 mL/h (equivalente de 3,75 a 6,25 g de glucosa/h), para contrarrestar el estado catabólico del metabolismo y con monitoreo horario de la glucemia capilar, sobre todo durante intervenciones de larga duración que requieren de la administración intravenosa de insulina.

Hiperglucemia asociada a esteroides y nutrición enteral o parenteral. Durante el uso de estas terapias se prefiere la insulina NPH o con modalidad basal-bolos (NPH más insulinas prandiales). En general, se recomienda una dosis de 1 U de insulina por cada 10 a 15 g de carbohidratos en las fórmulas enterales o parenterales. El monitoreo sistemático de la glucemia es esencial para el ajuste de dosis de ambos tipos de insulinas, sobre todo cuando se escala o desescala en la terapia esteroidea.

Glucometría y metas de control glucémico durante la hospitalización. La determinación de las variaciones de la glucemia en el contexto de pacientes ingresados en salas clínico-quirúrgicas, o de unidades de atención al grave, debe asegurar una información oportuna que permita agilizar los ajustes terapéuticos acordes a los objetivos estandarizados de control glucémico. Estas metas deben adaptarse a varias condiciones clínicas como son la edad[4] y la coexistencia de complicaciones de enfermedades crónicas previas (tabla 1.11)

La glucometría capilar o la medición continua de la glucemia con dispositivos validados, son datos necesarios y muy útiles en la prevención de crisis clínicas derivadas de la variación extrema de este parámetro biológico. Por ese motivo, es importante conocer las limitaciones que tienen estos dispositivos cuando están disponibles para su uso habitual en el medio intrahospitalario.

Se sugiere que se mida glucemia capilar antes de las comidas y antes de acostarse, descartando situaciones que favorecen errores analíticos, como serían las variaciones del hematocrito, la deshidratación o el *shock*, la hiperbilirrubinemia y la hipoxia severa. Varias situaciones obligan a intensificar la frecuencia del monitoreo glucémico capilar, como ocurre con el uso de la nutrición enteral o parenteral, el escalado o desescalado de la terapia esteroidea, o de infusiones continuas de insulina, así como en los pacientes con hipoglucemias frecuentes (figura 1.5).

Tabla 1.11. Metas de control glucémico en la hospitalización

Contexto clínico terapéutico	Meta en mmol/L (mg/dl)	
	Glucemia ayuna y/o precomidas	Glucemia posprandial y/o aleatoria
Salas clínicas y quirúrgicas	5,6 - 7,8 (100 - 140)	5,6 - 10 (100 - 180)
Preoperatorio	5,6 - 10 (100 - 180) o HbA1c < 8,0 %	
Enfermos terminales o poca expectativa de vida	7,0 - 11,1 (126 - 200)	
Cuidados intensivos	7,8 - 10,0 (140 - 180)	
Anciano con complejidad intermedia/alta	7,0 - 10,0 (126 - 180)	7,0 - 11,1 (126 - 200)

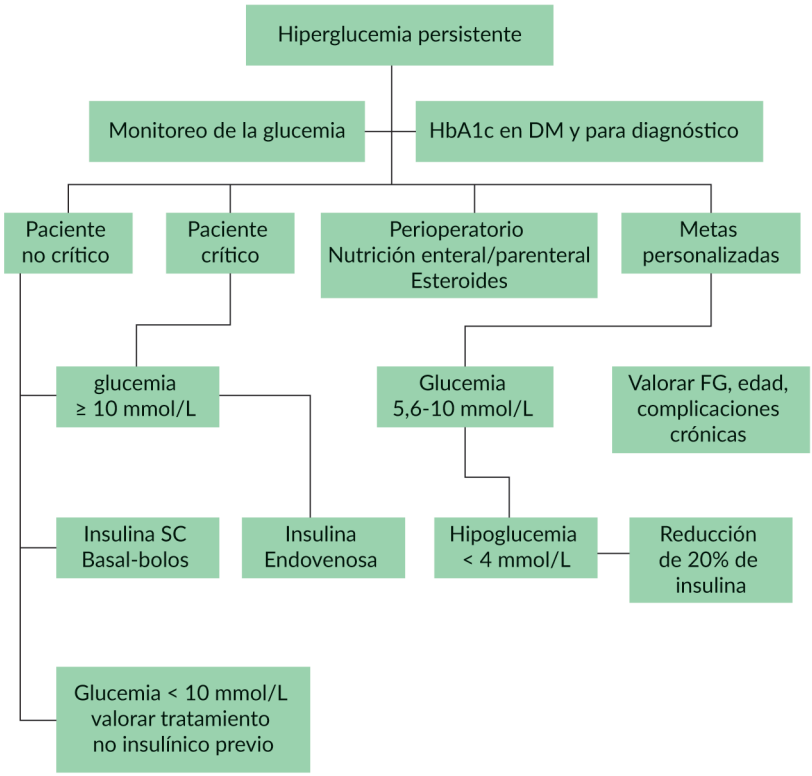


Fig. 1.5. Algoritmo para el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados. Fuente propia. *Leyenda: HbA1c, hemoglobina glucosilada. DM, diabetes mellitus. SC, subcutánea. FG, filtrado glomerular.*

La hiperglucemia es un marcador pronóstico en la evolución de pacientes hospitalizados por múltiples causas y se identifica con cualquier valor de glucemia venosa o capilar por encima de

7,8 mmol/L (140 mg/dL). Su manejo oportuno tiene un impacto en la reducción de las complicaciones por enfermedades clínicas y de solución quirúrgicas, tanto por ingresos de urgencia como electivos.

Tanto la glucemia capilar al ingreso, como la de ayuno o la posprandial, son útiles para el monitoreo y la determinación HbA1c permite diferenciar el diagnóstico preciso de estos trastornos. Las metas de control glucémico deben personalizarse y la insulinoterapia es la mejor estrategia para el manejo de las variaciones de la glucemia en el contexto hospitalario.

Referencias bibliográficas

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes care in the hospital: Standards of care in diabetes. Diabetes Care. 2023;46(Suppl. 1):267–278. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-S016
2. Buchaca Faxas EF, Fernández Valdés F, Rodríguez Amador L, Bermúdez Rojas S. Perspectiva clínica de los trastornos de la glucemia en pacientes hospitalizados. Rev Cubana Med. 2014;53(1):61-75. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/med/v53n1/med07114.pdf
3. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2022;107(8): 2101–28. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgac278
4. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults. Diabetes Care. 2017; 40(4):509–17. Disponible en: DOI: https://doi.org/10.2337/dc16-0989



Terapia nutricional en el paciente con grandes quemaduras

Luz Marina Miquet Romero, Rafael Rodríguez Garcell, Olga Rodríguez Sánchez, Hermán González Reyes

La respuesta orgánica ante la agresión térmica, aunque similar a la de cualquier trauma, se distingue por desarrollar una respuesta inflamatoria y metabólica de gran magnitud, inmediata, persistente y proporcional al daño tisular, con muy elevados requerimientos energéticos y alta demanda de nutrientes específicos, en medio de un sistema metabólico incapaz de utilizar de forma eficiente los sustratos.

La respuesta a la agresión por quemaduras se describe en fases, con características metabólicas: la fase inmediata a la lesión, donde existe una disminución temporal del metabolismo y de la perfusión tisular (fase *Ebb)*, seguida rápidamente por un periodo caracterizado por aumento de la tasa metabólica con circulación hiperdinámica, denominado fase Flow. Esta fase se caracteriza por alteraciones hormonales e inflamatorias dadas por una mayor producción y liberación de catecolaminas, hormonas de estrés y citocinas proinflamatorias, incremento del gasto cardiaco, del consumo de oxígeno y del flujo sanguíneo a los tejidos y órganos. Se elevan los marcadores inflamatorios y las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, con agotamiento de los componentes de las defensas antioxidantes endógenas, se establece así un estado de estrés oxidativo persistente. Luego de este período, se instala la denominada Fase crónica o posaguda hasta alcanzar un metabolismo anabólico.[1-3]

Desde la etapa aguda la desnutrición se encuentra presente, al menos desde el punto de vista bioquímico, con importante disminución de los micronutrientes. Las necesidades calóricas se relacionan con la superficie corporal quemada (SCQ) y supone hasta dos veces la tasa metabólica basal, pudiendo persistir esta durante meses.[4] El ciclo glicolítico-gluconeogénico aumenta 2,5 veces durante la fase hipermetabólica. El aumento en la producción de

glucosa tiene como objetivo apoyar el metabolismo anaeróbico de las células endoteliales, fibroblastos y células inflamatorias en la herida por quemadura. La resistencia a la insulina aparece durante la primera semana después de la quemadura y persiste hasta tres años después de la lesión, con un riesgo significativamente importante de diabetes *mellitus* durante los primeros cinco años después de la lesión.[1]

El catabolismo impacta sobre la proteína muscular que asume un ritmo de degradación superior al de la síntesis.[1,3] La estrecha relación entre la respuesta metabólica, el deterioro nutricional resultante y su influencia sobre el estado inmunológico predispone a este grupo de pacientes a complicaciones por agentes microbiológicos, alteraciones en la cicatrización, inadecuada respuesta a la terapéutica y elevados costos hospitalarios.[4-6]

La terapia nutricional es una piedra angular dentro de la estrategia terapéutica del paciente quemado extenso desde la fase inicial de reanimación hasta la fase de curación y rehabilitación definitiva, por lo que calcular y diseñar la administración de cantidades adecuadas de macro y micronutrientes en estos pacientes decidirá en su recuperación.[6,7]

Con la protocolización del proceso de terapia nutricional se pretende prevenir la desnutrición aguda, modular la respuesta exagerada a la agresión y su impacto sobre las funciones inmunitaria, metabólica, cicatrización y otras, prevenir o corregir déficits específicos, fundamentalmente de micronutrientes, y promover la anabolia.

Para cumplir estos objetivos se debe entender a la terapia nutricional como un proceso de intervención, que comienza con la identificación del riesgo de desnutrición y culmina con la evaluación nutricional al alta médica, según la cual se realizan las indicaciones. Este proceso se inserta dentro de los principios contenidos en la Declaración de Cartagena, que incluyen las acciones de detectar, nutrir y vigilar. Estas intervenciones resultan vitales para lograr el éxito terapéutico, por lo que es imprescindible lograr control hidroelectrolítico, brindar un apoyo individualizado teniendo en cuenta las condiciones que impone la enfermedad, la etapa de evolución en que se encuentra y las complicaciones que se presenten, aportar las demandas nutricionales intentando una adecuada utilización de los sustratos y evitar la sobrealimentación.[8,9]

Criterios diagnósticos

Serán considerados como pacientes con riesgo de desnutrición en el curso de la enfermedad por quemadura los que cumplan los siguientes criterios:

- Pacientes con 20 % o más de superficie corporal quemada (SCQ). Índice de gravedad superior a 10 puntos, según la clasificación cubana de pronóstico de vida.
- Quemados combinados.
- Quemaduras en las vías aéreas.
- Quemados con enfermedades graves asociadas.
- Pacientes con ingresos energéticos inferiores al 60 % de sus necesidades.
- Alteraciones anatomo-funcionales de la boca, del macizo maxilofacial u obstrucción mecánica de la región superior del sistema digestivo.

- Alteración en el nivel de conciencia sin solución en un período mediato, ventilado o en falla de órganos, previa valoración de los riesgos y adecuación de los aportes.
- Pacientes en los que se demuestra estado de hipercatabolia y pérdida de peso mantenida, independientemente de los indicadores de gravedad.

Pacientes desnutridos en el curso de la enfermedad por quemaduras:

El criterio clínico es la pérdida de peso aguda. El diagnóstico de pérdida de peso aguda (PPA) se realizará según los siguientes criterios durante la evolución:

- Períodos:
  - 1 semana: 1,25 % de pérdida de peso.
  - 2 semanas: 2,50 % de pérdida de peso.
  - 3 semanas: 3,75 % de pérdida de peso.
  - 4 semanas: 5 % de pérdida de peso.

  Variables hemoquímicas:
- Carga inflamatoria:
  - Albúmina sérica menor/igual a 30 g/L (Reactante de fase aguda negativo).
  - Pre albúmina menor/igual a 0,02 mg/L (Reactante de fase aguda negativo).
  - Proteína C reactiva mayor/igual a 5,0 mg/L (Reactante de fase aguda positivo).
- Conteo absoluto de linfocitos (CAL) menor/igual a 1200 cel/$mm^{3.}$
- Colesterol sérico menor/igual a 3,5 mmol/L.
- Disminución de hemoglobina y hematocrito.
- N_2 en orina por encima de 5 g/24 h.

Alteraciones funcionales. La exploración a nivel neurológico muestra bradipsiquis y bradilalia. El autocanibalismo muscular con sarcopenia y osteopenia secundarias son responsables de las alteraciones en las funciones del sistema osteomuscular, se observa dificultad para incorporarse o movilizarse, lentitud en los movimientos y dificultad para sostener peso. La prueba funcional respiratoria puede mostrar disminución de la capacidad ventilatoria. Es frecuente el desarrollo de neumonía y bronconeumonía.

A nivel de la lesión existe dificultad para la formación del tejido de granulación útil, se observa falla en la adhesión de los injertos y colgajos, infecciones y pueden aparecer úlceras por presión; todo como expresión de la hipoproteinemia, de las alteraciones en la utilización de los aminoácidos y del déficit de micronutrientes. La hipoalbuminemia grave causa edema y distención abdominal que puede provocar aumento de la presión intraabdominal (PIA), así como alteración en la absorción de los nutrientes y diarreas.

En estudios imagenológicos se puede constatar edema interasa, derrame pleural, pericárdico o ambos. Existirá alteración de la inmunidad, fundamentalmente en la inmunidad celular, lo que favorece la agresión por agentes bacterianos y no bacterianos. Estos pacientes reúnen los criterios planteados en la Iniciativa de Liderazgo Global sobre Desnutrición (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*, GLIM) compatibles con una desnutrición asociada a enfermedad aguda o agresión.[9]

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias. El diagnóstico se realiza sobre la base de la evaluación integral; es decir, antecedente de quemadura extensa, estado nutricional previo, cuadro clínico y resultado de los exámenes de laboratorio, todo lo que se realizará de forma sistemática analizando su comportamiento. El estado de los indicadores de desnutrición más utilizados se resume en la tabla 1.12.

Tabla 1.12. Indicadores de desnutrición

Tipo de estudios	Indicador	Resultado esperado
Perfil bioquímico y hematológico	Hematocrito	Normal, aumentado o disminuido
	Hemoglobina	Según la etapa
	Conteo absoluto de linfocitos	Hipoergia o anergia
	Albúmina, prealbúmina	Disminuidas
	Proteínas totales	Normal o disminuidas
	Glicemia	Normal o elevada
	Colesterol	Disminuido persistentemente
	Creatinina	Normal. Disminución progresiva
	N_2 en orina de 24 horas	Etapa I: Normal o aumentado Etapa II: Aumentado
Antropometría	Índice de Masa Corporal	< 18,5 Kg/m^2. Hace diagnóstico de formas graves en menores de 70 años < 20,0 Kg/m^2. Hace diagnóstico de formas graves en mayores de 70 años
	Peso evolutivo	Disminuido con relación al inicial
Bioimpedancia	% Agua corporal total	Aumentado
	% Masa magra	Disminuido (sarcopenia secundaria o mixta)
	% Grasa	Sin cambios o disminuido

Fuente propia.

Terapia médica nutricional

- Micronutrientes:
  - Vitamina A (acetato de vitamina A, 25 000 UI) 1 tableta al día.
  - Vitamina B1 (tiamina, en bulbo de 100 mg/mL, tableta 50 mg) 10 a 100 mg/día, intravenoso o vía oral.
  - Vitamina B2 (riboflavina, tableta 5 mg) 5 mg/día vía oral.
  - Vitamina B3 (ácido nicotínico, tableta 50 mg) 50 a 60 mg/día vía oral.
  - Vitamina B6 (piridoxina, tableta 10 mg; ámpulas 25 y 50 mg/ml) 50 mg/día vía oral, o 50 a 100 mg/día intravenoso.

- Vitamina B12 (cianocobalamina, bulbo 10 000 µg/mL/5mL o 5000 µg/mL/5 mL) 5 a 10 mg en días alternos intramuscular.
- Vitamina C (ácido ascórbico, ámpula 200 mg) 3 a 4 g/día (5 ámpulas) intravenoso en bolos; (tableta 500 mg) 1 g/día (2 tabletas), si no tiene vía intravenosa. En fase de reanimación, utilizar dosis marcada en el protocolo de atención inicial.[6]
- Ácido fólico (tableta 5 mg) 5 mg/día en almuerzo o comida, vía oral.
- Sulfato de cobre (ámpulas 2 mg/mL) 20 mg/día intravenoso.
- Sulfato de zinc (ámpulas 2 mg/mL) 100 a 200 mg/día intravenoso; 200 mg vía oral en suspensión o en tabletas.
- Gluconato de calcio 10 % (ámpulas 1g/10 ml) intravenoso en infusión parenteral 2 g/día.
- Tracutil (ámpulas 10 mL) 10 a 20 mL (1 a 2 ámpulas) en la solución parenteral para 24 horas u otra presentación de oligoelementos.
- Multivitaminas (bulbo 5 mL) 1 bulbo en la solución parenteral para 24 horas, si se encuentra disponible (no administrar en unidades independientes) u otra presentación con multivitaminas.

– Nutrientes enterales o como suplementos nutricionales orales:
  - Nutrial I o II (bolsa): como suplemento o como nutriente enteral según cálculo de las necesidades.
  - Nutricomp (formulación: *Standard* 1mL/1 kcal, Standard fibra 1mL/1 kcal contiene 1,5 % de fibra prebiótica, Energy 1mL/1,5 Kcal, Inmun 1mL/1,5 Kcal contiene 30 gr de glutamina, antioxidantes y fibra soluble. Frascos 500 mL o presentación según disponibilidad): dosis según cálculo de las necesidades.
  - Cibeles u otra fórmula enteral que suministre el sistema nacional de salud. Conocer previamente las propiedades, contenido y dosis para su sustitución.
  - Nutriente enteral disponible. Atender a la composición.
– Soluciones parenterales:
  - Dextrosa 10 %: frasco 500 mL aporta 170 Kcal.
  - Dextrosa 30 %: frasco 500 mL aporta 500 Kcal.
  - Lipofundín S-20: frasco 500 mL aporta 510 Kcal.
  - Aminoplasmal L-10: frasco 500 mL aporta 8 g de N, contiene 200 Kcal.
  - Nutriflex peri: bolsa pre mezclada para vía venosa periférica (Nutriflex peri) o central de dos compartimientos (aminoácidos, carbohidratos y electrolitos), o tres compartimientos (los tres macronutrientes y electrolitos).
  - Otra presentación para el aporte de macronutrientes (carbohidratos, grasa, aminoácidos/proteínas) que suministre el sistema nacional de salud. Conocer previamente las propiedades, contenido y dosis para su sustitución.

El proceso de intervención nutricional en el paciente quemado se grafica en la figura 1.6 y se describe por etapas de la evolución.

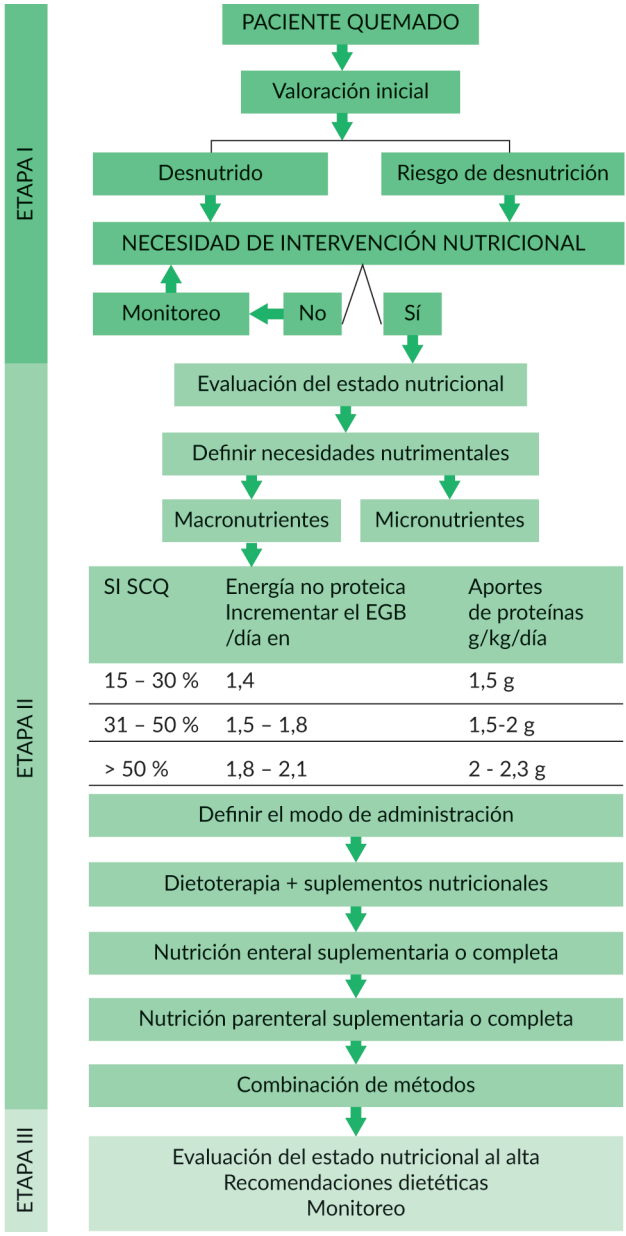


Fig. 1.6. Proceso de intervención nutricional en el paciente quemado.

Etapa I. Valoración inicial

Se realiza en el momento de la recepción en la Unidad de Quemados y del cumplimiento del protocolo de atención inicial (si corresponde). Su objetivo es determinar el estado nutricional previo al trauma y definir si existe riesgo de desnutrición, de acuerdo a la gravedad del evento actual. Para ello se deben considerar los aspectos de la tabla 1.13.

Tabla 1.13. Aspectos a considerar en la etapa I de la evolución del paciente quemado

Aspectos	Definición	Observaciones
Talla	Distancia entre el vértex y el plano de apoyo del individuo	cm
Peso actual	Peso del paciente registrado en el momento del ingreso	Kg
Peso habitual	Peso del paciente antes del ingreso*	Kg
IMC	Peso Kg/talla (m^2)	Desnutrido < 20,0 Kg/m^2 Sobrepeso - Obeso ≤ 25 Eutrófico 18,5 – 24,9
Variabilidad del peso**	Peso habitual – Peso al ingreso	
Detallar	Por ciento de superficie corporal quemada (SCQ) Profundidad de la lesión según semiología y reflejarla gráficamente Resto de los criterios diagnósticos (pacientes en riesgo de desnutrición)	

* Si el peso no varió más del 5 % en los últimos 6 meses.

** Definir si la variación dependió del accidente.

Fuente propia.

Conducta terapéutica. Aporte de los nutrientes vitales de acuerdo a la alteración fisiopatológica (oxígeno, agua y electrolitos) por vía parenteral (ver protocolo de tratamiento inicial). En la medida en que se logra la estabilidad hemodinámica se evalúa el estado de la perfusión visceral (presencia de ruidos hidroaéreos) y comienza el aporte de nutrientes por vía fisiológica (oral, enteral) sin pretender suplir la cantidad de energía que requiere en la nueva situación (subnutrición permisiva). El objetivo en este momento es estimular la motilidad y el flujo de sangre intestinal, evitar el fenómeno de translocación de bacterias y toxinas desde el intestino y modular la respuesta hipermetabólica. Con este fin, se debe aportar pequeñas cantidades de jugos, leche, caldos (dieta líquida).

El aporte de nutrientes a través de una sonda nasogástrica (enteral) se realizará en esta etapa, si existiera incapacidad para abrir la boca por trauma facial, lesiones de la cara,

ventilación mecánica o trastornos de la conciencia. Todos los pacientes cuya superficie corporal quemada supere el 20 %, o tengan un índice de gravedad superior a 10 según la clasificación cubana de pronóstico, tienen criterio de terapia nutricional. Si es necesaria la nutrición enteral por sonda nasogástrica, la forma de infusión será preferiblemente continua en esta etapa (Nutricom neutral 500 mL/24 h). Si en este período reaparecen signos de alteración hemodinámica o existen signos de intolerancia gástrica, se debe suspender el aporte por el tubo digestivo, tratar la causa y recomenzar luego de 4 horas.

Etapa II. Evaluación del estado nutricional

Se debe realizar una vez lograda la estabilidad hemodinámica, entre las 24 y 72 horas, si el período de reanimación culminó exitosamente. No existen indicadores específicos e ideales para evaluar el estado nutricional del paciente quemado. En estos pacientes los indicadores están influidos por las alteraciones fisiopatológicas, esta limitación obliga a una evaluación integral. Se tendrá en cuenta el estado nutricional previo, se debe descartar la presencia de shock, disfunción intestinal, enfermedad metabólica u otra comorbilidad que comprometa el estado nutricional o el resultado de la intervención nutricional que se decida. Se analizarán los resultados del laboratorio, estado clínico y metabólico que tendrán más valor para el monitoreo que para la evaluación inicial.

Indicadores propuestos: Igual a los descritos en pruebas básicas o confirmatorias (tabla 1.14).

Tabla 1.14. Clasificación de la desnutrición según los indicadores más utilizados

Indicador	Valor aceptable	Grado de desnutrición		
Índice de Masa Corporal (Peso kg/Talla cm^2)	18,5 - 25	Leve	Moderada	Grave
		18,49 - 17	17,1 - 16	≤ 16,1
N_2 en orina de 24 h (g/día)	≤ 5	5,1 - 10	10,1 - 14,99	≥ 15
Conteo total de linfocitos (% de linfocitos x Nº de leucocitos) / 100	> 2000	2000 - 1201	1200 - 800	< 800
Albúmina sérica (g/L)	35	35 - 30	29,9 - 28	<28
Colesterol total (mmol/L)	3,5	< 3,5		

Los pacientes categorizados como en riesgo de desnutrición o con desnutrición previa comienzan a recibir terapia nutricional y seguimiento de inmediato. Los pacientes no

incluidos en este grupo (al menos en este momento) y que presenten lesiones entre del 10 al 19,9 % de superficie corporal quemada solo recibirán dietoterapia y suplementos nutricionales. La conducta variará de acuerdo al resultado de las acciones de monitorización. Los pacientes con criterio de terapia nutricional comenzarán a recibir del 50 al 55 % del cálculo energético con progresión paulatina. Es condición para el inicio de la terapia nutricional la estabilidad hemodinámica.

Intervención nutricional:

1. Definir las necesidades energéticas y no energéticas (cuantitativas y cualitativas).
   - Premisas:
     - Determinar primero las necesidades proteicas.
     - Por tratarse de pacientes estresados metabólicamente, la energía total se calcula en forma de carbohidratos y grasas.
   - Propuesta: Cálculo de macronutrientes según Deitch.[9]
     a) Calcule el Gasto Energético Basal por la Fórmula de Harris y Bénedict:
     b) Multiplique el resultado, según el factor recomendado por Deitch, de acuerdo al porciento de superficie corporal quemada. Se obtendrá el total de Kcal necesarios en el día y se distribuirá para carbohidratos y grasas en una relación 75/25, si la función respiratoria está conservada, 70/30 si la afectación es leve, 60/40 si afectación es moderada y 50/50 si la afectación es grave.
     c) Haga el cálculo de la cantidad de gramos de proteínas a administrar según la fórmula de Deitch.[9]
     d) Recomendación:
        - Para pacientes con más de 20 % de superficie corporal quemada, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN, por sus siglas en inglés) recomienda aportar 0,3 g/Kg/día en los primeros 10 a 15 días, o hasta lograr la cicatrización total.[8] La vía preferencial es la intravenosa, ya que hasta 80 % de la que se administra por vía enteral se metaboliza a nivel intestinal y sus efectos sistémicos disminuyen. Convertir las calorías de cada macronutriente intencionalmente energético (carbohidrato y grasas) en gramos. Las proteínas se aportarán con este fin.
        - Al administrar una cantidad suficiente de calorías no proteicas, debería lograrse una relación calorías/nitrógeno de 100:1, sabiendo que 1 g de nitrógeno en forma de urea es igual a 6,25 g de proteína seca.
        - Los hidratos de carbono deben constituir el mayor aporte energético, ideal superior del 60 o 65 % del aporte calórico total (algunos autores recomiendan hasta el 82 %) lo que corresponde de 2 a 7 g de glucosa/kg/día. Este aporte máximo equivale a la tasa máxima de metabolización de la glucosa (5 mg/kg/min) y es importante no rebasarla. La glicemia debe mantenerse por debajo de 8 mmol/L.

- Se recomienda aportar solo hasta el 30 % de las necesidades energéticas calculadas (1 a 1,5 g/kg/día), debido a la característica de presentar un estado hiperinflamatorio es recomendable usar ácidos grasos omega 3.

e) Requerimientos hídricos y de electrolitos. El cálculo del volumen total de líquidos dependerá del estado de hidratación del paciente y del balance hídrico. Debe ser garantizado aproximadamente 1 mL/kcal aportada (puede llegar de 50 a 70 mL/kg de peso en los pacientes hipercatabólicos). No debe ponerse en peligro la estabilidad hemodinámica. Los electrolitos se repondrán atendiendo al resultado de su mensuración para mantener cifras normales.

f) Suplemente con vitaminas y minerales según las necesidades que no queden satisfechas por la alimentación (ver recomendaciones terapéuticas).

2. Seleccionar la (las) vía(s) de administración y el modo:

Si el paciente está en condiciones de ingerir alimentos, convertir el cálculo de las necesidades energéticas en un menú (dietoterapia orientada, actividad del dietista-nutricionista). Incorporar en la dieta alimentos altamente energéticos, que contengan prebióticos, probióticos y nutrientes específicos como ácidos grasos omega 3, arginina, glutamina, ovoalbúmina (alimentos funcionales). Las proteínas deben ser de alto valor biológico. El objetivo es que aporten energía, los aminoácidos y micronutrientes que se encuentran disminuidos por el proceso de la agresión. Se deben indicar suplementos de vitaminas y minerales.

Si fuera imposible el uso de la vía oral o con ella no se logra garantizar el ingreso de más del 60 % de las necesidades (demostrado por el balance nutricional, deuda energética y monitoreo), se debe escalar al uso de la nutrición enteral (NE) por sonda (nasogástrica/nasoyeyunal) y administrar nutrientes enterales según las formulaciones o presentaciones disponibles.

La nutrición enteral es la alternativa de elección para el aporte de nutrientes por un modo diferente a la alimentación; permite el aporte incluso durante el periodo transoperatorio, si la sonda está en duodeno. Lo importante al seleccionar la formulación es tener conocimientos sobre su osmolaridad y su contenido, garantizando el aporte adecuado de los nutrientes según el estado del paciente. Podrá indicarse de modo suplementario (para suplir los requerimientos no cubiertos por la alimentación) o completa (cuando es imposible el uso de la alimentación); de preferencia en infusión, que puede ser continua o intermitente.

El uso de la vía parenteral para el aporte de macronutrientes debe evitarse, solo se justifica cuando existe total incapacidad para el uso de las vías anteriores o cuando la cantidad de energía administrada por otras vías no alcanza el 65 % de las necesidades y no se frena el estado catabólico. De ser utilizada, debe retirarse tan pronto se garantice por las vías anteriores el aporte del 60 a 70 % de las necesidades. Es recomendable el uso de bolsas premezcladas “todo en uno” o, en su defecto, la preparación de las formulaciones de macro y micronutrientes en un centro de mezcla con el uso de la cámara de flujo laminar.

Se deben ajustar las tasas, ritmos y horarios de infusión para asegurar la mejor tolerancia del esquema de nutrición parenteral.

- Los aminoácidos por vía parenteral (nitrógeno) se aportan con Aminoplasmal al 5 o 10 %. La cantidad de aminoácidos a infundir diariamente no deberá sobrepasar los 1 o 2 g/Kg de peso y su velocidad de infusión no deberá sobrepasar 0,1 g/Kg/h.
- Los lípidos en forma de triglicéridos de cadena media/triglicéridos de cadena larga se aportan con el Lipofundin al 10 o 20 %. No se debe infundir más de 1 a 2 g/Kg de peso y su velocidad de infusión no deberá sobrepasar 0,15 g/Kg/h.
- La cantidad de glúcidos a infundir diariamente no debe ser mayor de 5 a 7 g/Kg de peso y su velocidad de infusión no deberá sobrepasar 0,5 g/Kg/h. Se presentan como dextrosa del 10 al 30 %.

Modalidades del apoyo nutricional en orden de prioridad:

- Dietoterapia más suplementos nutricionales.
- Nutrición enteral (suplementaria/completa).
- Nutrición parenteral (periférica/central; suplementaria/completa).
- Combinación de métodos.

La combinación de estas modalidades debe considerarse cuando una de ellas no suple las necesidades (avanzando en el orden de prioridad), en presencia de íleo paralítico, desnutrición previa a la quemadura o cuando existe deterioro nutricional a pesar de la adecuada administración por vía enteral.

3. Monitoreo:

La evaluación nutricional se realiza semanalmente. Tiene como objetivo detectar las desviaciones que ocurran durante el proceso, evaluar los resultados de la intervención y detectar cambios en la composición corporal. Su comportamiento será analizado evaluando la tendencia de los indicadores antes mencionados.

Otra herramienta posible a utilizar en el monitoreo es la aplicación de la imagenología a través de ultrasonido para el estudio morfológico y estructural de la masa muscular (masa magra). El sitio de preferencia para la realización del ultrasonido es el recto anterior del músculo cuádriceps femoral, por su correlación con la fuerza y las pruebas para evaluar funcionalidad

El peso se monitoreará semanalmente.[3] La curva positiva en la ganancia de peso, en ausencia de edema (peso seco) es indicador de éxito. Se determina de acuerdo al porciento de peso perdido con relación al peso del ingreso y entre períodos (semanal).

En estas evaluaciones periódicas se recogerán los eventos clínicos ocurridos durante la semana. Se describirá el estado de las lesiones y de las áreas cicatrizadas. Siempre que sea posible, se tomarán fotos digitales y se realizará gráfica evolutiva.

Vigilancia diaria y semanal:

- Parámetros vitales.
- Glucemia.

- Electrolitos.
- Prealbúmina.
- Magnesio y fósforo (si es posible).
- Balance hidromineral.
- Balance nitrogenado.
- Balance nutricional.

4. Corrección:

Se realizará si después de la evaluación correspondiente no se aprecian cambios satisfactorios. Se analizarán las causas según el juicio clínico y la experiencia práctica, luego se definirán las nuevas necesidades y se reevaluará la vía de administración. Para determinar la adecuación del soporte nutricional es útil medir semanalmente el N_2 en orina (si la función renal está conservada) y modificar el soporte nutricional según el grado de hipercatabolia y la situación clínica del momento (tabla 1.15).

Tabla 1.15. Adecuación del soporte nutricional según grado de hipercatabolia o estrés

N_2 orina g/24 h	Grado de hipercatabolia		Kcal/g N_2
< 5	0	Ausente	150:1*
5 - 10	1	Leve	130:1*
10 - 15	2	Moderada	110:1**
> 15	3	Grave	80 – 100:1**

* Etapa de anabolismo, cicatrización, si el paciente evoluciona satisfactoriamente.

** Etapa hiperdinámica y de intervenciones agresivas, de perpetuarse puede esperarse el desarrollo de complicaciones.

Recomendaciones sobre el proceso de intervención nutricional:

- La nutrición parenteral total es de uso excepcional. En caso de no lograrse un adecuado aporte calórico y proteico por vía enteral, debe intentarse en primer lugar la vía periférica (Nutriflex peri). Grado de recomendación A.
- Uso de fórmulas enterales inmunomoduladoras (Inmunonutrición, Nivel de evidencia 1).
- En los pacientes incluidos en el grupo de "previamente desnutridos", el aporte energético debe iniciarse cubriendo el 50 % de su necesidad energética (no proteica) utilizando el peso actual para el cálculo.[10]
- Si el paciente es obeso, se calculará el gasto energético basal según la fórmula de Harris – Benedict, utilizando el peso aceptable para un IMC de 27 Kg/m2.[10]
- Disminuir los períodos de ayuna. Se recomienda administrar alimentos de fácil digestión en la madrugada o la nutrición enteral en infusión continua en la noche hasta tres horas antes de la anestesia, si la sonda es a estómago.[10]

– Teniendo en cuenta la frecuencia de curas y de intervenciones quirúrgicas agresivas con aumento del estado hipermetabólico, se debe evaluar dentro de los cuidados del perioperatorio el aporte de glucosa e insulina.

Criterios de retirada de la terapia nutricional:

– Cuando se solucionó la causa que indicó su inicio.
– El paciente es capaz de satisfacer sus necesidades diarias con una dieta conformada con alimentos. (pasar a esquema de alimentación con o sin suplementos).

Criterios de retirada de esquema de nutrición parenteral:

– Cuando el paciente es capaz de ingresar más del 60 % de los nutrientes por vía enteral (pasar a esquema de nutrición enteral).
– Cuando se solucionó la causa que indicó su inicio.

Tratamiento complementario:

– Ejercicios: activo, activo – asistidos como estímulo anabólico.
– Apoyo psicológico.
– Control del dolor.
– Temperatura ambiental entre 33 y 38 °C, con humedad relativa del 40 %.
– Lavar las lesiones con soluciones tibias (37 oC).
– Analgesia suficiente.
– Cura bajo anestesia. Necrectomía precoz e injerto autólogo.
– Uso de sustitutos temporales de piel.
– Complicaciones que requieren atención de urgencia:
  • Hiperglucemia, hipoglucemia.
  • Hipercolesterolemia.
  • Hipertrigliceridemia.
  • Azoemia.
– Complicaciones que requieren atención de urgencia por vía parenteral:
  • Neumotórax, hemotórax, quilotórax.
  • Mecánicas: disfunción trombótica o no trombótica del catéter, trombosis venosa central.
  • Metabólicas: hipoglucemia, sobrecarga calórica, alteración del metabolismo nitrogenado, hipercapnia.
  • Sobrecarga de líquidos: insuficiencia respiratoria.
  • Inmunodepresión, sepsis, otras.

Complicaciones que requieren atención de urgencia por vía enteral:

– Por la vía de administración: mala posición, migración u obstrucción de la sonda, lesión o perforación de vísceras, infecciones.

- Por alteración de la función orgánica: diarrea, estreñimiento, cólicos y distensión, disfunción gástrica, necrosis y perforación intestinal, aspiración.
- Alteraciones metabólicas y del equilibrio ácido-básico: trastornos hidroelectrolíticos (deshidratación, sobrehidratación, hipo o hipernatremia, hipo o hiperpotasemia, hipo o hiperfosfatemia, etc.), alteración del equilibrio ácido básico, intolerancia a la glucosa, (hiperglucemia).

Etapa III. Preparación del alta

En el momento del alta se realiza una nueva evaluación nutricional que debe incluir la dosificación del hierro sérico. Según el resultado, se emitirán las recomendaciones:

- Dieta hiperproteica (huevo, carnes rojas) y rica en frutas y vegetales.
- Vitaminas: Polivit o Multivit 1 tableta en almuerzo.
- Vitamina C: tableta 500 mg. 1 tableta diaria.
- Ácido fólico: 1 tableta 5 mg en almuerzo.
- Fumarato ferroso: tableta 200 mg, 1 tableta alejado de las comidas.
- Ejercicios.

Seguimiento al alta hospitalaria. Deben ser reevaluados cada 3 meses durante 1 año y previo al comienzo del tratamiento quirúrgico reconstructivo (si fuera necesario).

Referencias bibliográficas

1. Deitch EA. Nutritional support of the burn patient. Crit Care Clin 1995;11(3):735-750. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7552980/
2. Moreira E, Burghi G, Manzanares W. Metabolismo y terapia nutricional en el paciente quemado crítico: una revisión actualizada. Med Intensiv. 2018;42(5):306-316. DOI: https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.07.007
3. Hamblin MR. Novel pharmacotherapy for burn wounds: what are the advancements. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(3):305–321. Disponible en: https://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569117302231
4. Carrillo-Esper R, Galindo-Mendoza L, Sánchez-Medina JR, Cabrera-Rayo A, Hernández-Aranda JC, Gutiérrez-Hernández A. Clinical practice guide for nutritional therapy in the critical burn patient. Med Critical. 2022;36(s1):s4-s40. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2022/tis221a.pdf
5. Miquet Romero LM, Rodríguez Garcell R, Llorente Brunet N, Hernández Collado M, González Reyes H. Infección local de la quemadura y estado nutricional. Rev Cubana Aliment Nutr. 2015;25(2). Disponible en: https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/136

6. Miquet Romero LM, Rodríguez Garcell R, Chávez Mondragón M A, Orozco Jaramillo MA, Delgado Roche L. Niveles de ascorbato en pacientes quemados durante la fase aguda. Cir Plást Iberolatinoam. 2021;47(2):227-234. DOI: https://dx.doi.org/10.4321/s0376-78922021000200014
7. Miquet Romero LM, Rodríguez Garcell R, Barreto Pernié J, Santana Porbén S. Estado de la provisión de cuidados nutricionales al paciente quemado. Auditoría de procesos en un servicio de quemados de un hospital terciario. Nutr Hosp. 2008;23(4):354-365. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/3092/309226727004.pdf
8. Cárdenas D, Bermúdez C, Echeverri S, Pérez A, Puentes M, López L, et al. Declaración de Cartagena. Declaración internacional sobre el derecho al cuidado nutricional y la lucha contra la malnutrición. Rev Nutr Clin Metabol. 2019;2(2). Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubalnut/can-2020/can201c.pdf
9. Cederholm T, Jensen G, Correia M, Gonzalez M, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criterio for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019;38(1):1-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002
10. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in th intensive care unit. Clin Nutr. 2019;38(1):48-79. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037



Fiebre de origen desconocido

Victor Roca Campañá, Héctor M. Rodríguez Silva,
Alina Odriozola Guitart, Marianne Nievas Sánchez

La fiebre de origen desconocido (FOD) se define como fiebre de más de tres semanas de duración, con temperatura igual o mayor de 38,3 °C en varias ocasiones y diagnóstico incierto, después de haber realizado determinadas investigaciones básicas.[1] El desarrollo de la medicina y la aparición de nuevas poblaciones de pacientes con fiebre (inmunodeprimidos) trae consigo que aparezcan nuevos grupos de fiebre de origen desconocido, definidos como: clásica (incluye la definición original de Petersdorf y Beeson), nosocomial, en neutropénicos, asociada al VIH.[2]

Existen más de 200 causas reportadas de fiebre de origen desconocido que se distribuyen en las categorías diagnósticas de infecciones, neoplasias, enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI), misceláneas y casos sin diagnóstico.[2,3] Este protocolo proporciona una guía para el manejo de la fiebre de origen desconocido en la institución, a partir del conocimiento de las causas más frecuentes y las pistas con utilidad diagnóstica.

Criterio de ingreso. Pacientes mayores de 18 años con síndrome febril prolongado, que cumplan los criterios de fiebre de origen desconocido, procedentes de atención secundaria o de consulta externa.

Procedimiento diagnóstico. Existen múltiples algoritmos y estrategias para el diagnóstico de este síndrome.[1,3] Se confeccionó un algoritmo (figura 1.7) donde se establece la ruta crítica con los pasos consecutivos que facilitarán arribar al diagnóstico lo más rápido posible. Se deben tener en cuenta las siguientes etapas:

– Primera etapa: consiste en la realización de un interrogatorio preciso y un examen físico detallado para identificar pistas clínicas diagnósticas. A partir

de este primer paso, debe determinarse la categoría (s) de fiebre de origen desconocido probable (infección, neoplasia, enfermedad inflamatoria no infecciosa) y dentro de esta(s) la o las principales hipótesis diagnósticas. [3,4]

- Segunda etapa: comprende un número de investigaciones básicas, que siempre estarán regidas por la(s) hipótesis diagnósticas. Estas investigaciones habitualmente no permiten llegar al diagnóstico, con lo que dejaría de ser una fiebre de origen desconocido, pero son de gran utilidad, pues al considerarlas en conjunto y unidas a las pistas clínicas diagnósticas permiten incrementar la probabilidad diagnóstica de algunas entidades y disminuir o descartar otras.[3,4]
- Tercera etapa: comprende un grupo de investigaciones adicionales no específicas, pruebas específicas de laboratorio y estudios invasivos dirigidos, de acuerdo a los hallazgos clínicos y los resultados de los exámenes básicos. Estas investigaciones deben ir encaminadas al estudio de un número limitado de hipótesis diagnósticas.[3,4]

Algoritmo para el diagnóstico de la fiebre de origen desconocido

1. En caso de que hubiera indicios de posible sepsis, indicar los cultivos necesarios: hemocultivo, urocultivo u otros, así como investigaciones serológicas para las distintas enfermedades bacterianas o virales. Por esta vía se puede arribar al diagnóstico de múltiples enfermedades infecciosas: endocarditis, sepsis urinaria y de vías biliares, fiebre tifoidea, tuberculosis y otras.[2]
2. Los estudios serológicos permitirán realizar el diagnóstico de otra variada gama de enfermedades infecciosas: infección por citomegalovirus o Epstein-Barr virus, VIH, leptospirosis.[3]
3. Puede que las investigaciones indispensables muestren movimiento de las enzimas hepáticas, lo que unido a hepatomegalia o íctero orientan a profundizar en enfermedades que afectan el hígado. Esto obliga a la realización de biopsia hepática. Aunque puede contribuir al diagnóstico de afecciones como linfomas, cáncer primario o metastásico, hepatitis crónica B o C, granulomatosis hepática (tuberculosis, sarcoidosis). Esta investigación tiene bajo rendimiento diagnóstico.[5,6]
4. Si los exámenes complementarios detectan anemia, leucopenia, trombocitopenia, aislados o en combinación, se impone realizar medulograma y biopsia de cresta iliaca. Son múltiples las causas de fiebre de origen desconocido que se aclaran con esta investigación: leucemias, linfomas, metástasis de carcinoma de varias localizaciones, tuberculosis, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, anemia aplásica complicada con sepsis.[7,8]
5. En ocasiones existen síntomas y signos que orientan a una enfermedad del tejido conectivo-vasculitis, lo que hace necesario investigaciones como: factor

reumatoide, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN (anti-ADN), anticuerpos anticitoplasmáticos (ANCA), biopsia de piel y músculo o de otra víscera, de acuerdo a la posible sospecha; por ejemplo, riñón en caso de lupus eritematoso sistémico (LES).[6] La arteritis temporal se escapa con frecuencia al diagnóstico y exige un interrogatorio preciso dirigido a la búsqueda de síntomas oculares y examen cuidadoso de las arterias temporales. Por lo general, se trata de pacientes de más de 60 años con toma del estado general, anemia, velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de de 100 mm/h y resto del examen negativo. Si la sospecha está bien fundamentada, hay que realizar biopsia de la arteria temporal, aconsejándose tomar una extensión de 3 cm, pues si el fragmento de arteria es pequeño se puede escapar al diagnóstico.[6,9]

6. Siguiendo este camino, se puede precisar el diagnóstico de la mayoría de este grupo de enfermedades. No obstante, existen dos de ellas de muy difícil diagnóstico: la enfermedad de Still del adulto y la poliarteritis nodosa. La primera, por no existir ninguna investigación que lo confirme, aunque los niveles muy elevados de ferritina sugieren su diagnóstico, y la segunda, por lo abigarrado de su cuadro clínico.[4,5]
7. El ultrasonido diagnóstico (USD) y la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen pueden poner en evidencia un tumor, absceso, adenopatías u otras lesiones que hacen obligatorio realizar biopsia por tru-cut o biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF). Estos últimos principalmente en el caso de abscesos. Estos procederes se realizan guiados por estudios de imágenes.[5]
8. Varias enfermedades gastrointestinales pueden ser causa de fiebre de origen desconocido, en particular las enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn) que en ocasiones cursan con pocas manifestaciones intestinales y se hace necesario el diagnostico a través de estudios radiológicos y/o endoscopia. El cáncer de colon puede manifestarse por una fiebre de origen desconocido sin otros síntomas, aunque rara vez se ha encontrado en la práctica clínica de la institución.[2,5]
9. La presencia de adenopatías en el curso de un síndrome febril permite rápidamente llegar a un diagnóstico por medio de una biopsia o BAAF, pero a veces estas son profundas o aparecen evolutivamente después de semanas o meses del debut de la fiebre y el diagnóstico se hace extraordinariamente difícil. Por esto es necesario, según su localización, recurrir a la mediastinoscopia o cirugía de mínimo acceso abdominal para realizar la biopsia.[5]
10. Como se puede apreciar, siguiendo este algoritmo se puede realizar el diagnóstico de un gran número enfermedades causantes de una fiebre de origen desconocido. No obstante, en todas las estadísticas existe entre el 15 al 51 % que permanecen sin diagnóstico y sólo la evolución puede aclarar su causa. En estos casos, se deben continuar las evaluaciones mensuales hasta identificar la causa, o que se produzca una curación espontánea.[10]

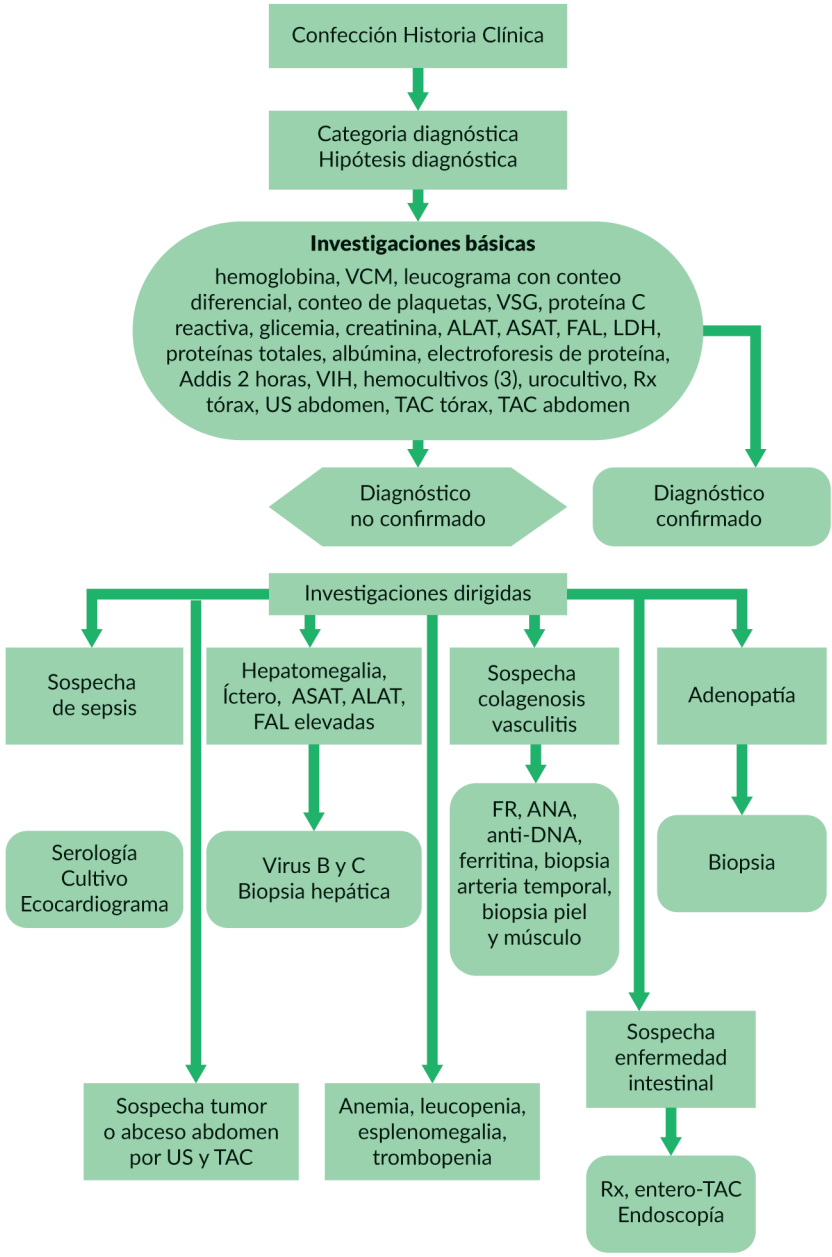


Fig. 1.7. Algoritmo diagnóstico de la fiebre de origen desconocido.

Leyenda: VCM, volumen corpuscular medio. VSG, eritrosedimentación. ALAT, alanino-aminotransferasa. ASAT, aspartato-aminotransferasa. FAL, fosfatasa alcalina. LDH, lactato-deshidrogenasa. VIH, virus de inmunodeficiencia humana. TAC, tomografía axial computarizada. FR, factor reumatoide. ANA, anticuerpos antinucleares. anti-DNA, anticuerpos anti-DNA. BAAF, biopsia con aguja fina. US, ultrasonido. entero-TAC, enterotomografía.

Referencias bibliográficas

1. Haidar G, Singh N. Fever of unknown origin. N Engl J Med. 2022;386(5):463-477. DOI: https:/doi.org/10.1056/NEJMra2111003
2. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: Review, recent advances, and lingering dogma. Open Forum Infect Dis. 2020;7(5):ofaa132. DOI: https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa132
3. Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: A clinical approach. Am J Med. 2015;128(10):1138-15. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.001
4. Cunha BA. Fever of unknown origin: Focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. Infect Dis Clin North Am. 2007;21(4):1137-87. DOI: https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.09.004
5. Kaya A, Ergul N, Kaya SY, Kilic F, Yilmaz MH, Besirli K, et al. The management and the diagnosis of fever of unknown origin. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(8):805–815. DOI: https://doi.org/10.1586/14787210.2013.814436
6. Mulders-Manders CM, Simon A, Bleeker-Rovers CP. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(5):789–801. DOI: https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.10.005
7. Sai SK, Padhi S, Varghese RGB, Kanungo R, Basheer A, Iqbal N. Diagnostic utility of bone marrow examination in evaluation of fever: a descriptive study on 98 immunocompetent adults from a tertiary care institute in south India. Trop Doct. 2019;49(2):88–96. DOI: https://doi.org/10.1177/0049475518822844
8. Hot A, Jaisson I, Girard C, French M, Durand DV, Rousset H, et al. Yield of bone marrow examination in diagnosing the source of fever of unknown origin. Arch Intern Med. 2009;169(21):2018–2023. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933965/
9. Rinden T, Miller E. Giant cell arteritis: An updated review of an old disease. Cleve Clin J Med. 2019;86(7):465–472. DOI: https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18103
10. Mulders-Manders CM, Engwerda C, Simon A, van der Meer JWM, Bleeker-Rovers CP. Long-term prognosis, treatment, and outcome of patients with fever of unknown origin in whom no diagnosis was made despite extensive investigation. Medicine (Baltimore). 2018;97(25):e11241. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011241



Infección y enfermedad por retrovirus humanos

Héctor Manuel Díaz Torres, Liodelvio Martínez Fernández, Karen Valdés Álvarez, Ada Lidia López Suárez, Liuber Yans Machado Zaldívar

Los retrovirus cobraron importancia a partir del aislamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 1983 y su reconocimiento como agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Según estimados de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde el comienzo de la epidemia 84,2 millones de personas han contraído la infección por VIH y 40,1 millones han muerto por esta causa. A finales del año 2021 vivían con VIH/sida aproximadamente 38,4 millones de personas, solo en ese año 1,5 millones de individuos contrajeron la infección y 650 000 murieron por enfermedades relacionadas con el VIH, mientras que de forma global solo el 28,7 % tuvo acceso a la terapia antirretroviral.[1]

Cuba estableció un Programa Nacional de Control y Prevención del VIH/sida desde 1983 y hasta el 30 de agosto de 2022 el número de personas seropositivas al VIH-1 reportadas desde el inicio de la epidemia era de 38 454. El año 2021 terminó con el reporte acumulado de 37 031 personas seropositivas; de ellas 29 912 (80,7 %) viviendo con VIH (PVV) y 6132 (16,5 %) fallecidas por enfermedades relacionadas con esta condición.[2]

La estrategia mundial "90 – 90 – 90" se encuentra basada en los derechos individuales de acceso a los servicios de salud y atención médica, lograr los objetivos antes de 2020 permitirá a la comunidad mundial acabar con la epidemia del sida para 2030, lo que a su vez generará grandes beneficios económicos y sanitarios. El no cumplimiento de estas metas da lugar al diagnóstico tardío de la infección por VIH y aumenta la probabilidad de casos con enfermedad avanzada y fallecimientos por esta causa.

En 2021 se obtuvo el segundo 90 de la estrategia mundial de lucha contra el VIH/sida, con 92,9 % de las personas que viven con VIH con tratamiento

antirretroviral y se logró una reducción del 12 % en la tasa de mortalidad debido al uso de terapias más eficientes y al mejoramiento de la adherencia. Sin embargo, no se alcanzó el primer 90 de la estrategia porque solo el 85,8 % de las personas que realmente tenían VIH llegaron a conocer su estado serológico y, por tanto, pudieron acceder tempranamente a la atención médica. El tercer 90 fue logrado en el 86,2 %.[2]

En la actualidad, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA) trabaja en alcanzar metas superiores: que el 95 % de personas con VIH conozcan su condición de seropositivos, que el 95 % de las personas seropositivas reciban terapia antirretroviral y que de ellas el 95 % tengan carga viral suprimida, por debajo de 1000 copias de ARN viral por mL; así como abordar el estigma y las desigualdades relacionadas con la condición de vivir con el virus.[3,4]

El Plan Estratégico Nacional (PEN) ha garantizado una amplia cobertura de pesquisa, con más de dos millones de pruebas por año.[5,6] La prevalencia actual en población general de 15 a 49 años es de 0,4 %, pero en hombres que tienen sexo con otros hombres es de 4,7 % y en personas transgénero es de 26 %. A pesar del trabajo realizado, en los últimos años se ha apreciado un aumento en el diagnóstico de casos en estadios avanzados y del 8 al 10 % de los nuevos casos resultaron ser diagnósticos tardíos, con una mayor contribución a la cifra de mortalidad por sida.[2]

El virus linfotrópico de las células T humanas tipo I (HTLV-I), primer retrovirus reportado en el hombre (año 1980) y señalado como el agente causal de la leucemia-linfoma T del adulto (LLTA) y de la paraparesia espástica tropical (PET), se detectó en nuestro país por primera vez en 1990 en una paciente con LLTA atendida en el Servicio de Hematología del Hospital "Hermanos Ameijeiras". [7, 8] Desde entonces, se han detectado más de 40 individuos infectados, de los que aproximadamente la mitad son el resultado del trabajo conjunto del Hospital "Hermanos Ameijeiras" con el Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil, donde funciona el Laboratorio Nacional de Referencia para el Diagnóstico de Retrovirus (LNR).

Criterios de admisibilidad

Se corresponden con los criterios de inclusión y con las enfermedades o síndromes que se atenderán (se especifican en incisos correspondientes).

Datos de identidad personal. Tanto para el diagnóstico del VIH como para HTLV-I, se recogerán todos los datos de identidad personal, según exige el PEN[5] para la indicación de pruebas para VIH y HTLV-I.

Enfermedades, síndromes o complicaciones por VIH que se atenderán. Pueden presentarse pacientes en cualquiera de los estadios clínicos de la infección por VIH. En todos los casos, después de la confirmación del diagnóstico con una segunda muestra confirmatoria analizada en el LNR y después de la clasificación clínica, se procederá a la remisión

del paciente al sistema de atención integral organizado por el Programa Nacional a nivel municipal y de áreas de salud (figura 1.8).

En el caso de HTLV-I, tener en cuenta los pacientes con diagnóstico de: LLTA, PET, micosis fungoide o linfoma cutáneo de células T, otras manifestaciones clínicas potencialmente asociadas (figura 1.9).

Síntomas y examen físico. Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH son muy diversas y afectan a todos los aparatos y sistemas en los diferentes estadios de la infección. En el caso de enfermedades asociadas a HTLV-I, se precisarán los síntomas y se exploraran los signos que se refieren a continuación (tabla 1.16):[7,8]

Tabla 1.16. Cuadro clínico de la infección por HTLV-I

Enfermedad	Síntomas	Examen físico
Paraparesia espástica tropical	Dificultad para la marcha Disestesias o parestesias Frecuencia de la micción Constipación intestinal Disfunción sexual eréctil Dolor lumbar persistente	Marcha Fuerza Muscular Reflejos Clonus Babinski Otros signos de piramidalismo
Leucemia – linfoma T del adulto (LLTA) y micosis fungoide	Astenia Anorexia Pérdida de peso Fiebre Dolores óseos	Lesiones cutáneas Coloración de las mucosas Presencia de íctero Adenopatías Esplenomegalia Hepatomegalia

Fuente propia.

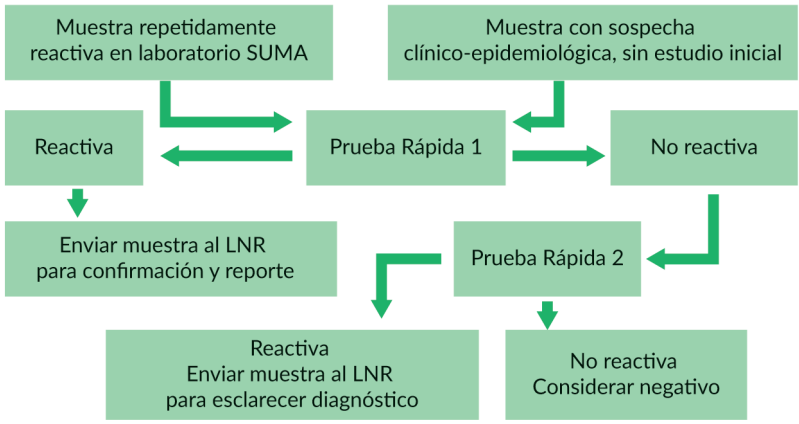


Fig. 1.8. Algoritmo diagnostico en el virus de inmunodeficiencia humana.

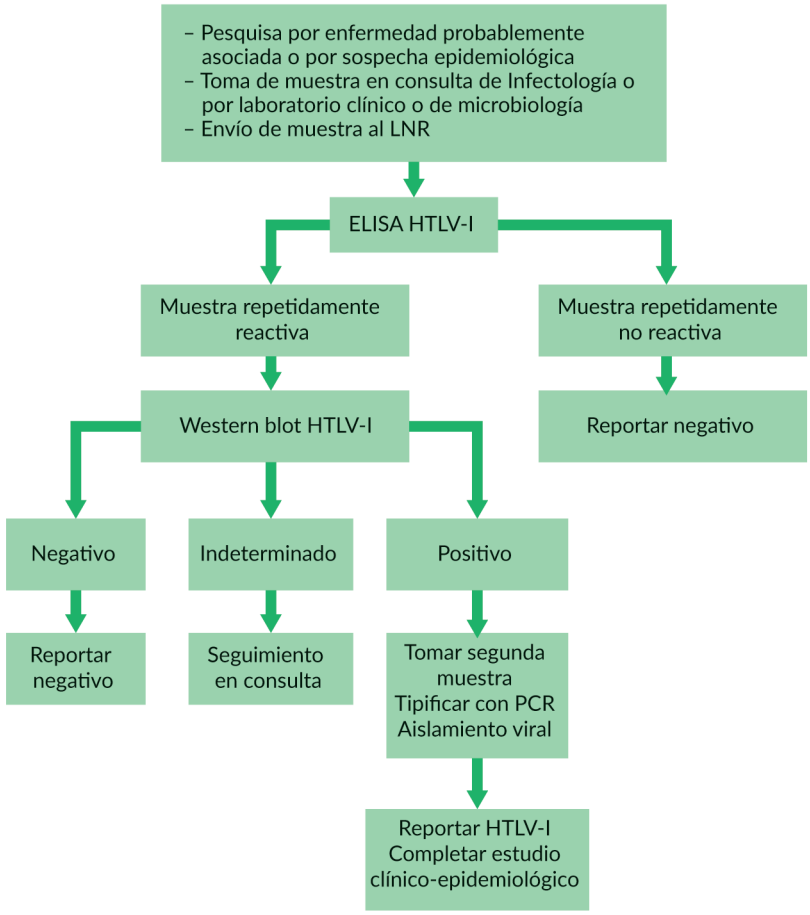


Fig. 1.9. Algoritmo diagnóstico para HTLV-I.

Exámenes complementarios. Cronología de ejecución

Para VIH:

– Umelisa VIH ½ recombinante (SUMA) en el laboratorio de microbiología del Hospital "Hermanos Ameijeiras".
  • Remisión de las muestras repetidamente reactivas al LNR para continuar el algoritmo de confirmación.
  • A los pacientes con una primera muestra confirmada positiva se les tomará la segunda muestra confirmatoria. En esta oportunidad, se debe completar la Encuesta de Segunda Muestra, según establece el Programa Nacional de Control y Prevención.

Previa valoración en la Consulta de Infectología, se podrán solicitar estudios de detección de antígeno o de detección de material genético viral (PCR) en pacientes con serología dudosa o negativa que cumplan criterios de sospecha clínica y epidemiológica.[5,9]

Para HTLV-I:

- El Laboratorio de Microbiología tomará las muestras para pesquisa de anticuerpos contra HTLV-I y las enviará directamente al LNR. La tecnología SUMA no cuenta aún con reactivos para este estudio.
- Si es necesario, las muestras también se tomarán en Consulta de Infectología.
- En el LNR se realizará el ELISA DAVIH HTLV-I. Las muestras repetidamente reactivas se llevarán a estudio confirmatorio con *western blot*.
- A los pacientes con resultado positivo se les tomará una segunda muestra confirmatoria que incluirá western blot, PCR y, eventualmente, secuenciación del genoma viral.
- Los que resulten indeterminados o dudosos en la prueba confirmatoria serán objeto de seguimiento sero-epidemiológico en la consulta de Infectología.
- Los casos de PET incluyen:
  - Estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo.
  - Electromiografía de miembros inferiores.
  - Electroencefalograma.
  - Resonancia magnética nuclear de médula espinal.
- Los casos de LLTA incluyen:
  - Hemograma completo por hematología especial.
  - Coagulograma.
  - Química sanguínea (glicemia, creatinina, ALAT, ASAT, GGT, FAL, LDH).
  - Calcio en suero y orina.
  - Survey óseo.
  - Biopsia de ganglio, de médula, medulograma y biopsia de hígado.[5,9]

Criterios de diagnóstico clínico para VIH y HTLV-I. Las manifestaciones clínicas indicadoras de sida se sospecharán y diagnosticarán sobre la base de los Criterios para la Definición de Caso y Clasificación de la infección por VIH y sida de la OMS[9] y de acuerdo a las pautas establecidas en el Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023.[5]

En el Hospital no se cuenta con la posibilidad de realizar conteos de subpoblaciones linfocitarias, mediciones de la carga viral, ni estudios de secuenciación del genoma viral y de resistencia genotípica a los antirretrovirales, pero todas estas determinaciones se realizan en el LNR, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) o laboratorios de la red nacional de atención al VIH/sida. Cada semana un transporte del LNR recoge las muestras tomadas para estos fines en la consulta protocolizada del hospital. Una vez concluido el diagnóstico y clasificación inicial del paciente, este será remitido a las instituciones que establecen los programas del Ministerio de salud Pública (MINSAP) para el seguimiento y tratamiento especializado.[5,7,8]

Enfermedades asociadas al HTLV-I en su presentación:

- Leucemia-linfoma T del adulto. Formas clínicas aguda, linfoma, crónica, latente.[5,8,9]
- Paraparesia espástica tropical. Síndrome piramidal con parálisis espástica progresiva, disfunción esfinteriana, debilidad proximal y luego difusa en miembros inferiores y

progresión lenta sin remisión. Al examen se demuestran hiperreflexia, Babinski y clonus aquiliano.[5,8,9]
- Micosis fungoide. Lesiones cutáneas con infiltración por células T. Las lesiones pueden ser eritema, nódulos, pápulas o máculo-papulares. (Véase Protocolo de asistencia de dermatología al respecto).[5,8,9]
- Otras condiciones clínicas asociadas a la infección por HTLV-I.[5,8,9]

Estadiaje clínico de la infección por VIH en adultos.
- Clasificación según síntomas en el VIH/sida. El estadio clínico determinado por la OMS depende de los síntomas asociados a la infección por VIH:
  - Estadio 1. Asintomático.
  - Estadio 2. Síntomas leves.
  - Estadio 3. Síntomas avanzados.
  - Estadio 4. Síntomas graves.
- Clasificación inmunológica de la infección por VIH. Determina la inmunodeficiencia asociada al VIH mediante los valores de CD4:
- Ninguna inmunodeficiencia o no significativa: CD4 mayor de 500 células/mL.
- Inmunodeficiencia leve: CD4 entre 350 y 499 células/mL.
- Inmunodeficiencia avanzada: CD4 entre 200 y 349 células/mL.
- Inmunodeficiencia grave: CD4 menor de 200 células/mL o menor del 15 %.

Estadios clínicos de la OMS:
- **Estadio clínico 1.** Asintomático o con linfadenopatía generalizada persistente.
- **Estadio clínico 2.**
  - Pérdida moderada de peso (menos del 10 % del peso corporal).
  - Infecciones recurrentes de vías respiratorias.
  - Herpes zoster.
  - Úlceras orales recurrentes.
  - Erupción papular pruriginosa.
  - Dermatitis seborreica.
  - Onicomicosis.
  - Queilitis angular.[5,9]
- **Estadio clínico 3.**
  - Pérdida grave de peso idiopática (más del 10 % del peso corporal).
  - Diarrea crónica idiopática, más de un mes.
  - Fiebre persistente idiopática mayor de 37,5 °C, más de un mes.
  - Candidiasis oral persistente.
  - Leucoplasia vellosa oral.
  - Tuberculosis pulmonar.
  - Infecciones bacterianas graves.
  - Estomatitis, gingivitis o periodontitis ulcerativa necrotizante aguda.

- Anemia (menos de 8 g/dL).
- Neutropenia (menor de 0,5 por $10^{9/L}$) y/o
- Trombocitopenia crónica (menor de 50 por 109/L).

– **Estadio clínico 4.**
- Síndrome de consunción por VIH.
- Neumonía por *Pneumocystis*.
- Neumonía bacteriana grave recurrente.
- Infección crónica por herpes simple superficial de más de un mes de duración, o visceral de cualquier duración.
- Candidiasis esofágica, de tráquea, bronquios o pulmones.
- Tuberculosis extrapulmonar.
- Sarcoma de Kaposi.
- Citomegalovirosis (retinitis u otras).
- Neurotoxoplasmosis.
- Encefalopatía por VIH.
- Criptococosis pulmonar.
- Infección diseminada por micobacterias no TB.
- Isosporiasis crónica.
- Micosis sistémica (histoplasmosis).
- Septicemia recurrente (incluye salmonela no tifoidea).
- Linfoma cerebral o de células B.
- Carcinoma cervical invasivo.
- Leishmaniasis atípica diseminada.
- Nefropatía o miocardiopatía asociada al VIH.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Criptosporidiasis crónica.

Tratamiento

Para VIH. Se abordará el tratamiento sintomático y el tratamiento de las infecciones oportunistas diagnosticadas según el criterio del médico de asistencia o de acuerdo a las consideraciones emanadas de la interconsulta de Infectología, mientras el paciente se encuentre hospitalizado o en estudio ambulatorio. Para la toma de decisiones se tendrán en cuenta las indicaciones y recomendaciones del Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis 2019-2023.[5,10]

Una vez confirmado el diagnóstico de infección por VIH, se presentará resumen del caso y proposición del esquema de tratamiento antirretroviral (TAR) a la Comisión Provincial de Terapia Antirretroviral de La Habana. La presentación del caso podrá efectuarse de forma presencial en la Reunión Técnica Semanal de la Provincia La Habana o de forma virtual por las vías del correo electrónico, WhatsApp o comunicación telefónica con los jefes del programa de cada municipio. En cada caso se documentará la referencia o contrarreferencia realizada.

Criterios para el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR). Se iniciará la terapia antirretroviral (TAR) en el paciente confirmado o en proceso de diagnóstico que se encuentre en disposición de mantenerla en el tiempo con buena adherencia.[5] Se tratará a todos los pacientes, independientemente del recuento de CD4 y la edad.

Aspectos a tener en cuenta en el momento de indicar *tratamiento antirretroviral:*

- Obtener consentimiento del paciente.
- Informar ventajas, inconvenientes y reacciones adversas.
- Tener en cuenta comorbilidades, incompatibilidades e interacciones medicamentosas.
- Tener en cuenta que el primer esquema es el mejor, siempre que a los seis meses se haya logrado supresión viral.
- La medicación debe mantenerse de por vida e ininterrumpidamente.
- El médico tratante propone el esquema para inicio o cambio de tratamiento antirretroviral.
- Los jefes de programa y coordinadores de la atención a nivel municipal son responsables de autorizar las propuestas, una vez comprobada la cobertura existente de los medicamentos que se proponen.
- Las propuestas y autorizaciones se realizarán el mismo día vía telefónica.

Regímenes para primera, segunda y tercera líneas en adultos:

Primera línea:

- Preferencial:
  - Tenofovir (300 mg) más Lamivudina (300 mg) más Dolutegravir (50 mg).
- Alternativo:
  - Tenofovir (300 mg) más Emtricitabina (200 mg) más Dolutegravir (50 mg).
  - Lamivudina (300 mg) más Abacavir (300 mg) más Dolutegravir (50 mg).
  - Tenofovir (300 mg) más Lamivudina (300 mg) más Efavirenz (600mg).
  - Tenofovir (300 mg) más Emtricitabina (200 mg) más Efavirenz (600mg).
  - Abacavir (300mg) más Lamivudina (300 mg) más Efavirenz (600mg).

Segunda línea:

- Si falla en primera línea con Efavirenz, pasar a Dolutegravir con dos análogos de nucleósidos (Abacavir, Emtricitabina, Lamivudina o Zidovudina).
- Si falla a Dolutegravir, pasar a un inhibidor de proteasa con dos análogos de nucleósidos (Abacavir, Emtricitabina, Lamivudina o Zidovudina).[5, 9,10]

Tercera línea:

- Darunavir (800 mg) más Ritonavir (100 mg) más Dolutegravir (50 mg) dos veces al día.
- Darunavir (800 mg) más Ritonavir (100 mg) más Dolutegravir (50 mg) dos veces al día más 1 o 2 análogos de nucleósidos (Abacavir, Emtricitabina, Lamivudina o Zidovudina).[5, 9,10]

Para HTLV-I. No existen suficientes evidencias sobre la utilidad de los antirretrovirales en el tratamiento de la infección por HTLV-I, por falta de resultados de ensayos clínicos

bien diseñados. Sin embargo, los antirretrovirales e inmunomoduladores se están utilizando cada vez más en el marco de protocolos de investigación. En el tratamiento de las enfermedades asociadas se aceptan las medidas siguientes:[7,8]

Leucemia-linfoma T del adulto:

- Poliquimioterapia convencional: vincristina/ciclofosfamida/prednisolona/ doxorubicina, con o sin metotrexate. leucemia-linfoma T del adulto (LLTA) y de la paraparesia espástica tropical (PET)
- En investigación:
  - Zidovudina 200 mg 5 veces al día más interferón-alfa recombinante 5 a 10 millones U/día.
  - Anticuerpos monoclonales contra receptores de IL-2.
  - Trasplante de médula ósea.

Paraparesia espástica tropical:

- Esteroides.
- Relajantes musculares (baclofen).
- Fisioterapia y rehabilitación.
- En investigación:
  - Inmunomoduladores (interferón-alfa recombinante, factor de transferencia).
  - Antirretrovirales (Zidovudina, Tenofovir y otros).

Criterios de remisión:

- Los pacientes seropositivos al VIH se remitirán a los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología después de la confirmación del diagnóstico por el LNR.
- Debido a la alta frecuencia de resultados iniciales falsos reactivos, no debe ser remitido ningún paciente que no cumpla este requisito. Los pacientes con enfermedades asociadas al HTLV-I serán valorados por los servicios de hematología, neurología o dermatología, según corresponda.

Información a pacientes y familiares:

- Se seguirán los lineamientos generales del Programa Nacional de Control y Prevención del VIH/sida que exige el consejo pre “test “ y post “test”. Se explicará la necesidad del estudio y se informará posteriormente su resultado de forma confidencial. Este procedimiento también se seguirá para los casos de HTLV-I.
- Los casos de infección por VIH confirmados serán informados sobre aspectos básicos relacionados con esta condición, fundamentalmente con su seguimiento y tratamiento, según establece el Programa Nacional de Control y Prevención del VIH/sida. Los pacientes no serán remitidos a sus áreas de salud hasta que no hayan recibido esta información.
- Los pacientes con diagnóstico de HTLV-I serán informados sobre aspectos epidemiológicos de esta infección, fundamentalmente sobre la necesidad de estudios familiares

y de contactos sexuales. Estos estudios se facilitarán en la consulta de Infectología con el apoyo epidemiológico del Programa Nacional ITS/VIH/sida. Cuando se trate de alguna enfermedad asociada a este retrovirus, se les informará las características de la misma y las particularidades del seguimiento y tratamiento, que se realizarán en la consulta de Infectología y los servicios relacionados del Hospital Hermanos Ameijeiras. Estos pacientes no serán remitidos.

- En general, los estudios que se realizarán no implican procederes riesgosos y serán siempre debidamente explicados por los médicos de asistencia, excepto en los casos de leucemia-linfoma T del adulto que requieren muestras de tejidos para biopsias. En estos casos se seguirán las especificaciones de los protocolos de atención a las neoplasias del sistema hemolinfopoyético.
- El seguimiento de los enfermos y sus contactos se realizará por parte del médico infectólogo y los médicos especialistas correspondientes en caso de otras enfermedades asociadas.

Referencias bibliográficas

1. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS Global AIDS; 2021.
2. Ministerio de Salud Pública (CUB). Registro de datos informáticos; 2022.
3. Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/Sida, UNAIDS. Claves para entender el enfoque de acción acelerada. Poner fin a la epidemia de sida para 2030. Geneva: UNAIDS Global AIDS; 2014.
4. Programa conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/Sida, UNAIDS. Estrategia mundial contra el sida 2021-2026. Acabar con las desigualdades. Acabar con el sida. Geneva: UNAIDS Global AIDS; 2021.
5. Ministerio de Salud Pública (CUB). Resolución Ministerial No. 56. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/Sida. 2019-2023. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2019.
6. Noa E, Machado LY, Enríquez JM, Durán A, Dubed M, Blanco M, et al. Biological and molecular characterization of HIV-1 isolates from cuban patients at two moments of their natural history. J AIDS Clin Res. 2019.
7. International conference on human retrovirology: HTLV 2022. Blog/Sexually Transmitted Infections; 2022.
8. World Health Organization. HTLV Technical Report. Geneva: WHO; 2022.
9. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2022.
10. Machado-Zaldivar LY, Blanco-de-Armas M, Dubed-Echevarría M, Díaz-Torres HM, López-Rizo LS, Pérez-Guevara MT. Pre-treatment HIV drug resistance surveillance as a tool for monitoring and control of HIV/AIDS epidemic in Cuba. MEDICC Rev. 2021;23(2):64. DOI: https://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N2.11



Diagnóstico de masas mediastinales

Yoendris García Casadevall, Jorge Hernández Castro, Desi Pozo Alonso

El mediastino (del griego *mediumistemi*) es el espacio anatómico que se extiende desde la apertura torácica superior hasta el diafragma y desde la cara posterior del esternón y cartílagos costales, por delante, hasta las vértebras torácicas por detrás, es bordeado lateralmente a cada lado por la pleura mediastinal.[1] Para el estudio de las enfermedades del mismo se ha dividido en superior e inferior, teniendo en cuenta el plano que se extiende desde el manubrio esternal a la cuarta vertebra torácica, a su vez el inferior se subdivide en anterior, medio y posterior.[1, 2]

Para el desarrollo del presente protocolo se considerarán tres compartimientos, al unificar el superior con la porción anterior del mediastino inferior, teniendo en cuenta posibles afecciones comunes en estos compartimientos. El mediastino contiene una variedad importante de órganos y estructuras anatómicas, por lo que diferentes neoplasias de variada histología afectan a personas de todas las edades. Al ser una zona rica en ganglios linfáticos, se pueden encontrar metástasis de otros órganos.[3]

Frecuentemente los tumores mediastinales son asintomáticos y se detectan por estudios imagenológicos indicados por otras causas. La compresión de la vía aérea puede provocar infecciones respiratorias recurrentes o hemoptisis. Disfagia por compresión esofágica. Parálisis por compromiso de la columna espinal. El daño a un nervio frénico puede elevar un hemidiafragma. Se presenta ronquera si hay compresión del laríngeo recurrente. El síndrome de Horner o de la vena cava superior por afección de ganglio simpático o de la vena cava superior respectivamente.[4]

Algunos tumores mediastinales se asocian a enfermedades sistémicas como los timomas con la miastenia graves, inmunodeficiencias y aplasia de células rojas; el carcinoide tímico con el síndrome de Cushing, bocios intratorácicos con la tirotoxicosis, y adenomas paratiroideos intratorácicos con hiperparatiroidismo.[4-6]

Criterio diagnóstico. Se considerará como masa mediastinal a todo paciente asintomático o sintomático que en un estudio de imagen se demuestre una lesión mediastinal, se excluye el aneurisma aórtico torácico.

Criterio de ingreso. A los pacientes detectados en la consulta hospitalaria se les propone ingreso en el servicio de Medicina Interna. A los que proceden de hospitales del segundo nivel de atención, que estén ingresados en salas abiertas y transportables, según criterios de sus médicos de asistencia, se coordinará traslado enviando resumen de historia clínica, estudios imagenológicos, así como láminas o bloques de biopsias.

Conducta terapéutica. Este protocolo solo contempla el proceso diagnóstico y tratamiento sintomático asociado al crecimiento tumoral del síndrome de vena cava superior (SVCS).

Procedimiento diagnóstico

El diagnóstico de las masas mediastinales se propone en tres etapas que incluyen los siguientes aspectos:

- Evaluar elementos clínicos que sugieran gravedad asociados a síndrome de vena cava superior.
- Establecer su localización en el mediastino.
- Ubicar la afección en relación al compartimiento mediastinal.
- Identificar si se trata de una masa ganglionar o tumoral.
- Describir su relación o infiltración con estructuras vecinas.
- Planificar la vía de abordaje para la obtención de una muestra histológica.
- Tratar de establecer un diagnóstico etiológico.
- De esta forma se propone el siguiente algoritmo diagnóstico:

Etapa diagnóstica 1 (aspecto 1):

1. Evaluar elementos clínicos que sugieran gravedad asociada al síndrome de vena cava superior.

Síndrome de vena cava superior. Generalmente es secundario a masas tumorales en el mediastino medio o anterior, adenopatías paratraqueales derechas o precarinales, y tumores que crecen del bronquio del lóbulo superior derecho. Comúnmente se encuentra circulación colateral que afecta a las venas ácigos, intercostal, mediastinal, paravertebral, hemiácigo, toracoepigástrica, mamaria interna, toracoacromioclavicular, venas de la pared anterior del tórax. La presencia de circulación colateral y compresión de la vena cava superior en una angio-TAC es indicador de síndrome de vena cava superior con una sensibilidad de 96 % y especificidad de 92 %.[2]

Determinar presencia de:

- Estridor: indica edema laríngeo o compresión extrínseca.
- Obnubilación o confusión: indica edema cerebral.

- En ausencia de edema laríngeo, bronquial o edema cerebral, el síndrome de vena cava superior *per se* no es una emergencia médica.
- Otros síntomas de síndrome de vena cava superior: inflamación de cuello o facial (82 %), inflamación de los brazos (68 %), disnea (66 %), tos (50 %), dilatación de las venas del pecho (38 %). También se reporta dolor torácico, disfagia, ronquera, cefalea, mareos, síncope.

Consideraciones en conducta ante síndrome de vena cava superior:

- Fowler entre 70 y 90º (elevar la cabeza).
- O_2 por catéter nasal 3 L/min.
- Furosemida (20 mg): 1 ámpula intravenosa c/8 h.
- Prednisona (30 mg): 2 ámpulas/día, intravenosa, o dexametasona (tableta 4 y 0,75 mg) 4 mg c/12 h o c/6h vía oral.

Si elementos clínicos de edema cerebral:

- Manitol (20 g/250 mL) pasar 1 frasco en 1 h y luego 100 mL c/4 h.
- Si sospecha de compresión extrínseca de vía respiratoria alta, valorar por guardia de otorrinolaringología y cirugía.
- En dependencia de la etiología, extensión de la enfermedad, severidad de los síntomas y pronóstico, las posibilidades terapéuticas del síndrome de vena cava superior serán:
  - Medidas de soporte.
  - Radioterapia.
  - Quimioterapia.
  - Colocar *stent*.

Etapa diagnóstica 2 (aspectos del 2 al 5):

2. Establecer su localización en el mediastino.
3. Ubicar la afección en relación al compartimento mediastinal.
4. Identificar si se trata de una masa ganglionar o tumoral.
5. Describir su relación o infiltración con estructuras vecinas.

Desde el punto de vista imagenológico, los estudios se inician con:

Radiografía de tórax anteroposterior y lateral: aportan datos sumamente importantes; se puede encontrar pérdida de la nitidez de las estructuras mediastinales, ensanchamientos por tumor o masa en el mediastino o en los campos pleuro-pulmonares, presencia de calcificaciones, densidad aproximada (de valor especial en las lesiones que contienen grasa), desplazamiento de la columna aérea de la tráquea, elevación diafragmática unilateral o bilateral y derrame pleural. Brindan una orientación diagnóstica de acuerdo a la topografía de la lesión, lo que ayuda a establecer la extensión, contornos y densidad del tumor, su relación con los órganos vecinos y permite, además, realizar un diagnóstico diferencial con procesos pleuropulmonares.

Ultrasonido: la ultrasonografía como método diagnóstico de las lesiones mediastinales permite diferenciar la naturaleza quística o sólida de la masa mediastínica. Al combinarse con la biopsia, comienza una nueva era en la obtención de muestras, sumado a los avances de las técnicas histopatológicas y el perfeccionamiento de las agujas. Se obtiene muestras más amplias, como son las logradas con las agujas tru-cut, que dejan a un lado las de calibre fino (21 a 23G). El uso de tru-cut guiado por ultrasonido permite tomar una muestra de tamaño suficiente para realizar estudios de biopsias.

Tomografía axial computarizada (TAC) simple y contrastada: permite una mejor resolución espacial de la lesión, hace el diagnóstico inequívoco de la presencia del tumor o masa, define mejor las imágenes y precisa las características de la lesión en cuanto a su situación, localización, tamaño y densidad, presencia de áreas quísticas o calcificadas, relación con tejidos vecinos y presencia de metástasis.

Resonancia magnética (RM): está indicada cuando la TAC no ha ofrecido información anatómica o caracterización de la masa mediastinal, o cuando el paciente es alérgico al contraste yodado. Es ideal para el estudio de las lesiones mediastinales, sobre todo del compartimento posterior, aunque presenta el inconveniente de ignorar la presencia de calcificaciones pequeñas y grupos ganglionares de pequeño tamaño que pueden interpretarse como una masa única. Tiene particular valor en el análisis de los vasos, nervios, columna vertebral y médula espinal.

Otros estudios: que ayudan a definir diagnósticos en las lesiones del mediastino posterior son el ecocardiograma y el esofagograma.

Diagnóstico isotópico: la gammagrafía con I123 o I131, galio67, talio201 y tecnecio99 también pueden ser utilizados para el estudio de los tumores mediastinales, sobre todo cuando se sospecha enfermedad tiroidea, timo ectópico o paraganglioma.

Tomografía por emisión de positrones: excelente para diagnosticar tumores mediastinales, se basa en la detección de áreas con un metabolismo muy aumentado respecto a los tejidos normales.

Etapa diagnóstica 3 (aspectos 6 y 7):

1. Planificar la vía de abordaje para la obtención de una muestra histológica.
2. Tratar de establecer un diagnóstico etiológico.

Se tendrá en cuenta el juicio clínico en el abordaje para la obtención de la biopsia diagnóstica, según la principal sospecha que indique el contexto clínico-imagenológico. Se busca un mayor rendimiento diagnóstico y la vía menos invasiva para el enfermo. De esta forma, se realizará biopsia con ultrasonido y tru-cut cuando se sospeche linfoma u otra entidad diferente de enfermedad tímica (timoma, timocarcinoma) o teratoma. Cuando, por la clínica y la imagenología exista una de estas posibilidades, se discutirá con cirugía criterios de resecabilidad que, de no ser posible, se valorará biopsia antes mencionada, teniendo en cuenta que el porciento de infiltración tumoral de la pared torácica al realizar biopsias por aspiración en muy bajo. Otra opción es mediastinotomía anterior, evitando la vía transpleural.[7]

Los desórdenes clínicos asociados a enfermedad tímica pueden agruparse de la forma siguiente:

- Síndrome neuromuscular: miastenia gravis, distrofia miotónica de Steinert, síndrome de Eaton-Lambert, miositis.
- Síndrome hematológico: eritrocitosis, pancitopenia, linfocitosis de células T, leucemia aguda, mieloma múltiple, anemia hemolítica.
- Síndrome de inmunodeficiencia: hipoganmaglobulinemia, síndrome de deficiencia de células T.
- Enfermedades del colágeno: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, polimiocitis, miocarditis, síndrome de Sjögren, esclerodermia.
- Enfermedades dermatológicas: pénfigo, candidiasis crónica mucocutánea.
- Desórdenes endocrinos: hiperparatiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, quemodectoma.
- Desorden renal: síndrome nefrótico.
- Desorden óseo: osteoartropatía hipertrófica.
- Neoplasias: linfoma, carcinoma y sarcoma de Kaposi.

Los tumores de células germinales extragonadales se definen cuando hay ausencia de tumor primario en las gónadas (ovario o testículo). Los teratomas maduros generalmente benignos, aunque con potencial de malignidad, provocan síntomas por compresión (disnea, tos dolor torácico, neumonía) erosión de bronquios con expectoración de pelos y, raramente, fistulas en piel o pericardio, empeorando el pronóstico. Lesiones como un quiste pericárdico, que casi siempre es benigno y puede ser observado en el tiempo, si no produce síntomas y no comprime el corazón. Pero si el diagnóstico no está claro, provoca síntomas o comprime al corazón, puede ser aspirado con aguja o someter al paciente a una videotoracoscopia.

Mediastinoscopia cervical y mediastinotomía anterior: es una técnica que permite tomar biopsias de masas adenopáticas localizadas en el mediastino medio, fundamentalmente en las regiones paratraqueales derecha e izquierda, y en la región subcarinal. Una variación de este método es la mediastinoscopia cervical extendida, en la cual el mediastinoscopio se introduce por el espacio retroesternal, por delante del tronco arterial innominado. Puede ser útil para realizar biopsia de ganglios en el compartimento prevascular. La mediastinotomía anterior se practica mediante una incisión horizontal paraesternal izquierda, a la altura del segundo espacio intercostal. Esta técnica permite realizar biopsia de masas localizadas en el mediastino anterior.

Videotoracoscopia. Este procedimiento ofrece la posibilidad de llevar a cabo una amplia exploración del mediastino, así como tomar biopsias. También tiene la ventaja de que, además del diagnóstico intraoperatorio, puede llevarse a cabo la extirpación de la masa en el mismo acto quirúrgico, siempre que esta sea susceptible de una exéresis.

Toracotomía exploradora. En el caso de que ninguno de los procedimientos anteriores ofrezca un diagnóstico de certeza, es posible recurrir a una toracotomía o a una esternotomía exploradora. Si la masa es subsidiaria de un tratamiento quirúrgico definitivo, la resección puede efectuarse en la misma intervención.

Los exámenes de laboratorio que contribuyen al diagnóstico son:

- Pruebas de función tiroidea, si bocio endotorácico.
- Calcio, fosforo y hormona paratiroidea, si sospecha de afección paratiroidea.
- Metanefrinas en plasma y orina, catecolaminas en orina, si sospecha de paragangliomas funcionantes.
- Alfafetoproteína y gonadotropina coriónica humana, para todo paciente con masa mediastinal anterior.
- Determinar, según disponibilidad, IgG-EBV, IgG-CMV, HV6, HV8, VIH, HTLV-1, serología VDRL, marcadores virales hepatitis B, C.

Referencias bibliográficas

1. Burlew JT, Weber C, Banks KP. Anatomy, Thorax, Mediastinal Lymph Nodes. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532863/
2. Almeida PT, Heller D. Anterior mediastinal mass. Florida: Stat Pearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546608/
3. Bishop MA, Kyriakopoulos C. Mediastinal seminoma. En: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563290/
4. Bhalla S, Marom E. Approach to imaging of mediastinal conditions in the adult. Diseases of the chestb, heart and vessels 2019-2022: Diagnostic and interventional imaging. Alemania: Springer; 2019. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553868/
5. Lamichhane A, Mukkamalla SKR. Seminoma. Florida: Stat Pearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560513/
6. Nottingham JM, Kyriakopoulos C. Mediastinotomy. Florida: Stat Pearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562332/
7. Stram AR, Kesler KA. Mediastinal germ cell tumors: updates in diagnosis and management. Surg Oncol Clin N Am. 2020;29(4):571-579. DOI: https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.06.005

Enfermedad de *VonHippel Lindau*

Fidel Concepción Quero, Inés Noa Hechavarría

La enfermedad de VonHippel-Lindau es un síndrome neoplásico de herencia autosómica dominante caracterizado por una elevada predisposición a la aparición de tumores muy vascularizados, en múltiples localizaciones. Sus manifestaciones más importantes son los hemangioblastomas del sistema nervioso central y la retina, así como el carcinoma renal, frecuentes causas de discapacidad y muerte. Su origen son mutaciones germinales en el gen vhl localizado en el cromosoma 3. La enfermedad posee una amplia variabilidad en su expresión clínica y puede debutar en un amplio rango de edades.[1,2]

El manejo de esta enfermedad requiere vigilancia profiláctica de por vida, dirigida no solo a los casos ya diagnosticados, sino también a sus familiares en riesgo para evitar complicaciones y reducir la mortalidad. Dentro de los objetivos principales se prioriza el estudio de los pacientes con enfermedad de VonHippel-Lindau y sus familiares, se establecen las investigaciones clínicas y paraclínicas a realizar para confirmar el diagnóstico y/o evaluar las posibles complicaciones de la enfermedad. Se recomiendan medidas terapéuticas correspondientes. Además, se debe brindar asesoramiento genético y crear condiciones para propiciar el intercambio con otros centros asistenciales del país, para el seguimiento de estos pacientes una vez concluido el estudio.

El diagnóstico de los pacientes con enfermedad de VonHippel-Lindau se realiza utilizando el historial genético familiar de la enfermedad, el adecuado interrogatorio y examen físico, así como la indicación de pruebas específicas analíticas y de imágenes para el diagnóstico de lesiones tumorales a diferentes niveles. De esta forma, lograr optimizar el tratamiento médico y quirúrgico especifico (fig. 1.10).

Cuadro clínico

Los tumores oculares producen desprendimiento localizado de la retina con pérdida de la agudeza visual, que puede progresar hacia la ceguera unilateral o bilateral, aunque algunas lesiones pequeñas son asintomáticas. También se señala la existencia de hemorragias, glaucoma y cataratas.

Los tumores del cerebelo son lesiones expansivas, de crecimiento lento, que cursan con cefalea, vértigo, nistagmo, papiledema, diplopía y ataxia de la marcha. Es muy raro que produzca un cuadro agudo por hemorragia intracerebelosa o subaracnoidea. Algunos pacientes muestran policitemia debido a la secreción de eritropoyetina por las células intersticiales del hemangioblastoma cerebeloso, aunque otras veces es atribuible al carcinoma renal.[3,4]

Carcinomas renales de células claras, que pueden ser multicéntricos y bilaterales[3] que pueden cursar con la presentación típica, tumor palpable, dolor lumbar, hematuria macroscópica u otra variante, o en la evaluación protocolizada el hallazgo imagenológico de lesión tumoral renal. El tumor del saco endolinfático se caracteriza por hipoacusia como síntoma más frecuente, acúfenos, vértigo; la parálisis facial está presente en el 30 al 40 % de los casos.[4-10] Los quistes pancreáticos, quistes y adenomas en epidídimo y ligamento ancho son, por lo general, hallazgos imagenológicos.[4,7]

Clasificación de la enfermedad de VonHippel-Lindau:

- Tipo 1: aquellos que no presentan feocromocitomas (suponen alrededor de 80 % de los casos).
- Tipo 2: con presencia de feocromocitomas (aproximadamente 20 % de los casos, y de peor pronóstico que los de tipo 1).
- Tipo 2A: caracterizado por la ausencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos.
- Tipo 2B: con presencia de carcinomas de células renales y quistes pancreáticos (es el grupo con mayor mortalidad y peor pronóstico).
- Tipo 2C: solo feocromocitoma.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en una combinación de criterios clínicos y pruebas genéticas. La presencia de una mutación germinal del gen VHL se considera suficiente para establecer el diagnóstico genético.[4] El diagnóstico clínico de la enfermedad de VonHippel-Lindau se establece en:

- Un individuo sin antecedentes familiares de la enfermedad que presenta dos o más lesiones características (por ejemplo, dos o más hemangioblastomas de la retina o el cerebro o un hemangioblastoma único asociado con una manifestación visceral como quistes del riñón o páncreas, carcinoma de células renales o feocromocitomas suprarrenales y, con menor frecuencia, los tumores del saco endolinfático, cistoadenomas papilares del epidídimo o del ligamento ancho, o tumores neuroendocrinos del páncreas).[4,7-9,10]

- Un individuo con un historial familiar positivo de la enfermedad, en el que está presente al menos una de las siguientes manifestaciones: angioma retiniano, espinal o hemangioblastoma cerebeloso, feocromocitoma, múltiples quistes pancreáticos, epidídimo o citoadenomas, múltiples quistes renales o carcinoma de células renales antes de la edad de 60 años.[6-8]

Estas investigaciones se utilizan en el ámbito clínico para establecer el diagnóstico inicial y también para la vigilancia periódica de enfermos y personas en riesgo con el fin de detectar de manera temprana neoplasias en desarrollo. Se recomienda realizar de manera periódica exámenes de detección presintomáticos en las personas en riesgo. El riesgo de haber heredado una variante patógena en estas personas es del 50 %.[1, 2, 8-10] Las personas en riesgo son todas las que obtienen resultados positivos para una variante patogénica y aquellas que tienen familiares biológicos con enfermedad de VonHippel-Lindau, aunque hayan decido no someterse a una prueba genética confirmatoria.

Los siguientes estudios serán realizados a los pacientes enfermos y portadores del gen con una frecuencia anual:

- Hemograma con diferencial y eritrosedimentacion, glicemia, creatinina, TGO, TGP, cituria.
- Examen oftalmológico: para la detección de angiomas o hemangioblastomas en la retina, con oftalmoscopia indirecta.[8]
- Examen de otorrinolaringología: para la detección de tumor del saco endolinfático.[10]
- Resonancia magnético nuclear del sistema nervioso central con gadolinio: Para la detección de hemangioblastomas en cerebelo, bulbo, medula espinal o tumor del saco endolinfático.[6,9,10]
- Tomografía computarizada de abdomen con contraste: para la detección de quistes renales, pancreáticos, feocromocitoma y carcinomas renales.[4-7,9]
- Ultrasonido de abdomen y epidídimo: para la detección de quistes renales, pancreáticos, tumores en riñón o suprarrenales, tumor papilar anexial en ligamento ancho.[4-7, 9]
- Dosificación de catecolaminas urinarias en sangre y orina o de metanefrinas en sangre y orina, para el diagnóstico de feocromocitoma.

Pruebas diagnósticas confirmatorias

El diagnóstico de sospecha de la enfermedad de VonHippel-Lindau se basa en la clínica y los antecedentes familiares y se confirma mediante estudios genéticos: caracterización molecular del gen VHL para excluir enfermedad. Siempre en el marco de un adecuado asesoramiento genético y la firma de un consentimiento informado, se pueden realizar estudios presintomáticos y prenatales en aquellas familias donde se ha identificado la mutación responsable de la enfermedad.[4,5]

Si se identifica una mutación en el gen VHL en un paciente, los familiares biológicos que obtienen un resultado negativo para la misma mutación no están predispuestos a las

manifestaciones de la enfermedad. Es importante indicar que los hijos de familiares que obtienen un resultado negativo tampoco están en riesgo de enfermedad.[5] Por lo tanto, no necesitan pruebas clínicas durante el resto de la vida.[1,2,5]

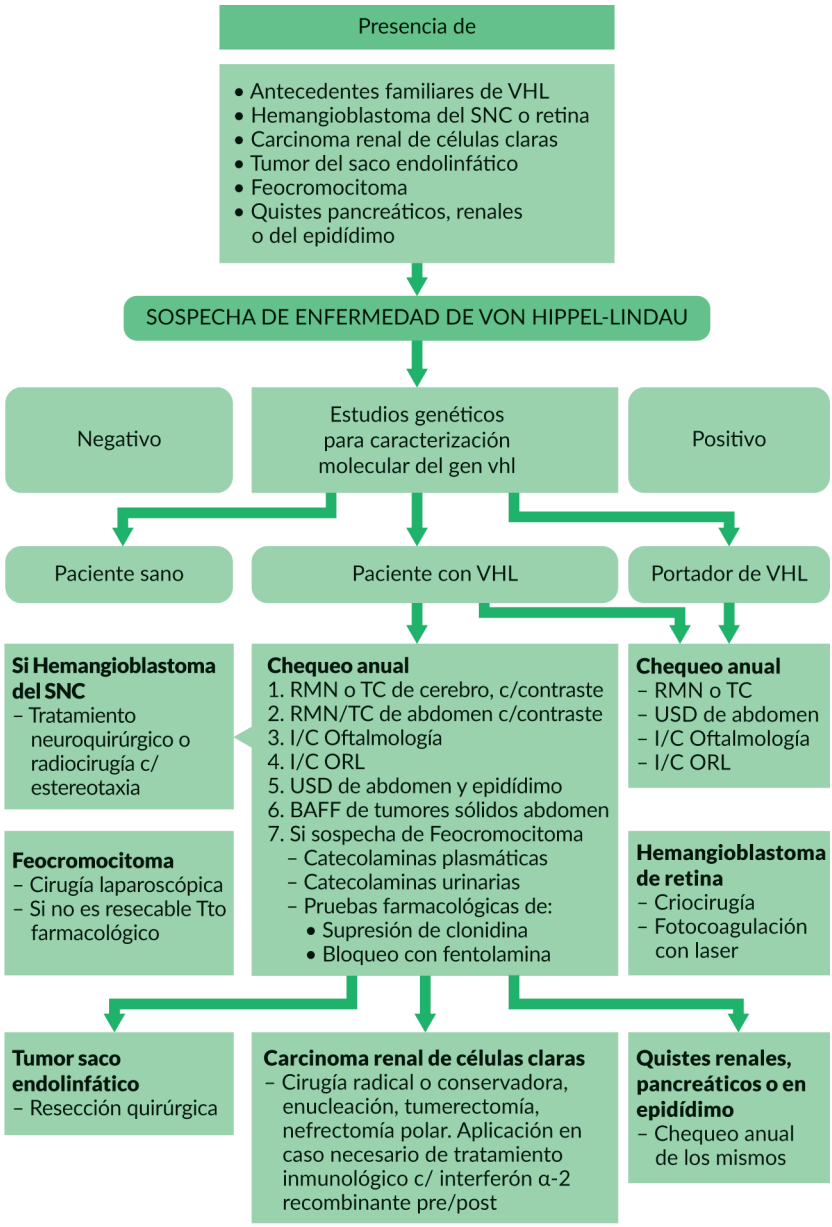


Fig. 1.10. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de VonHippel-Lindau. .

Recomendaciones terapéuticas

Carcinoma renal. Cirugía radical o conservadora (tumerectomía, enucleación o nefrectomía polar). En caso necesario, aplicación de tratamiento inmunológico mediante el uso de interferón alfa-2 recombinante pre o postratamiento quirúrgico, a dosis superiores a 9 millones U y su asociación a otros medicamentos como la interleuquina.[3]

Hemangioblastoma del sistema nervioso central. Tratamiento neuroquirúrgico o radiocirugía estereotáxica que se utiliza en tumores menores de 3 cm y no mayores de 4 cm. Si existen quistes asociados, no responden a esta terapéutica por lo que no está indicado su uso en estos casos.[6]

Quistes y tumores pancreáticos. Se utiliza el drenaje percutáneo en quistes dolorosos. Resección quirúrgica de tumores pancreáticos (el tipo de cirugía varía según la localización), generalmente se utiliza la técnica de Whipple.[7]

Hemangioblastoma retiniano. Crioterapia o fotocoagulación con láser,[8] interferón alfa-2 recombinante, 3 millones U/m2 3 veces por semana durante 1 año, vía subcutánea.

Feocromocitoma. Cirugía laparoscópica en tumores de pequeño tamaño o adrenalectomía parcial. Si no es posible efectuar la extirpación quirúrgica debe indicarse tratamiento farmacológico con bloqueadores adrenérgicos beta y alfa. Es de elección el Labetalol que bloquea ambos tipos de receptores simpáticos.[9]

Tumor del saco endolinfático. Exéresis quirúrgica del tumor.[10]

Referencias bibliográficas

1. Shehata BM, Stockwell CA, Castellano AA, Setzer S, Schmotzer CL, Robinson H. Von Hippel-Lindau (VHL) Disease. An update on the clinico-pathologic and genetic aspects. Adv Anat Pathol. 2008;15(3):165-71. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18434768/
2. Esperón AA, Noa Hechavarría IV, Reyes Navarro L. Introducción de la técnica PCR-RFLP para el diagnóstico de dos mutaciones en el gen VHL. Medisur. 2013;11(3):361-7. Disponible en: http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2474/1274
3. Chahoud J, McGettigan M, Parikh N, Boris RS, Iliopoulos O, Rathmell WK, et al. Evaluation, diagnosis and surveillance of renal masses in the setting of VHL disease. World J Urol. 2021;39(7):2409-2415. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8101019/
4. Louise M, BM, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Møller HU, et al. Von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. Eur J Med Genet. 2022;65(8):104-538. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104538
5. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. Molecular analysis of de novo germline mutations in the von Hippel-Lindau disease gene. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):55-64. Disponible en: https://www.nature.com/articles/nrc3844

6. Klingler JH, Gläsker S, Bausch B, Urbach H, Krauss T, Jilg CA, et al. Hemangioblastoma and von Hippel-Lindau disease: genetic background, spectrum of disease, and neurosurgical treatment. Childs Nerv Syst. 2020;36(10):2537-52. DOI: https:/doi.org/10.1007/s00381-020-04712-5
7. Laks S, Van Leeuwaarde R, Patel D, Keutgen XM, Hammel P, Nilubol N, Links TP, et al. Pancreatic manifestations recommendations development subcommittee of the VHL alliance. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. Cancer. 2022;128(3):435-446. DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.33978
8. Wiley HE, Krivosic V, Gaudric A, Gorin MB, Shields C, Shields J, Aronow ME, Chew EY. Management of retinal hemangioblastoma in von Hippel-Lindau Disease. Retina. 2019;39(12):2254-2263. DOI: https:/doi.org/10.1097/IAE.0000000000002572
9. Cano M, Rodríguez D, Fernández L, Sención GL, Martínez P. Pheochromocytoma-paraganglioma: Biochemical and genetic diagnosis. Nefrología. 2016;36(5):481-488. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161309/
10. Schunemann V, Huntoon K, Lonser RR. Personalized medicine for nervous system manifestations of von Hippel-Lindau disease. Front Surg. 2016;3:39. DOI: https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00039



Reacciones de hipersensibilidad a fármacos

Eglis Ceballos Rodríguez, Juan Miguel Báez López, Iglermys Figueroa García

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos engloban todas aquellas reacciones a fármacos que parecen alérgicas. Más del 7 % de la población puede verse afectada por una reacción adversa a fármaco y en torno al 15 % de ellas son reacciones de hipersensibilidad. Se denominan reacciones de hipersensibilidad a fármacos alérgicas o alergias a fármacos, a aquellas en las que el sistema inmune adaptativo es responsable de la reacción. En caso contrario, se denominan reacciones de hipersensibilidad a fármacos no alérgicas.[1] Habitualmente estas reacciones son difíciles de predecir, requieren modificación de tratamiento y pueden ser potencialmente fatales.

Para establecer un diagnóstico adecuado, definir las mejores opciones de tratamiento y adoptar las medidas preventivas correspondientes se requiere un estudio completo de alergia a fármacos.[2,3] Existen diversas guías y documentos de consenso sobre reacciones de hipersensibilidad a fármacos, tanto a nivel general como específico de clase farmacológica, que ayudan a la evaluación y toma de decisiones en alergia a fármacos; sin embargo, es requerido hoy día un abordaje más estandarizado y sistematizado en su diagnóstico y evaluación.[4] La Colaboración Internacional sobre Asma, Alergia e Inmunología (iCAALL), constituida en 2012, aborda esta necesidad mediante el Consenso Internacional sobre Alergia a Fármacos (ICON).

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos no responden a mecanismos inmunológicos, se relacionan con los efectos farmacológicos conocidos del medicamento y, por ello, son previsibles. Este tipo de reacciones se denominan de tipo A, son las más frecuentes y corresponden del 85 al 90 % del total de las reacciones adversas.[1,5,6]

Las reacciones alérgicas a medicamentos se engloban en las de tipo B (no previsibles) y se deben a respuestas anómalas de una pequeña parte de la población. Pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune; estas últimas son las reacciones alérgicas a medicamentos.[5]

Las reacciones por hipersensibilidad tienen las siguientes características:[6,7]

- Son distintas de las acciones farmacológicas conocidas del fármaco.
- Existe un contacto previo con el fármaco implicado (continuo o intermitente), que causa la sensibilización del paciente.
- Sus manifestaciones clínicas deben concordar con las propias de las reacciones alérgicas conocidas.
- Son recurrentes ante nuevas exposiciones al alérgeno.
- La reacción debe mejorar al retirar el fármaco.
- La reacción debe ser reproducible con dosis mínimas de fármaco.
- Es posible la reactividad cruzada con fármacos de estructura similar.

En las reacciones por intolerancia, los pacientes presentan reacciones tóxicas predecibles frente a uno o varios fármacos, a dosis bajas o incluso infraterapéuticas. En las idiosincrásicas, las reacciones son cualitativamente distintas de la toxicidad conocida del fármaco y pueden deberse a alteraciones genéticas en el paciente y, a pesar de que hay algunos ejemplos bien descritos, como las anemias hemolíticas por primacina en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, sus mecanismos no son bien conocidos. Las reacciones por hipersensibilidad a medicamentos de tipo inmune pueden ser mediadas por inmunoglobulina E, o responder a otros mecanismos inmunitarios.[2,8,9]

Criterios de admisibilidad

Se evaluarán todos los pacientes con padecimiento de reacciones de hipersensibilidad a fármacos remitidos de policlínicos del área, otros servicios del hospital y los ingresados por este motivo.

La clasificación de reacciones de hipersensibilidad a fármacos resulta útil para su evaluación, la comparación de estudios y la validación de técnicas diagnósticas. Clínicamente se clasifican como inmediatas o no inmediatas/retardadas, en función del momento de aparición en relación a la toma del fármaco causal.[2,3,8,10]

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos inmediatas suceden durante las primeras 6 h tras la última administración del fármaco (típicamente durante la primera hora tras la administración de un nuevo tratamiento). Entre los síntomas más típicos se puede encontrar urticaria, angioedema, conjuntivitis, rinitis, broncoespasmo, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), anafilaxia o *shock* anafiláctico. Las inmediatas son, posiblemente, secundarias a un mecanismo mediado por IgE.

El término reacciones "anafilactoides", utilizado previamente en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos no IgE mediadas, se ha dejado de usar. Se prefiere el uso de reacciones de hipersensibilidad a fármacos alérgica.

Las reacciones de hipersensibilidad a fármacos no inmediatas suceden en cualquier momento después de la primera hora de administración del fármaco. Entre los síntomas habituales en estas entidades destacan los exantemas máculo-papulares y la urticaria retardada. A menudo, se deben a un mecanismo alérgico dependiente de células T.

Diagnóstico clínico

- Historia clínica:
  - Identificación de todos los medicamentos que haya recibido el paciente y enfermedad o cuadro clínico por el que se administraron.
  - Vía de administración y la duración del tratamiento.
  - Tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el inicio del tratamiento (relación temporal).
  - Descripción de síntomas lo más detalladamente posible.
  - Determinar si la retirada de un determinado medicamento condiciona una desaparición de los síntomas.
  - Exposición previa al medicamento o a otro fármaco con el que presente reacción cruzada (sensibilización).
  - Historia de reacciones alérgicas anteriores y fármacos tolerados con posterioridad al último episodio.
- Cuadro clínico: Según tipo reacción adversa y mecanismo de hipersensibilidad desencadenado.
- Pruebas diagnósticas a realizar en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

Pruebas de laboratorio

- Test cutáneos inmediatos: *Prick test* y pruebas intradérmicas.
- Test epicutáneos (pruebas de parche).
- Detección de IgE sérica total.
- IgE específica.
- Recuento global de eosinófilos.
- Test de degranulación del basófilo.
- Test de provocación/tolerancia progresiva (pruebas de provocación).

Para reacciones de hipersensibilidad a penicilinas y otros antibióticos betalactámicos.

- Penicilinas. Pruebas cutáneas para determinar grado de sensibilidad:
  - Diluir el fármaco 1 a 3 mg/mL.
  - Preparar 3 diluciones (1:10, 1:100 y 1:1000).
  - Realizar Prick test con dilución 1: 1000.

Si negativa: pruebas intradérmicas seriadas por duplicado, 0,02 mL incluyendo diluciones 3 mg/mL, descontinuar si roncha mayor de 8 mm.

Si la prueba es positiva: X duplicado si mayor de 2 o 3 mm a los 20 minutos.

Si las pruebas anteriores dieran todas negativas;
- Efectuar pruebas de provocación controlada con Penicilina G potásica 20 000 UI.
- Pruebas de parche, si reacciones tardías (lectura a las 72 horas).

– Ampicilina:
  - Efectuar pruebas por punción con ampicilina 12,5 mg. Si hubiera antecedentes de reacción severa, realizar pruebas cutáneas por punción, comenzando con una dilución de 1:1000 o menor.

– Cefalosporinas:
  - Comenzar con pruebas por punción, con 3 mg/mL. Si antecedentes de reacción severa, realizar estas pruebas comenzando con una dilución 1:1000 o menor.
  - Se tomarán como positivas las reacciones:
  - Por punción: habón de 3 mm o mayor.
  - Por intradermorreacción: habón de 4 mm o mayor.

Para reacciones de hipersensibilidad a cefalosporinas.
- Test cutáneos: Prick test, intradérmicas.

– Ciprofloxacino: 2 mg/mL, 0,2 mg/mL, 0,02 mg/mL, 0,002 mg/mL.
  - Prueba de parche: ciprofloxacino 10 % en vaselina (piel sana o afectada).
  - Prueba foto-parche.

– Para reacciones de hipersensibilidad a metronidazol:
  - Test cutáneos: Prick test a una concentración de 5 mg/mL. Intradérmica 0,5 mg/mL.
  - Prueba de parche.

– Para reacciones a analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE):
  - Prueba de provocación a aspirina (tabla 1.17).

Tabla 1.17. Prueba de provocación a aspirina (ASA)

Hora	1er día	2º día	3er día
07:00 am	Placebo	ASA 30 mg	ASA 100 - 150 mg
10:00 am	Placebo	ASA 40 - 60 mg	ASA 150 - 325 mg
01:00 pm	Placebo	ASA 60 - 100 mg	ASA 325 - 650 mg

Para reacciones a medios de contraste yodado (MCY). No existen pruebas cutáneas u otras de tipo alergológico, para el diagnóstico de una posible reacción adversa a un MCY. Todo el proceder se hará en base a los datos clínicos recogidos en la historia clínica alergológica. Determinar posibles factores de riesgo, tales como: edad del paciente (mayores de 50 años), género (más frecuente en mujeres), antecedentes de atopia personal y familiar positivas, reacciones previas a algún medio de contraste yodado, antecedentes de reacciones adversas a otros fármacos, asma bronquial, enfermedades cardiovasculares, enfermedades endocrinas, medicamentos utilizados (captopril, enalapril, betabloqueadores, entre otros).

Para reacciones de hipersensibilidad a anestésicos locales. Si los datos apuntaran hacia un anestésico del grupo amida, se podría utilizar un anestésico del grupo éster, o viceversa, sin necesidad de efectuar pruebas cutáneas alergológicas.

En caso de tener que efectuar estas pruebas, proceder de la manera siguiente:

- Pruebas por punción con el agente anestésico problema, comenzando con una dilución 1:10 000 e ir aumentando la concentración 10 veces, cada vez, hasta llegar al agente puro.

Si ninguna de las diluciones da reacción positiva (habón de 3 mm o más):

- Pruebas por intradermorreacción con 0,02 mL del agente problema diluido 1:1000.

Tanto para las pruebas por punción como por intradermorreacción, se procederá a efectuar también, pruebas de control positivo con Histamina y con Buffer, como control negativo.

Si las pruebas alergológicas por punción y por intradermorreacción dieran negativas, proceder entonces con:

- Prueba subcutánea con 0,1 mL del agente puro; si negativo, hacer entonces:
- Prueba subcutánea con 1 mL del agente puro.

Si ambas pruebas dieran negativas, utilizar entonces el agente anestésico problema.

En caso de sospecharse una alergia por contacto, pueden efectuarse pruebas alergológicas de parche con el agente problema, siguiendo la metodología habitual para estas pruebas, tal como se efectúan en el Servicio de Alergología.

Para reacciones de hipersensibilidad a otros fármacos: difenhidramina, dipirona, dimenhidrinato, hidrocortisona, prednisolona.

- Pruebas por punción, comenzando con una dilución 1:10 000 e ir aumentando la concentración 10 veces, cada vez, hasta llegar al agente puro, si ninguna de las diluciones hubiera dado reacción positiva:
- Pruebas por intradermorreacción, con 0,02 mL del agente problema, diluido 1:1000.

Recomendaciones terapéuticas

Si se confirman reacciones de hipersensibilidad a fármacos como:

- Penicilinas y otros antibióticos betalactámicos. Se orienta no utilizar esta familia de antibióticos y se sustituye por otras familias (macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos).
- Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se indica no utilizar esta familia de antibióticos y se sustituye por otras familias (tramadol, dextropropoxifeno).
- En caso necesario, de efectuar la prueba imagenológica con un medio de contraste yodado, indicar tratamiento preventivo antes de la realización de esa prueba, utilizando:
  - Esquema corto (12 a 24 horas antes).
  - Esquema largo (72 horas antes).

En ambos esquemas se emplearán, como medicamentos de elección, prednisona (20 mg) y antihistamínicos H1 y/o H2. La figura 1.11 muestra el algoritmo terapéutico utilizado por el Servicio de Alergología.

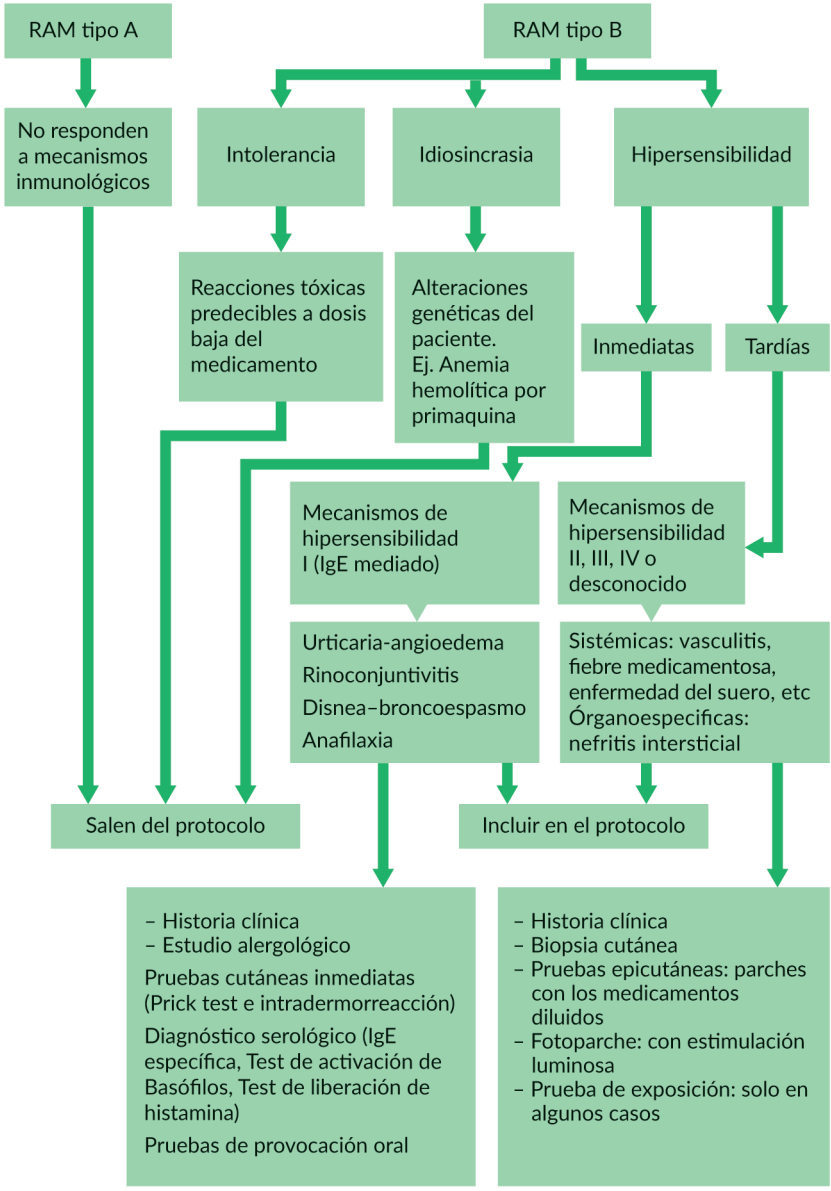


Fig. 1.11. Algoritmo terapéutico en la rinitis alérgica. Fuente propia.

Referencias bibliográficas

1. Báez López JM, Ceballos Rodríguez E, Figueroa García I, Ginard Cabanas A, Estruch Fajardo I. Montelukast en pacientes con rinitis alérgica severa. Rev Acta Méd. 2019;20(1). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/7

2. Ceballos Rodríguez E, Báez López JM, Figueroa García I, Estruch Fajardo I, Ginard Cabanas A. Síndrome de alergia a múltiples medicamentos. Rev Acta Méd. 2019; 20(2). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/29
3. Ceballos Rodríguez E, Báez López JM, Figueroa García I, Estruch Fajardo I, Ginard Cabanas A. Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos: conocimientos y tendencias actuales. Rev Acta Méd. 2020; 21(3). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/99
4. Ginard Cabanas A, Ceballos Rodríguez E, Báez López JM, Figueroa García I, Estruch Fajardo I. Evaluación de la adherencia terapéutica en pacientes asmáticos de la tercera edad. Rev Acta Méd. 2021;22(2). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/147
5. Hirohiko S, Yuko W, Seiko S, Yoshiko M. Drug allergy and non-HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. Allergol Int. 2022;71(2):185-192. DOI: https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.12.002
6. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet. 2019;393(10167):183-198. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32218-9
7. Staicu ML, Vyles D, Shenoy ES, Stone CA, Banks T, Alvarez KS, et al. Penicillin allergy delabeling: A multidisciplinary opportunity. J Allergy ClinImmunol Pract. 2020;8(9):2858-2868.e16. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039010/
8. Wulf NR, Schmitz J, Choi A, Kapusnik J. Common misperceptions. Am J Health Syst Pharm. 2021;78(9):781-793. DOI: https://doi.org/10.1093/ajhp/zxab033
9. Bechara R, Feray A, Pallardy M. Drug and chemical allergy: A role for a specific naive T-cell repertoire?. Front Immunol. 2021;12:653102. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653102
10. Watanabe Y, Yamaguchi Y. Drug allergy and autoimmune diseases. Allergol Int. 2022;71(2):179-184. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653102



Prevención de caídas en pacientes hospitalizados

Carlos A. León Román, Caridad Cairo Soler

Las caídas de los pacientes durante su hospitalización se perfila como uno de los eventos adversos que más daño causan a la persona de manera directa, como pueden ser secuelas y discapacidades.[1] En este sentido, el protocolo para prevenir las caídas se encuentra dentro de los más relacionados con la seguridad del paciente.[2]

La mayoría de las caídas pueden ser valoradas como un evento adverso evitable en el contexto hospitalario, por lo que su prevención y control es un tema de absoluta actualidad, que responde a una de las metas abordadas en la Alianza Mundial por la Seguridad del Paciente,[3] retomado entre los estándares de calidad y seguridad del paciente[4] e incorporados en el sistema de salud cubano, en los estándares que conforman en el Manual de Acreditación Hospitalaria.[5]

Para alcanzar este estándar de calidad y seguridad del paciente, es necesario que las instituciones hospitalarias cuenten con un protocolo de actuación que oriente la asistencia de enfermería, para evitar y minimizar las caídas de los pacientes y sus posibles riesgos o daños.[6] Para elaborar el protocolo de actuación de enfermería en la prevención de caídas en el paciente hospitalizado, los autores se apoyaron en revisiones bibliográficas, en la mejor evidencia científica disponible sobre el tema, en sus experiencias profesionales en relación a la gestión de este evento adverso en instituciones prestadoras de servicios de salud y en el consenso de expertos.[2]

La aplicación del protocolo de actuación fomentará la visión del riesgo en la práctica clínica y se convertirá en una herramienta que ayude a la toma de

decisiones clínicas del profesional de enfermería en la prevención y control del evento adverso que normalice el quehacer profesional, al reducir la variabilidad de la práctica clínica y, al mismo tiempo, se convertirá en una fuente poderosa de información para el personal de nueva incorporación.

El presente protocolo de actuación, tiene como objetivo general: establecer la actuación de enfermería en la prevención de caídas en pacientes hospitalizados y como objetivos específicos: determinar los pasos a seguir para la prevención de caídas; determinar los elementos valorativos y la escala para identificar el riesgo de caídas; generalizar las medidas e intervenciones para la prevención de caídas.

A partir de ese momento, se muestra la metodología para la prevención de caídas del paciente en el contexto hospitalario en seis momentos o pasos, en un diagrama de flujo que se explica a continuación (figura 1.12).

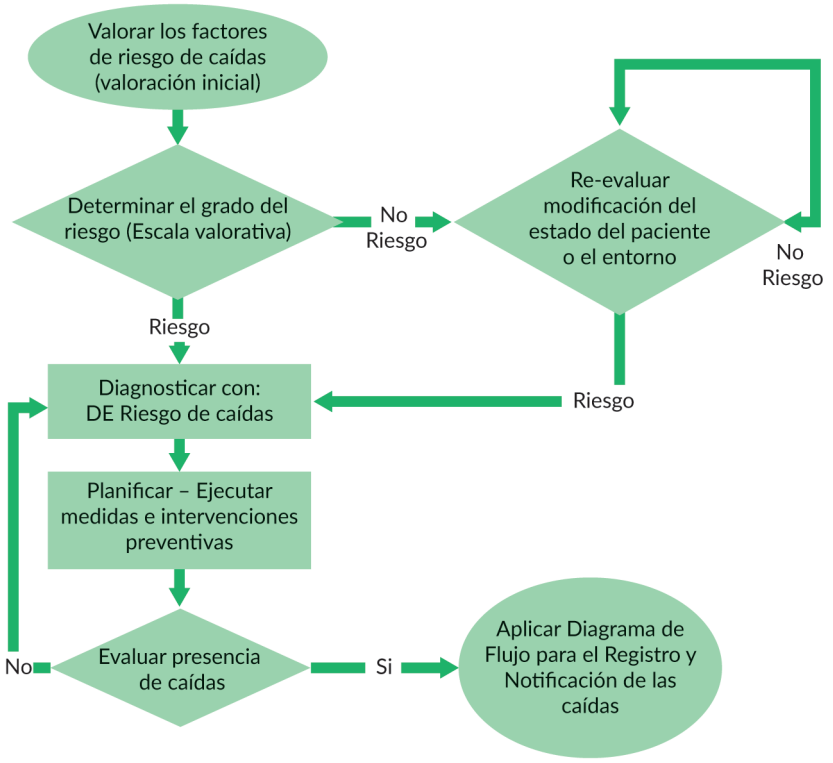


Fig. 1.12. Diagrama de flujo para la prevención de caídas del paciente en el contexto hospitalario.

Metodología para la prevención de caídas

Valoración inicial. El profesional de enfermería debe tener siempre presente la visión de riesgo en su práctica asistencial. En este sentido, al realizar la valoración inicial al

paciente hospitalizado, además de los aspectos generales y específicos relacionados con el problema de salud, debe incorporar elementos que le permitan identificar los riesgos que pueda presentar el paciente y dentro de ellos, el riesgo de caídas.

Valorar los factores de riesgo de caída. La posibilidad de que una persona experimente una caída está directamente relacionada con la presencia de factores de riesgos extrínsecos e intrínsecos. Los primeros hacen que todos los pacientes sean vulnerables, por lo que estos elementos valorativos deben ser generalizados a todos los pacientes desde la recepción y posteriormente en cada turno.

Factores extrínsecos: está centrado principalmente en reconocer la seguridad del entorno.[1,7]

- Infraestructura y distribución del entorno:
  - Luz del cuarto, pasillo, baño (que facilite la visión).
  - Suelo húmedo o mojado.
  - Accesibilidad y espacio físico del baño.
  - Presencia y condiciones de los dispositivos para ayudar al paciente a la deambulación.
- Nivel de información del paciente y familiares sobre el riesgo y las medidas preventivas.
- Necesidad de ayuda para el traslado (cama/camilla, cama/sillón, deambulación, al baño/ducha).
- Medicación:
  - Administración y valoración de los efectos adversos en el uso de: antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, betabloqueadores, benzodiacepinas, diuréticos, neurolépticos y antipsicóticos.

Factores intrínsecos:[1,7]

- Edad: cambios fisiológicos propios del envejecimiento, disminución de los reflejos, deterioro de los sentidos.
- Historial previo de caídas.
- Estado de conciencia: cuadro de agitación psicomotriz, cambios en el estado cognitivo, confusión, desorientación.
- Problemas de movilidad:
  - Deterioro auditivo, de la movilidad o la marcha.
  - Presencia de Parkinson, artrosis avanzada, discapacidad derivada de eventos cerebrovasculares.
  - Necesidad de dispositivos de ayuda (bastones, muletas, andadores) o prótesis en miembros inferiores.
  - Necesidad de ayuda o supervisión de otra persona para la movilización o deambulación.
  - Manifestaciones de vértigos, lipotimias o síncopes.
- Uso constante de baño: necesidad de acudir en numerosas ocasiones al baño, especialmente durante la noche (presencia de diarreas, urgencia miccional, nicturia).
- Diagnóstico médico: presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, neoplasia, anemia, accidente cerebrovascular. Pacientes con problemas de rehabilitación y geriátricos.

Determinar el grado del riesgo (escala valorativa). Una de las principales herramientas que se puede utilizar en la práctica clínica para determinar el riesgo de caídas en los pacientes son las escalas valorativas. En la actualidad existen diferentes escalas valorativas para el riesgo, correctamente validadas. Dentro de ellas, se encuentra la escala de J.H. Downton,[1] que es una de las más utilizadas en la práctica clínica, caracterizada por incluir en su registro algunos de los factores de riesgo que tienen mayor incidencia en los pacientes.

La escala valorativa para el riesgo puede no constituir un documento más dentro de la historia clínica, esta puede estar impresa en la estación de enfermería para guiar la valoración del riesgo. Los resultados que emanen de su aplicación son los que se plasman en las observaciones de enfermería.

Es pertinente resaltar que la escala por sí sola no contempla todos los aspectos que enfermería debe valorar, por lo que se recomienda completar su valoración con los factores extrínsecos e intrínsecos anteriormente abordados. Cada uno de los tópicos que la conforman posee una puntuación que oscila entre cero (ausencia del factor de riesgo) y uno (factor de riesgo presente). La sumatoria del total de puntuación alcanzada permitirá realizar la clasificación de riesgo en bajo, medio o alto.

Reevaluar modificación del estado del paciente. Si el paciente no presenta riesgo de caídas, se debe reevaluar la modificación de su estado clínico, terapéutico o del entorno, en cada turno, lo que permitirá el monitoreo del riesgo de manera permanente. Si el paciente presenta riesgo de caídas (medio o alto), se debe pasar al siguiente paso (diagnosticar).

Diagnosticar. Si el paciente presenta el riesgo, se debe reflejar en la observación el Diagnóstico de Enfermería (DE): Riesgo de caídas en el adulto.[7]

Definición: juicio clínico en relación a la vulnerabilidad de una persona a un aumento de la susceptibilidad a la caída, que puede causar daño físico y comprometer la salud.[7]

Entre los factores relacionados a este diagnóstico se encuentran:

- Alteración de la movilidad/marcha/equilibrio.
- Trastornos cognitivos.
- Efectos de la medicación.
- Deterioro de la visión.
- Intolerancia a la actividad.

Es pertinente destacar este diagnóstico de enfermería, aparece con el código de registro [00303] que se encuentra dentro de la Taxonomía II de la NANDA, en el Dominio 11: Protección/Seguridad, Clase 2: Lesión física.[7]

Planificar/ejecutar medidas e intervenciones preventivas. Las intervenciones de enfermería para la prevención y control de las caídas en el paciente hospitalizado están enfocadas hacia los factores de riesgos identificados en la valoración. Las acciones que las conforman están encaminadas a la prevención de caídas, la promoción de la salud y el fomento de la calidad de vida del paciente.[1,2]

Las actividades o acciones de enfermería a desarrollar se agrupan en la intervención propuesta en la Clasificación de Intervenciones de Enfermería NIC [6490]: Prevención de caídas.[8,9]

Definición: establecer precauciones especiales en pacientes con alto riesgo de lesiones por caídas.[9]

El personal de enfermería debe seleccionar, de las actividades o acciones que se listan a continuación, las que se adecuen a la situación existente, tanto del propio paciente como del entorno, para conformar el plan de cuidados individualizado que se planificará y ejecutará.

Actividades (acciones de enfermería):

- Colocar señales que alerten al personal de que el paciente tiene riesgo de caídas. Identificación que se coloca en la unidad del paciente y en la historia clínica.
- Según la disponibilidad, se debe colocar manillas para la rápida identificación del paciente y del riesgo (según existencia a nivel institucional), lo que permitirá incorporar el código de colores en ella. De esa manera, todo el personal involucrado en el proceso asistencial (clínico y no clínico), en cualquier área de la institución que se encuentre el paciente, identifique de manera inmediata el riesgo de caídas que tiene el paciente y pueda aplicar medidas oportunas de prevención.*
- Si existiera la disponibilidad de manilla de identificación, utilizar códigos de colores según resultado de la escala (riesgo alto: rojo; riesgo medio: amarillo).
- Identificar déficit cognitivo o físico del paciente que puedan aumentar la posibilidad de caídas en un ambiente dado.
- Identificar conductas y factores que afectan al riesgo de caídas.
- Revisar los antecedentes de caídas con el paciente y la familia.
- Identificar las características del ambiente que puedan aumentar las posibilidades de caídas (suelos resbaladizos y escaleras sin barandas).
- Controlar la marcha, el equilibrio y el cansancio al deambular.
- Preguntar al paciente por su percepción de equilibrio, según proceda.
- Compartir con el paciente observaciones sobre la marcha y el movimiento.
- Sugerir al paciente cambios en la marcha.
- Ayudar al paciente a adaptarse a las modificaciones sugeridas de la marcha.
- Ayudar a la deambulación de las personas inestables.
- Proporcionar dispositivos de ayuda (bastón o andador para caminar) para conseguir una marcha estable.
- Animar al paciente a utilizar un bastón o un andador, según corresponda.
- Enseñar al paciente a utilizar un bastón o andador, según corresponda.
- Mantener los dispositivos de ayuda en buen estado para su uso.
- Bloquear las ruedas de las sillas, camas o camillas en la transferencia del paciente.
- Colocar los objetos al alcance del paciente sin que tenga que hacer esfuerzos.
- Instruir al paciente para que pida ayuda al moverse, si lo precisa.
- Enseñar al paciente cómo caer para minimizar el riesgo de lesiones.
- Observar la habilidad para pasar de la cama a la silla y viceversa.

- Utilizar la técnica adecuada para colocar y levantar al paciente de la silla de ruedas, cama, baño, etc.
- Disponer sillas de ruedas con respaldo, apoyapiés y apoyabrazos adecuados para un traslado más sencillo y seguro.
- Utilizar barandas laterales de longitud y altura adecuadas para evitar caídas de la cama, si es necesario.
- Colocar la cama mecánica en la posición más baja.
- Proporcionar al paciente dependiente medios de solicitud de ayuda cuando el familiar/cuidador primario esté ausente.
- Retirar los muebles bajos que supongan un riesgo de tropiezo (ejemplo: escabel).
- Evitar la presencia de objetos desordenados en la superficie del suelo.
- Disponer una iluminación adecuada para aumentar la visibilidad.
- Disponer luz nocturna en la habitación.
- Disponer barandas y pasamanos visibles.
- Disponer muebles firmes que no caigan o rueden si se utilizan como apoyo.
- Orientar al paciente sobre el orden físico de la habitación.
- Evitar reorganizaciones innecesarias del ambiente físico.
- Sugerir el uso de calzado seguro.
- Asegurar que el paciente lleve zapatos que se ajusten correctamente, firmemente atados y con suelas antideslizantes.
- Instruir al paciente para que lleve los espejuelos o lentes prescritos, según corresponda, al salir de la cama.
- Informar a los miembros de la familia sobre los factores de riesgo que contribuyen a las caídas y cómo disminuir dichos riesgos.
- Identificar los recursos del centro para ayudar a disminuir los factores de riesgo.
- Colaborar con otros miembros del equipo de cuidados sanitarios para minimizar los efectos secundarios de los medicamentos que contribuyen a la posibilidad de caídas (hipotensión ortostática y marcha inestable).
- Mantener los dispositivos de traslado en buen estado para su uso (sillones de ruedas, camillas).*
- Verificar que el personal de limpieza coloque la señal de "suelo mojado" durante el tiempo que dure la limpieza.*

*Actividad incorporada por los autores del protocolo.

Evaluar presencia de caídas. Al finalizar cada turno, el personal de enfermería reflejará en la evolución del paciente las notas de resumen, donde se realizará una evaluación de las respuestas en relación con los resultados esperados en el paciente, la presencia o ausencia de caídas durante el turno, cambios en la evolución o complicaciones, lo que permitirá poner en evidencia la efectividad de las intervenciones de enfermería planificadas y ejecutadas. De no experimentar el paciente caídas, se continúa realizando las actividades

a partir de diagnosticar, como aparece en el algoritmo (diagrama de flujo). Si el paciente experimentó caída, aplicar el protocolo asistencial correspondiente al tipo de lesión y el algoritmo establecido en el Sistema de Registro y Notificación de Caídas en Pacientes Hospitalizados.[10]

Referencias bibliográficas

1. Miyares Olavarría A. Caídas en pacientes hospitalizados: Un evento adverso evitable [Tesis en Enfermeria]. España: Universidad de Cantabria, Departamento de Enfermería; 2014. Disponible en: https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/5228/MiyaresOlavarriaA.pdf?sequence=1
2. León Román CA, Cairo C. Metodología para la protocolización de enfermería en la prevención de caídas en pacientes hospitalizados. Rev Cubana Enferm. 2018;34(3). Disponible en: http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/2570
3. Alianza mundial por la seguridad del paciente. Metas para la seguridad del paciente. Ginebra: Organización Mundial Salud. 2019.
4. Joint Commission International. Estándares de acreditación de la Joint Commission International para hospitales. 6. ed. Illinois: Oakbrook Terrace; 2017. p. 31-2.
5. Manual de acreditación hospitalaria. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2016. p. 19.
6. Colectivo de autores. Capítulo 5. Gestión de la calidad y seguridad del paciente. En: Manual de administración y gestion de enfermería. T I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. p. 198-215. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/manual_administ_gestion_enfermeria/cap05.pdf
7. NANDA. Nursing diagnoses. Definitions and classification. 2021-2023. 12th ed. New York: Thieme Publishers; 2021. p. 476-7
8. Acha Y. Estrategia de prevención, detección y actuación ante el riesgo de caídas en el sistema público de Andalucía. España: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2009.
9. Bulechek GM, Butcher HK, McCloskey J. Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC). 7 ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 684.
10. León Román CA, Cairo Soler C. Metodología para la protocolización de enfermería en el registro y notificación de caídas en pacientes hospitalizados. Rev Cubana Enferm. 2019;35(2). Disponible en: http://www.revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/2571



Prevención de lesión por presión en pacientes hospitalizados

Carlos A. León Román, Caridad Cairo Soler, Rosa Martina Díaz Calderón

Las lesiones por presión (LPP), anteriormente denominadas úlceras por presión, constituyen un gran problema de salud. Deterioran la calidad de vida de los pacientes, con una repercusión negativa en sus familias y cuidadores, incrementan el consumo de recursos y los costos en salud.[1,2] Como problema de salud son de rápida aparición y cursan con un proceso de larga curación debido al gran compromiso que se puede generar en las estructuras musculares y tendinosas de un área corporal, responsables en muchas ocasiones de otras complicaciones y la muerte del paciente que la padece.[2]

Estudio realizado con información enviada por 21 departamentos de salud de Colombia, para indagar acerca del panorama nacional de las lesiones por presión, mostró que constituyen una problemática constante en el sistema de salud, con mayor presencia en los servicios de medicina interna con 41 % (46 casos). En las conclusiones, sus autores proponen que se realice un trabajo conjunto con el equipo interdisciplinario a nivel institucional para diseñar y aplicar estrategias de prevención de lesiones por presión que favorecerán la calidad de la atención a los pacientes.[3]

Si bien la ausencia de lesiones por presión es considerado un indicador positivo del cuidado de enfermería, por ser estos profesionales los que asumen de manera más integral a los pacientes, el abordaje de su prevención y manejo debe ser multidisciplinario. Es un problema de todos los implicados en el proceso asistencial, por lo que se debe fomentar en la cultura de la seguridad en los servicios de salud.

Las lesiones por presión no aparecen dentro de las seis metas ni las nueve soluciones para la seguridad del paciente propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo, es un "indicador clásico" de la calidad

asistencial de enfermería.[1] Su prevención y control ha sido incorporado en el estándar: Atención médica de pacientes de alto riesgo y prestación de servicios de alto riesgo,(4) y retomado entre los estándares de calidad y seguridad del paciente que conforman en el Manual de Acreditación Hospitalaria del sistema de salud cubano.[5]

Para alcanzar este estándar de calidad y seguridad del paciente, es necesario que las instituciones hospitalarias cuenten con un protocolo de actuación (PA) que oriente la asistencia de enfermería para evitar y minimizar las lesiones por presión en los pacientes y sus posibles riesgos o daños.[1] Para elaborar el protocolo de actuación de enfermería en la prevención de lesiones por presión en el paciente hospitalizado, los autores se apoyaron en revisiones bibliográficas, en la mejor evidencia científica disponible sobre el tema, en sus experiencias profesionales en relación a la gestión de este evento adverso en instituciones prestadoras de servicios de salud y en el consenso de expertos.[2]

La aplicación del protocolo de actuación fomentará la visión del riesgo en la práctica clínica y se convertirá en una herramienta que ayude a la toma de decisiones clínicas del profesional de enfermería en la prevención y control del evento adverso, que normalice el quehacer profesional, al reducir la variabilidad de la práctica clínica y al mismo tiempo, se convertirá en una fuente poderosa de información para el personal de nueva incorporación.

El presente protocolo de actuación tiene como objetivo general: establecer la actuación de los profesionales de enfermería en la prevención de lesiones por presión en pacientes hospitalizados y como objetivos específicos: determinar los pasos a seguir para la prevención de lesiones por presión; determinar los elementos valorativos y la escala para identificar el riesgo de lesiones por presión; generalizar las medidas e intervenciones para la prevención de lesiones por presión.

Lesión por presión: es una lesión de origen isquémico localizada en la piel y/o tejidos subyacentes, producida por la acción combinada de factores extrínsecos, entre los que se destacan las fuerzas de presión y la cizalla, siendo determinante la relación presión-tiempo.[6] La integridad de la piel se puede ver alterada fundamentalmente por los siguientes factores.

Presión: es una fuerza que actúa perpendicular a la piel como consecuencia de la gravedad, provocando un aplastamiento tisular entre dos planos, uno perteneciente al paciente y otro externo a él (sillón, cama, sondas, etc.). La presión capilar oscila entre 6 y 32 mm de Hg. Una presión superior a 17 mm de Hg ocluirá el flujo sanguíneo capilar en los tejidos blandos, provocando hipoxia y, si no se alivia, necrosis de los mismos. La formación de una lesión por presión depende tanto de la presión que se ejerce sobre una zona de la piel como del tiempo que se mantiene esa presión. Kösiak demostró que una presión de 70 mm Hg durante dos horas puede originar lesiones isquémicas. Por lo tanto, este factor es el más importante en la aparición de las lesiones.

Fricción: es una fuerza tangencial que actúa paralelamente a la piel, produciendo roces por movimientos o arrastres. En el paciente en cama o sentado, el roce con las sábanas o superficies rugosas produce fuerzas de fricción espacialmente durante las movilizaciones.

Cizallamiento (fuerza externa de pinzamiento vascular): combina los efectos de la presión y la fricción. Son fuerzas paralelas que se producen cuando dos superficies adyacentes

deslizan una sobre otra. Por ejemplo, cuando se eleva la cabecera de la cama y cuando los pacientes sentados en una silla se deslizan hacia abajo.

Humedad: un control ineficaz de la humedad puede provocar la aparición de problemas cutáneos como la maceración. La incontinencia mixta (fecal y urinaria), sudoración profusa, mal secado de la piel tras la higiene y el exudado de heridas producen deterioro de la piel y edema, disminuyendo su resistencia, haciéndola más predispuesta a la erosión y ulceración. La humedad aumenta también el riesgo de infección.

Las lesiones por presión pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, dependiendo de la zona de piel que esté sometida a mayor presión y de la postura habitual del paciente. Las localizaciones más frecuentes son las zonas de apoyo, que coinciden con prominencias o máximo relieve óseo.

A partir de ese momento, se muestra la metodología para la prevención de lesión por presión en el paciente hospitalizado en seis momentos o pasos, en un diagrama de flujo que se explica a continuación (figura 1.13).

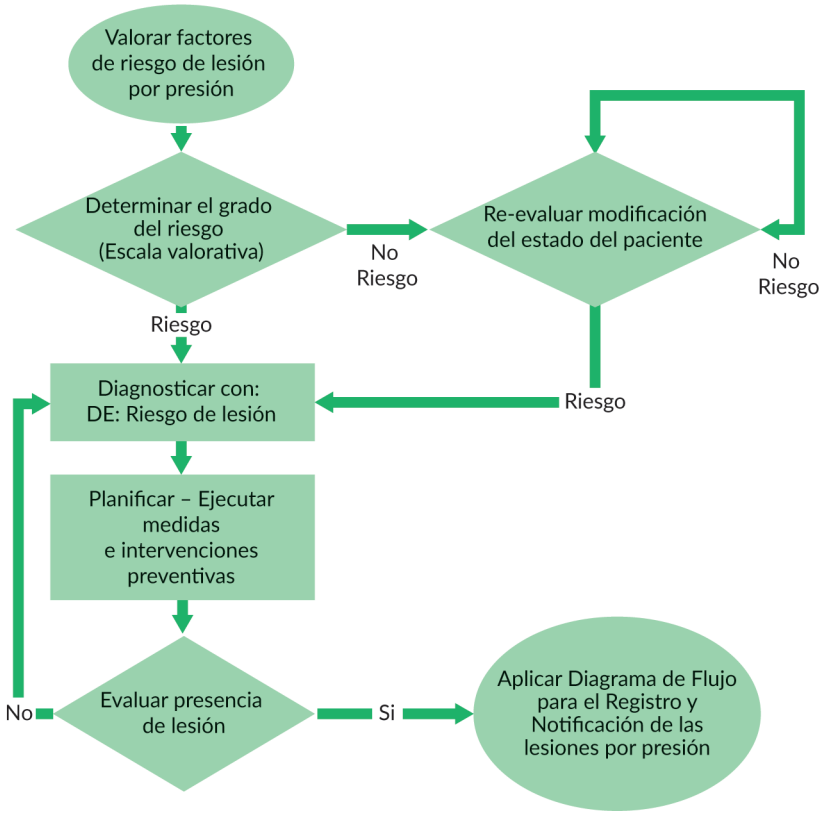


Fig. 1.13. Diagrama de flujo para la prevención de lesión por presión en el paciente hospitalizado.

Metodología para la prevención de lesión por presión

Valoración inicial. El profesional de enfermería debe tener siempre presente la visión de riesgo en su práctica asistencial. En este sentido, al realizar la valoración inicial al paciente hospitalizado, además de los aspectos generales y específicos relacionados con el problema de salud, debe incorporar elementos que le permitan identificar los riesgos que pueda presentar el paciente y dentro de ellos, el de lesión por presión.

Valorar los factores de riesgo de lesión por presión. La posibilidad de que una persona experimente una lesión por presión está directamente relacionada con su vulnerabilidad para desarrollarla, por lo que estos elementos valorativos, deben estar centrados en la presencia de factores predisponentes (factores de riesgo).

Factores de riesgo. Existen factores predisponentes que se pueden asociar en cinco grupos:[6]

- Fisiopatológicos. Consecuencia de diferentes problemas de salud.
  - Lesiones cutáneas: edema, sequedad de piel, falta de elasticidad.
  - Trastorno en el transporte de oxígeno: trastornos vasculares periféricos, éxtasis venoso, trastornos cardiopulmonares.
  - Deficiencias nutricionales (por defecto o por exceso): delgadez, desnutrición, obesidad, hipoproteinemia, deshidratación.
  - Trastornos inmunológicos: cáncer, sepsis.
  - Alteración del estado de conciencia: estupor, confusión, coma.
  - Deficiencias motoras: paresias, parálisis.
  - Deficiencias sensoriales: pérdida de la sensación dolorosa.
  - Alteración de la eliminación (urinaria/intestinal).
  - Edad: mayores de 70 años.
- Derivados del tratamiento. Consecuencia de determinadas terapias o procedimientos diagnósticos.
  - Inmovilidad impuesta como resultado de determinadas alternativas terapéuticas: tratamientos o fármacos que tienen acción inmunosupresora: radioterapia, corticoides, citostáticos, sedantes (benzodiacepinas) y otros.
  - Sondajes con fines diagnósticos y/o terapéuticos: vesical, nasogástrico y otros.
  - Uso de prótesis bucal con deficiencias técnicas o funcionales.
- Situacionales:
  - Inmovilidad: personas que no se mueven en la cama. El 90 % de los pacientes con menos de 20 movimientos espontáneos durante la noche desarrollan úlceras, pacientes que no pueden sentarse en silla de ruedas o levantarse de la cama por sí mismos.
  - Arrugas en ropa de cama, camisón, pijama y objetos que provoquen rozaduras.
- Del desarrollo. Ancianos: pañales, alteraciones tróficas de la piel.
- Derivados del entorno:
  - Falta de orientación sanitaria a pacientes y familiares.
  - Prácticas deficientes por parte del equipo de salud.
  - Insuficientes cuidados preventivos por el equipo de salud.

Además de los factores predisponentes o de riesgos anteriormente señalados, se deben valorar los siguientes cambios en el estado general de las personas, de su entorno o en el tratamiento:[6]

- Isquemia de cualquier origen.
- Intervención quirúrgica prolongada (más de 10 horas).
- Trastornos hemodinámicos.
- Pruebas diagnósticas o terapéuticas que supongan reposo en cama de más de 24 h.
- Cambio de cuidador habitual.

Observar con regularidad:

- La piel y zonas de prominencias óseas (sacro, caderas, tobillos, codos, etcétera).
- Las zonas expuestas a la humedad (por incontinencia, transpiración, secreciones y otras).
- La presencia de sequedad, excoriaciones, eritema, maceración, fragilidad, temperatura e induración.
- Tener en cuenta que los pacientes con piel oscura pueden presentar tonos rojos, azules o morados.

Determinar el grado del riesgo. Escala valorativa. Una de las principales herramientas que se puede utilizar en la práctica clínica para determinar el riesgo de lesión por presión en los pacientes, son las escalas valorativas que evalúan el grado del riesgo que el paciente tiene en un momento determinado. En la actualidad existen diferentes escalas valorativas para el riesgo, correctamente validadas. Dentro de ellas, se encuentra la escala de riesgo de lesiones por presión Norton, que fue diseñada por la enfermera Norton en 1962 para evaluar a pacientes geriátricos. Posteriormente, en 1997, la escala Norton fue modificada por el Instituto Nacional de la Salud en Madrid[7] y en ella se añadió una definición operativa para cada uno de los términos de cada parámetro, intentando aumentar la fiabilidad inter-observador.[7]

Sin embargo, la escala por sí sola no contempla todos los aspectos que enfermería debe valorar, por lo que se recomienda, antes de su utilización, completar su valoración con los factores predisponentes o de riesgo anteriormente abordados. Cada uno de los tópicos que la conforman (estado físico, mental, actividad, movilidad e incontinencia) posee una puntuación que oscila entre uno (altamente comprometido) y cuatro (sin compromiso). La sumatoria alcanzada del total de puntos permitirá realizar la clasificación de mínimo o no riesgo (mayor de 14 puntos), riesgo medio (13 o 14 puntos), riesgo alto (10 a 12 puntos), riesgo muy alto (5 a 9 puntos).

La escala valorativa para el riesgo puede no constituir un documento más dentro de la historia clínica, esta puede estar impresa en la estación de enfermería para guiar la valoración del riesgo, los resultados que emanen de su aplicación son los que se plasman en las observaciones de enfermería.

Reevaluar modificación del estado del paciente. Si el paciente no presenta riesgo de lesión por presión, se debe reevaluar la modificación de su estado clínico o derivados de la

intervención terapéutica (abordados anteriormente). La reevaluación se realizará en cada turno, en aquellos pacientes vulnerables, lo que permitirá el monitoreo permanente del riesgo. Si el paciente presenta riesgo de lesión por presión (medio, alto o muy alto), se debe pasar al siguiente paso (diagnosticar).

Diagnosticar. Si el paciente presenta el riesgo, se debe reflejar en la observación el siguiente Diagnóstico de Enfermería (DE): Riesgo de lesión por presión en el adulto.

Definición: Vulnerable a una lesión localizada de la piel y/o capas inferiores del tejido epitelial, generalmente sobre una prominencia ósea, como resultado de la presión o de la presión combinada con cizallamiento.[8] La valoración realizada al paciente, permitirán identificar la presencia de características definitorias que sustentan este diagnóstico.

Entre los factores relacionados se encuentran:

- Efectos de factores mecánicos (fuerza de presión, fricción, cizallamiento, sujeciones).
- Deterioro de la inmovilidad.
- Inmovilidad prolongada.

Es pertinente destacar este diagnóstico de enfermería, aparece con el código de registro [00304] que se encuentra dentro de la Taxonomía II de la NANDA, en el Dominio 11: Protección/ Seguridad, Clase 2: Lesión física.[8]

Planificar/ejecutar medidas e intervenciones preventivas. Las intervenciones de enfermería para la prevención de la lesión por presión en el paciente hospitalizado están enfocadas hacia los factores de riesgos identificados en la valoración. Las acciones que las conforman están encaminadas a la prevención de la lesión, la promoción de la salud y el fomento de la calidad de vida del paciente.

La intervención de elección para prevenir este evento adverso es la NIC [3540]: Prevención de úlceras por presión. Agrupada en el Campo: 2 Fisiológico: Complejo, Clase: L Control de la piel/heridas. Por lo tanto, en el presente protocolo de actuación, se realizará énfasis en las actividades de enfermería que esta intervención agrupa.[9]

Intervención: NIC [3540]: Prevención de úlceras por presión.

Definición: Prevención de la formación de úlceras por presión en un individuo con alto riesgo de desarrollarlas[9]

El personal de enfermería debe seleccionar de las acciones que se listan a continuación, las que se adecuen a la situación existente, tanto del propio paciente como del entorno, para conformar el plan de cuidados individualizado, que se planificará y ejecutará para la prevención de la lesión por presión en el paciente hospitalizado.

Actividades (acciones de enfermería):

- Utilizar una herramienta de valoración de riesgo establecida para valorar los factores de riesgo del individuo (escala de Norton).
- Documentar cualquier episodio anterior de formación de lesión por presión.
- Documentar el peso y los cambios de peso.
- Registrar el estado de la piel durante el ingreso y luego a diario.

- Vigilar estrechamente cualquier zona enrojecida.
- Eliminar la humedad excesiva en la piel causada por la transpiración, el drenaje de heridas y la incontinencia fecal o urinaria.
- Propiciar los cambios posturales frecuentemente, cada 1 o 2 horas o según corresponda.
- Realizar las vueltas en el lecho con cuidado (evitar el cizallamiento) para evitar lesiones en una piel frágil.
- Poner el programa de cambios posturales en el plan de cuidados para su cumplimiento.
- Inspeccionar la piel de las prominencias óseas y demás puntos de presión al cambiar de posición al menos una vez al día.
- Evitar dar masajes en los puntos de presión enrojecidos.
- Colocar al paciente en posición ayudándose con almohadas para elevar los puntos de presión encima del colchón.
- Mantener la ropa de cama limpia, seca y sin arrugas.
- Al tender la cama, realizar pliegues a la sábana cubre paciente, para evitar presión en los dedos de los pies.
- Utilizar camas y colchones especiales, según corresponda.
- Evitar mecanismos de tipo flotador para la zona sacra.
- Humedecer la piel seca que se encuentre intacta.
- Realizar limpieza y cuidados locales de la piel: limpiar, secar y lubricar con cremas hidratantes.
- Evitar el agua caliente y utilizar un jabón suave para el baño diario.
- Realizar secado meticuloso sin fricción, incidiendo especialmente en las zonas de pliegues.
- Vigilar las fuentes de presión y de fricción.
- Aplicar protectores para los codos y los talones, según corresponda.
- Proporcionar con frecuencia pequeños cambios de la carga corporal.
- Proporcionar un trapecio para ayudar al paciente a desplazar el peso con frecuencia.
- Controlar la movilidad y la actividad del paciente.
- Realizar una valoración nutricional al paciente.
- Asegurar una nutrición adecuada, especialmente rica en proteínas, vitaminas B y C, hierro y calorías por medio de suplementos, si es preciso.
- Ayudar al paciente a mantener un peso saludable.
- Solicitar a los miembros de la familia/cuidador primario su colaboración en la prevención de lesión por presión.*
- Enseñar a los miembros de la familia/cuidador primario a vigilar si hay signos de solución de continuidad de la piel, según corresponda.*
- Entrenar a los miembros de la familia/cuidador primario de pacientes con riesgo permanente de lesión por presión en las medidas e intervenciones preventivas que se deben implementar como parte del plan de cuidados en el contexto extrahospitalario.*

*Actividades de enfermería incorporadas por los autores del protocolo.

Los autores desean esclarecer que, para la prevención de este evento adverso, los profesionales de enfermería (como complemento) pueden consultar las siguientes intervenciones: NIC [3584]: Cuidados de la piel: tratamiento tópico; NIC [0740]: Cuidados del paciente encamado; NIC [3500]: Manejo de presiones.[10]

Evaluar presencia de lesiones por presión. Al finalizar cada turno, el personal de enfermería reflejará en la evolución del paciente con riesgo de lesión por presión, las notas de resumen, donde se realizará una evaluación de las respuestas en relación con los resultados esperados en el paciente, los cambios o no de las características de la piel durante el turno, lo que permitirá poner en evidencia la efectividad de las intervenciones de enfermería planificadas y ejecutadas. De no experimentar el paciente una lesión por presión, se continúa realizando las actividades a partir de la fase del diagnóstico de enfermería, como aparece en el diagrama de flujo. Si el paciente experimentó lesión por presión, aplicar el diagrama de flujo reflejado en el Sistema de Registro y Notificación de Lesión por Presión en Pacientes Hospitalizados.

Evaluación y control del protocolo asistencial. Para la evaluación y control del PA, se proponen los siguientes indicadores, organizados mediante la clasificación propuesta por A. Donabedian, para evaluar la calidad de la atención en salud. Estos responden a indicadores de estructura, proceso y resultado.[2] No obstante, se desea esclarecer que para la evaluación integral del presente protocolo de actuación de enfermería relacionado con las lesión por presión de pacientes hospitalizados, se deben incorporar otros indicadores que se derivan del Sistema de Registro y Notificación de Lesión por Presión en Pacientes Hospitalizados establecido en el hospital.

Referencias bibliográficas

1. Colectivo de autores. Capítulo 5. Gestión de la calidad y seguridad del paciente. En: Manual de administración y gestion de enfermería. T I. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. p. 198-215. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/manual_administ_gestion_enfermeria/cap05.pdf
2. León Román CA, Cairo Soler C. Metodología para la protocolización de enfermería en la prevención de úlceras por presión en pacientes hospitalizados. Rev Cubana Enferm. 2020; 36(1). Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubenf/cnf-2020/cnf201f.pdf
3. González-Consuegra RV, Cardona-Mazo DM, Murcia-Trujillo A, Matiz-Vera GD. Prevalencia de úlceras por presión en Colombia: informe preliminar. Rev Fac Med. 2014;62(3):1-32. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-00112014000300006&lng=en
4. Joint Commission International. Estándares de acreditación de la Joint Commission International para Hospitales. 6. ed. Illinois: Oakbrook Terrace; 2017. p. 102-3.
5. Manual de acreditación hospitalaria. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2016. p. 46-7.

6. Díaz RM, Martínez NM, Evans M, Braña JC, Álvarez D, González N, et al. Manual para la prevención y cuidados de lesiones por fricción, humedad y úlceras por presión. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2016. p. 1-3.
7. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria. Guía de cuidados enfermeros. Úlceras por presión. Madrid: Dirección General del Insalud. 1997.
8. NANDA. Nursing diagnoses. Definitions and classification. 2021-2023. 12th ed. New York: Thieme Publishers; 2021. p. 497-8.
9. Bulechek GM, Butcher HK, McCloskey J. Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC). 7. ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 691-2.
10. Bulechek GM, Butcher HK, McCloskey J. Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC). 7. ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 237.



Prevención de las úlceras por presión en el paciente crítico

Amels Santisteban García, Nora Lim Alonso, Leandro García Carrión

Las úlceras por presión son el resultado de la destrucción cutánea y por consiguiente necrosis del tejido subyacente, grasa y músculo. Es toda lesión isquémica de la piel y tejidos subyacentes con pérdida de sustancia cutánea, producida cuando se ejerce una presión prolongada o fricción entre dos planos duros y tiene, como consecuencia, una degeneración rápida de los tejidos.[1]

Son producidas por diversos factores como la humedad, desnutrición, obesidad, presencia de enfermedades subyacentes, temperatura corporal elevada, infección y circulación periférica deficiente. Son un indicador importante de la calidad de atención que se les brinda a los pacientes hospitalizados. Por esta razón, los cuidadores de pacientes tienen una importancia vital, ya que son los encargados de establecer un plan de cuidados para prevenir su aparición.

Uno de los principales problemas con el que se enfrenta el personal de enfermería al proporcionar cuidados es la aparición de úlceras por presión, que suelen agravar el pronóstico de los pacientes sometidos a ventilación mecánica, lo que conlleva a complicaciones, aumento de la mortalidad, prolongación de la estadía en la UCI y hospitalaria, con el consiguiente aumento de los costos. Se hace necesario la elaboración de un programa para la profilaxis de su aparición en la unidad de cuidados intensivos.

Criterios diagnósticos

Entre los criterios clínicos se encuentran:

- Antecedentes patológicos personales, conocer tiempo y motivo de la lesión del paciente.
- Calidad de vida (grado funcional basal). Funciones físicas, actividades de la vida diaria, grado de autonomía para la alimentación, aseado, vestido, movilidad y continencia de esfínter.

- Funciones cognitivas: orientación, capacidad de mantener conversación lógica, capacidad de conocer a las personas, trastornos del humor, alteraciones mentales, vida vegetativa.
- Medicación anterior.
- La úlcera por presión puede presentarse tanto como principal causa nosológica o como una complicación dentro del contexto de otra patología de base:
  - Perdida motora y sensitiva (lesiones medulares, politraumatizados, extensas férulas o tracciones)
  - Pacientes quirúrgicos, desnutridos: albúmina sérica inferior a 38 g/L, deshidratado, pérdida 5 % de su peso, falta de vitamina C y de zinc, o anemias que provocan hipoxia tisular.
  - Fármacos: sedantes, analgésicos, corticoides, citostáticos, secuelas por psicofármacos, radioterapia, espasticidad, contracturas articulares.
  - Enfermedades que producen secuelas metabólicas (diabetes, obesos).
  - Incontinencia urinaria o fecal.
  - Malos cuidados por falta de higiene (humedad en la piel por el propio sudor).
  - Pérdida de elasticidad de la piel (ancianos).
  - Deterioro del estado mental (neurológicos, coma, psiquiátricos).
  - Ángulo de la cabeza mayor de 30°.
  - Hipotensión arterial.[2]

Cuadro clínico Los síntomas asociados a las úlceras por presión son muy escasos, en primer lugar, se debe en general en que aparecen en zonas con sensibilidad muy afectada como se observa en las paraplejias, algunos síndromes neurológicos o coma prolongado. El segundo factor se relaciona además con los estados de postración o de inhibición de las reacciones de defensas normales en síndromes tales como ciertas neurosis depresivas, en politraumatizados y en casos de anemias con grave hipoproteinemia. Son de referir los siguientes síntomas:

- Dolor: siempre es raro y cuando surgen son de escasa intensidad.
- Exudado o supuración: está en relación directa con la extensión de la escara y proceso infeccioso asociado.
- Olor: desagradable que se percibe en relación con el tipo de infección, grado de exudado y su mayor o menor retención a nivel de la escara.
- Hemorragia eventual: a partir del tejido de granulación en relación con una acentuada espasticidad en las paraplejias.[2,3]
- El aspecto clínico de la lesión está en relación con la fase evolutiva en que se encuentre:
  - Fase de eritema o flictena.
  - Fase de necrosis o escara.
  - Fase de ulceración y de granulación.
  - Fase ulcero-cicatrizal.

Los sitios más comunes donde se presentan las úlceras de decúbito son sobre los huesos cercanos a la piel, como el sacro, trocánter, codo, talones, tobillos, hombros, espalda

y parte posterior de la cabeza. El diagnóstico no presenta problemas si se recuerda que un área de eritema que no blanquea con la presión, o ampollas sobre prominencias óseas, constituyen ya una úlcera por presión.[2,3]

La clasificación más aceptada según la gravedad, es la propuesta por la Agencia para Programas e Investigación de los Cuidados de Salud de Estados Unidos (*Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR), basada en la clasificación original de Byrne y Feld, que diferencia cuatro estadios:*[4,5]

- Estadio I. Eritema que no palidece tras presión. Piel intacta (en pacientes de piel oscura observar edema, induración, decoloración y calor local).
- Estadio II. Hay daño al tejido que se encuentra bajo la piel. Pérdida parcial del grosor de la piel que afecta a epidermis, dermis o ambas. La piel se ampolla o forma una úlcera abierta. El área alrededor de la ampolla puede estar roja o irritada.
- Estadio III. Pérdida total del grosor de la piel con lesión o necrosis del tejido subcutáneo, puede extenderse hasta la fascia subyacente, pero sin atravesarla. La úlcera aparece como un cráter profundo.
- Estadio IV. Pérdida total del grosor de la piel con necrosis del tejido o daño muscular, óseo o de estructuras de sostén (tendón, cápsula articular, etcétera).

El estadiaje correcto requiere la retirada previa de tejidos necróticos. La identificación del estadio I es crucial para establecer la necesidad de vigilancia y cuidados preventivos.

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias:

- Cultivo de lesión (realizarlo por biopsia que es una prueba más fiel) o por frotis.
- Radiografía, según el área afectada
- Doppler vascular.[6,7]

Recomendaciones terapéuticas

Las directrices generales sobre el tratamiento de las úlceras por presión se presentan ordenadas bajo los siguientes epígrafes:

1. Valoración.
2. Alivio de la presión en los tejidos.
3. Cuidados generales .
4. Cuidados de la úlcera.
5. Colonización e infección bacteriana en las úlceras por presión.
6. Reparación quirúrgica de las úlceras por presión.
7. Educación y mejora de la calidad de vida.
8. Cuidados paliativos y úlceras por presión.
9. Evaluación indicadores y parámetros.

Valoración inicial del paciente:

- Identificación del estado de la piel, sequedad, excoriaciones, eritema, maceración, fragilidad, temperatura e induración. Sensación de picor o dolor.
- Prominencias óseas (sacro, talones, tobillos, codos y occipucio). Para identificar precozmente lesiones y asociar intervenciones preventivas en todos los grupos de riesgo.
- Realice una historia y examen físico completos. Prestar especial atención a:
  - Factores de riesgo y enfermedades que puedan interferir en el proceso de curación (alteraciones vasculares y del colágeno, respiratorias, metabólicas, inmunológicas, procesos neoplásicos, psicosis, depresión, senectud, tabaco, alcohol, estado de higiene).
  - Tratamientos farmacológicos (corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores, fármacos citotóxicos).
  - El uso de una escala de valoración de riesgo de desarrollar ulceras por presión puede ser de gran utilidad. La escala de Norton (tabla 1.18) predice cuales son los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar úlceras por presión: inmovilización, mala nutrición, incontinencia fecal y urinaria, disminución del grado de conciencia.

Tabla 1.18. Escala de Norton modificada por INSALUD

Parámetros	Evaluación	Puntos
Estado físico general	Bueno	4
	Mediano	3
	Regular	2
	Muy malo	1
Estado mental	Alerta	4
	Apático	3
	Confuso	2
	Estuporoso	1
Actividad	Ambulante	4
	Disminuida	3
	Muy limitada	2
	Comatoso	1
Movilidad	Total	4
	Camina con ayuda	3
	Sentado	2
	Inmóvil, encamado	1
Incontinencia	Ninguna	4
	Ocasional	3
	Urinaria o fecal	2
	Urinaria y fecal	1
Valoración final		
Grado de riesgo		Puntuación
Muy alto		5 a 9
Alto		10 a 12
Medio		13 a 14
Mínimo/no riesgo		Más de 14

- La valoración se realizará al ingreso del paciente y con una revisión periódica cada 7 días después de la última, en caso de no observarse cambios relevantes como:
  - Cirugía mayor.
  - Aparición de isquemia por cualquier causa.
  - Periodos de hipotensión.
  - Pérdida de movilidad de cualquier origen.
  - Pérdida de sensibilidad de cualquier origen en los pacientes de alto riesgo o en los pacientes ingresados en Servicios de Cuidados Intensivos.
- Valoración nutricional. Utilice un instrumento sencillo de valoración nutricional para identificar estados de malnutrición (calorías, proteínas, nivel de albúmina sérica, minerales, vitaminas).
- Valoración psicosocial. Examine la capacidad, habilidad y motivación del paciente para participar en su programa terapéutico.
- Valoración de la lesión por caumatología. Es importante la valoración y el registro de la lesión al menos una vez por semana. Esta valoración debiera de incluir al menos, los siguientes parámetros:
  - Localización de la lesión y clasificación-estadiaje: I, II, III, IV.
  - Dimensiones: Longitud-anchura, área de superficie y volumen.
  - Existencia de tunelizaciones, excavaciones, trayectos fistulosos.
  - Tipos de tejido/s presente/s en el lecho de la lesión: tejido necrótico, tejido esfacelado y tejido de granulación.
  - Estado de la piel perilesional: íntegra, lacerada, macerada, ezcematización, celulitis, signos clínicos de infección local.
  - Secreción de la úlcera: escasa, profusa, purulenta, hemorrágica y serosa.
  - Dolor.
  - Antigüedad y curso/evolución de la lesión.

Alivio de la presión sobre los tejidos. Cada actuación estará dirigida a disminuir el grado de presión, rozamiento y cizallamiento. Esta disminución se puede obtener mediante la utilización de técnicas de posición y la elección de una adecuada superficie de apoyo.

Técnicas de posición:

- Con el paciente sentado:
  - La posición de los individuos sentados debe variarse al menos cada hora, facilitando el cambio de apoyo de su peso cada quince minutos, mediante cambio postural o realización de pulsiones.
  - Si no fuera posible variar la posición cada hora, deberá ser enviado nuevamente a la cama o cuando se ha formado una úlcera sobre las superficies de asiento.
- Con el paciente encamado:
  - No se deben apoyar sobre la úlcera por presión o disminuir el tiempo de exposición aumentando la frecuencia de los cambios. Se puede utilizar una amplia variedad de superficies de apoyo.

- En ambas posiciones:
  - Nunca utilizar dispositivos tipo flotador o anillo.
  - Siempre realizar un plan individualizado y escrito.
  - Implicar a la persona cuidadora en la realización de las actividades dirigidas al alivio de la presión.

Superficies de apoyo. Las superficies de apoyo pueden actuar a dos niveles, las superficies y los sistemas de alivio de la presión, se produce una reducción del nivel de la presión en los tejidos blandos por debajo de la presión de oclusión capilar además de eliminar la fricción y el cizallamiento y pueden ser:

- Superficies estáticas.
  - Colchonetas-cojines estático de aire.
  - Colchonetas-cojines de fibras especiales (siliconizadas).
  - Colchonetas de espumas especiales.
- Superficies dinámicas.
  - Colchones-colchonetas-cojines alternantes de aire.
  - Colchones-colchonetas alternantes de aire con flujo de aire.
  - Camas y colchones de posicionamiento lateral.
  - Camas fluidificadas y bariátricas.
  - Camas que permiten el decúbito.

Cuidados generales. Prevención de nuevas lesiones por presión.

- Realizar higiene diaria con agua y jabón neutro según procedimiento; así como baño local cuando:
  - Se observa un área corporal húmeda. La piel puede estar enrojecida y fisurada o presentar un exantema rojizo.
  - El paciente refiera molestias por humedad, ropa de vestir o cama húmedas o frías, escalofríos.
- Al realizar la higiene: eliminar pomadas y polvos.
- Observar la integridad de la piel diariamente mientras se realiza la higiene.
- Aclarar y secar bien la piel, entre los dedos y pliegues.
- Aplicar vaselina (para proteger contra el daño enzimático por la saliva, diarrea, drenaje de fístula) tras la higiene diaria o baño local en zonas potencialmente húmedas.
- No masajear áreas rojas/eritemas.
- Mantener la ropa de cama limpia, seca y sin arrugas.
- Proporcionar ropa limpia (si presenta molestias por humedad).
- Si el paciente presenta incontinencia:
  - Aplicar sonda urinaria externa o colocar bolsa de recogida en el periné.
  - Proteger con pañales absorbentes.
  - Cambiar inmediatamente el pañal húmedo.

- Prevenir y aliviar la presión y el rozamiento con los materiales con que cuenta el hospital: almohadas, colchones, etc. Use una superficie estática si el paciente puede asumir varias posiciones sin apoyar su peso sobre la úlcera, o una superficie dinámica de apoyo, colchones de aire alternante para enfermos de medio y alto riesgo.
- Colocar almohadas para reducir la presión.
- Vigilar sondas, vías centrales, drenajes y vendajes, evitando la presión constante.
- Cambiar de postura de forma individualizada y siguiendo una rotación programada cada 2 o 3 h durante el día, y cada 4 h durante la noche. Movilizar al sillón siempre que el estado del paciente lo permita, procurar un dispositivo de alivio. Nunca utilizar dispositivos tipo flotador o anillo.
- Vigilancia especial:
  - En las prominencias óseas (sacro, talones, caderas, tobillos, codos) y pieles secas, con excoriaciones, eritema, maceración, al lavarlas secarlas bien.
  - Aquellas zonas de la piel donde anteriormente han existido úlceras debido a que son pieles muy frágiles y el riesgo de reaparición es alto
  - Zonas expuestas a humedad (por incontinencia, transpiración, estomas, secreciones) maceran e irritan la piel.
  - No utilizar alcohol o lociones que lo lleven (alcohol de romero, taninos, colonias, etc.), porque resecan la piel.
  - No utilizar talcos, porque producirá al mezclarse con el sudor, una pasta que producirá maceración de la zona provocando ulceras.
  - Utilizar, si es posibles, productos con ácidos grasos hiperoxigenados en las zonas de riesgo de desarrollo de úlceras por presión, cuya piel esté intacta
  - Realizar suaves masajes o fricciones en piel intacta, no realizándolo si existen enrojecimiento o palidez. Tampoco se debe realizar en prominencias óseas.
  - Mantener la ropa de cama y del paciente limpia, seca y sin arrugas.
  - Para evitar lesiones por fricción se pueden utilizar los apósitos principalmente no adhesivos: hidrocolohides, hidrocelulares, de poliuretano.
  - No utilizar vendajes protectores y si se utilizan cambiarlos diariamente. Los vendajes no dejan traspirar la piel y no se puede vigilar adecuadamente.
- Aplicación de productos de protección cutánea si precisara:
  - Drenajes. Para evitar que la piel periulceral macere; se utilizarán las bolsas de colostomía, ileostomías, nefrostomías, etcétera.
  - El sudor. Provoca un exceso de humedad importante, principalmente en pacientes con temperatura elevada. Cambiar la ropa de cama tantas veces sea necesario, realizando la higiene y vigilancia de pliegues cutáneos.
- Soporte nutricional. La dieta del paciente con úlceras por presión deberá garantizar el aporte como mínimo de (Schimdt, 2002):
  - Calorías (30 a 35 Kcal/Kg/día).
  - Proteínas (1,25 a 2 g/Kg/día).

- Minerales: zinc, hierro, cobre.
- Arginina.
- Vitaminas: Vit C, Vit A, Complejo B.
- Aporte hídrico (agua 1 mL/Kcal/día, 30 mL/día/Kg).

– Soporte emocional.

Cuidados de la úlcera. El cuidado local de una úlcera de estadio I se ha de basar en aliviar la presión en la zona afectada. Cambios de posición en el lecho:

– Colocación en decúbito supino. Se acolchará con almohadas de la forma siguiente:
  - Una debajo de la cabeza.
  - Una debajo de los gemelos.
  - Una manteniendo la posición de la planta del pie.
  - Dos debajo de los brazos (opcional).
  - No se debe producir presión sobre: talones, cóccix, sacro, escápulas y codos.
– Precauciones:
  - Mantener la cabeza, con la cara hacia arriba, en una posición neutral y recta, de forma que se encuentre en alineación con el resto del cuerpo; apoyar las rodillas en posición ligeramente flexionada (evitando la hiperextensión), codos estirados y manos en ligera flexión.
  - Las piernas deben quedar ligeramente separadas.
  - Si la cabecera de la cama debe elevarse, procurar que no exceda de 30º.
  - Evitar la rotación del trocánter.
  - Evitar la flexión plantar del pie.
– Decúbito lateral. Se acolchará con almohadas de la forma siguiente:
  - Una debajo de la cabeza.
  - Una apoyando la espalda.
  - Una separando las rodillas y otra el maléolo externo de la pierna inferior.
  - Una debajo del brazo superior.
  - No se debe producir presión sobre: orejas, escápulas, costillas, crestas ilíacas, trocánteres, gemelos, tibias y maleolos.
– Posición sentada. Se acolchará con almohadas de la forma siguiente:
  - Una detrás de la cabeza.
  - Una debajo de cada brazo.
  - Una debajo de los pies.
  - No se debe producir presión sobre: omóplatos, sacro y tuberosidades isquiáticas.
– La espalda quedará cómodamente apoyada contra una superficie firme.
– No se permitirá la situación inestable del tórax.
– En pacientes que pueden levantarse al sillón o realizar algún movimiento en la cama, se deberá ayudar y animar a realizar movimientos activos, colocar soportes y asideros que faciliten su movilización.
– Es importante que estén sentados correctamente.

- Los pies y manos deben conservar una posición funcional.
- Los cambios posturales (siempre que no esté contraindicado) los realizaremos:
  - Cada 2 o 3 h a los pacientes encamados, siguiendo una rotación programada e individualizada.
  - Cuando este sentado, las movilizaciones deben ser horarias. Si puede realizarlo autónomamente, enseñe al paciente a movilizarse cada quince minutos.
- Cuando se realicen los cambios posturales, debe tener en cuenta los siguientes puntos:
  - No apoyar al paciente directamente sobre sus lesiones ni prominencias óseas, también evitaremos el contacto directo entre prominencias óseas, utilizando almohadas o cualquier superficie blanda.
  - Tener presente las recomendaciones de salud laboral de cómo manejar pesos y cargas.
  - Vigilar el alineamiento corporal, el equilibrio del paciente y la distribución del peso
  - Procurar realizar las movilizaciones del paciente evitando el arrastre, evitando las fuerzas tangenciales, la fricción o cizallamiento.
  - En decúbito lateral, hay que evitar que sobrepase los 30º.
  - Hay que evitar elevar la cabecera de la cama, pero si hay que hacerlo, que sea lo mínimo posible (máximo 30º) y durante el mínimo tiempo.
  - No utilizar flotadores. Producen edema y congestión venosa, facilitando la aparición de úlcera por presión.

Uso de medidas locales en el alivio de la presión (ejemplo: apósitos que cumplan con los siguientes requisitos: efectivos en el manejo de la presión, que reduzcan la fricción, que permitan la visualización de la zona lesional al menos una vez al día, que no dañen la piel sana y que sean compatibles con la utilización de productos tópicos para el cuidado de la piel)

Protección local ante la presión: en los talones y región occipital se pueden utilizar apósitos hidrocelulares especiales para codos, talones, o guantes no estériles rellenos de agua.

Un plan básico de cuidados locales de la úlcera estadio II, III y IV debe contemplar:

- Desbridamiento del tejido necrótico: quirúrgico, químico, autolítico, mecánico, osmótico o larval.
- Limpieza de la herida.
- Prevención y abordaje de la infección bacteriana.
- Elección de un producto que mantenga continuamente el lecho de la úlcera húmedo y a temperatura corporal.

Desbridamiento: la presencia en el lecho de la herida de tejido necrótico bien sea como escara negra, amarilla, de carácter seco o húmedo, actúa como medio ideal para la proliferación bacteriana e impide el proceso de curación.

Limpieza de la lesión: utilice como norma suero salino fisiológico. Use una presión efectiva de lavado para facilitar el arrastre de los detritus, bacterias y restos de curas anteriores,

pero sin capacidad para producir traumatismos en el tejido sano. La presión de lavado más eficaz es la proporcionada por la gravedad o por ejemplo la que se realiza a través de una jeringa llena con 35 mL con una aguja o catéter de 19 mm que proyecta el suero fisiológico sobre la herida a una presión de 2 kg/cm$^{2.}$

Como norma, no limpie la herida con antisépticos locales (povidona iodada, agua oxigenada, ácido acético, solución de hiplocorito) o limpiadores cutáneos. Todos son productos químicos citotóxicos para el nuevo tejido y su uso continuado puede provocar problemas sistémicos por su absorción en el organismo.

Prevención y abordaje de la infección bacteriana. Tratamiento coadyuvante con:

- Terapia de cicatrización asistida por vacío.
- Sistemas de estimulación eléctrica y térmica.

Colonización e infección bacteriana en las úlceras por presión. Todas las úlceras por presión están contaminadas por bacterias. En la mayor parte de los casos una limpieza y desbridamiento eficaz imposibilita que la colonización bacteriana progrese a infección clínica. El diagnóstico de la infección asociada a úlcera por presión debe ser fundamentalmente clínico. Los síntomas clásicos de infección local de la úlcera cutánea son:

- Inflamación (eritema, edema, tumor, calor).
- Dolor.
- Olor.
- Exudado purulento.

La utilización de antibióticos debe realizarse conforme a las políticas antimicrobianas del servicio y la institución, guiadas por los cultivos microbiológicos y antibiogramas.

Reparación quirúrgica de las ulceras por presión. Terapia operatoria.[8,9] Se deberá considerar la reparación quirúrgica en aquellos pacientes con úlceras por presión en estadios III o IV que no responden al tratamiento convencional.

Del mismo modo, será necesario valorar elementos como la calidad de vida, riesgos de recidiva, preferencias del paciente y otros, junto a las posibilidades para ser candidato a tratamiento quirúrgico (inmovilidad posquirúrgica evitando la presión sobre la región afectada, nutrición adecuada, pacientes medicamente estables, etcétera).

Terapia paliativa. El que un paciente se encuentre en estado crítico, con puntaje de APACHE elevado, no justifica el que se haya de claudicar en el objetivo de evitar la aparición de las úlceras por presión. En el caso de que el paciente presente úlceras por presión se deberá actuar:

- Planteando objetivos terapéuticos realistas, de acuerdo con las posibilidades de curación, evitando en lo posible técnicas agresivas.
- Manteniendo limpia y protegida la herida, para evitar el desarrollo de la infección.
- Seleccionando apósitos que permitan distanciar la frecuencia de las curas para evitar la incomodidad causada por estos procedimientos.

- Mejorando el bienestar del paciente, evitándole dolor e intentando controlar, de existir, el mal olor de las lesiones (mediante apósitos de carbón activado, gel de metronidazol).
- En situación crítica extrema, será necesario valorar la necesidad de realizar cambios posturales en el paciente.

Seguimiento al alta. Se reevaluará por caumatología con seguimiento por el grupo de asistencia.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez JEC, Gamboa SG. Prevención de lesiones por presión conocimientos y actitudes del personal de enfermería. J Wound Care. 2020;29(LatAm sup 2):6-15. Disponible en: https://www.jwc-latam.com/content/investigacion/prevencion-de-lesiones-por-presion-conocimientos-y-actitudes-del-personal-de-enfermeria
2. Lorente-Granados MG, Quiñoz-Gallardo MD, Teixiné-Martín A, Arza-Alonso N, Díaz Suárez M, Arias-Arias AJ, et al. Implatación de la guia de buenas prácticas en prevención de lesiones por presión, desarrollo, resultados y sostenibilidad. Emferm Clin. 2020;30(3):198-211. DOI: https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2020.04.001
3. Quiñoz Gallargo MD, Barrientos Trigo S, Porcel-Gálvez AM. Alcance de la implantación de la guía "valoración del riesgo y prevención de úlceras por presión de la Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). Rev Esp Salud Pública. 2021; 95:e202109126. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8071324
4. Garcia S, Alós J, Guallar J, Viu M, Serra-Prat M. Prevalence, incidence and risk factors for foot pressure ulcers in hospitalized elderly patients. An observational and prospective study. J Healthc Qual Res. 2021;36(1):27-33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2019.12.005
5. Kottner J, Cuddigan J, Carville K, Balzer K, Berlowitz D, Law S, et al. Pressure ulcer/injury classification today: An international perspective. J Tissue Viability. 2020;29(3):197-203. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.04.003
6. Rivera J, Donohoe E, Deady M, Douglas M, Samaniego N. Implementing a pressure injury prevention bundle to decrease hospital- acquired pressure injuries in an adult critical care unit: An evidence-based, pilot initiative. Wound Manag Prev. 2020; 66(10):20-28. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33048828/
7. Avsar P, Moore Z, Patton D, O'Connor T, Budri AM, Nugent L. Repositioning for preventing pressure ulcers: a systematic review and meta-analysis. J Wound Care. 2020;29(9):496-508. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924821/
8. Tschannen D, Anderson C. The pressure injury predictive model: A framework for hospital-acquired pressure injuries. J Clin Nurs. 2020;29(7-8):1398-1421. DOI: https://doi.org/10.1111/jocn.15171
9. Alderden JG, Shibily F, Cowan L. Best practice in pressure injury prevention among critical care patients. Crit Care Nurs Clin North Am. 2020;32(4):489-500. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cnc.2020.08.001
10. Roufogalis AL, Hutchinson ML. Best practices in pressure injury treatment. Crit Care Nurs Clin North Am. 2020;32(4):501-520. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cnc.2020.08.002



Atención psicológica del paciente con dolor

María Elena Rodríguez Lafuente, Maritza González Blanco

La atención psicológica al paciente con dolor se define como todas las acciones de evaluación, diagnóstico, intervención y rehabilitación que realizan psicólogo y psicometrista. Persiguen como objetivos caracterizar al paciente en cuanto a los factores psicológicos protectores y de riesgo, involucrados en la etiología y evolución de su padecimiento; los factores personales que influyen en el mismo y sus manifestaciones psicológicas. También propician la disminución de síntomas y estados emocionales negativos, la vulnerabilidad psicosocial a la enfermedad y la preparación psicológica, para un mejor afrontamiento y control de la enfermedad en el paciente. Incluye la prevención para evitar la cronificación del dolor y minimizar los efectos negativos, el tratamiento para aliviar o disminuir las molestias físicas y psicológicas y la rehabilitación para la mejor incorporación a su vida cotidiana del paciente.

El protocolo de atención psicológica del paciente con dolor tiene como objetivos realizar evaluación psicológica al paciente con dolor agudo o crónico para disminuir o eliminar estados emocionales negativos que dificulten el control del dolor, fortalecer los recursos personológicos y estrategias de afrontamiento eficaces, además de propiciar el aprendizaje de técnicas para el control del dolor. Se atenderán pacientes con dolor remitidos por el equipo de salud de las diferentes especialidades del hospital, en particular de la Clínica del Dolor.

Procedimientos a realizar

La evaluación psicológica al paciente con dolor va dirigida a su caracterización, para seleccionar la estrategia de intervención adecuada en cada caso que propicie la mejor adaptación a la enfermedad aguda o crónica que cursa con dolor y contribuir a la calidad de vida del paciente y su familia.[1-5]

Aspectos a evaluar:

- Características y conductas de dolor.

- Manifestaciones psicológicas de la enfermedad, calidad de vida y bienestar subjetivo.
- Nivel de efectividad funcional e incapacidad psicosocial (incluidos los trastornos en la expresión conductual de las necesidades, esfera conativa: necesidades de alimentación, del sueño, sexuales, etcétera).
- Factores personales que influyen en el proceso de enfermedad (incluidos estilos de vida y factores de riesgo).
- Procesos afectivos, estados emocionales y vulnerabilidad al estrés.
- Factores cognitivos como las creencias de salud y enfermedad.
- Mecanismos de afrontamiento personales y familiares.
- Recursos personológicos.
- Dinámica familiar y de pareja.
- Sistema de apoyo social (real y percibido).
- Tratamientos y adherencia terapéutica.

Métodos y técnicas a emplear. No se emplearán todas, son seleccionadas en cada caso de forma personalizada e individual según las necesidades:

- Generales
  - Entrevista psicológica.
  - Observación.
  - Técnicas proyectivas. Dibujo de la figura humana. Test de completar frases de J. Rotter.
- Técnicas para evaluar estados emocionales:
  - Inventario de ansiedad rasgo-estado (IDARE).
  - Inventario de depresión rasgo-estado (IDERE).
  - Inventario de depresión de BECK.
- Técnicas para el estudio de características de la personalidad:
  - Inventario multifacético de la personalidad (MMPI).
  - Escala Dembo-Rubinstein.
  - Cuestionario Locus de control.
- Técnicas para el estudio del estrés y su afrontamiento:
  - Cuestionario modos de afrontamiento de Lazarus y Folkman.
  - Test de vulnerabilidad psicosocial o de vulnerabilidad al estrés.
- Instrumentos de evaluación del dolor:
  - Escalas de intensidad del dolor.
  - Cuestionario de dolor de McGill.
  - Autorregistro diario de dolor.
  - Cuestionario de actitudes hacia el dolor.
  - Cuestionario multidimensional del dolor GEMAT (sus objetivos son: identificar los factores psicológicos que intervienen de forma negativa en el dolor crónico de un paciente en un momento determinado, así como sus “áreas conservadas” y potencialidades de

afrontamiento; y obtener criterios para la decisión de cuáles pacientes necesitarán de una atención psicológica especializada.
- Cuestionarios de calidad de vida y bienestar psicológico. Imprescindible: entrevista y observación, estados emocionales y caracterización del dolor.

Recomendaciones terapéuticas

La intervención psicológica se encamina a la prevención (evitar la cronificación del dolor y minimizar los efectos negativos), el tratamiento propiamente (aliviar o disminuir las molestias físicas y psicológicas) y a la rehabilitación. Sus objetivos son:
- Disminución o eliminación de síntomas físicos molestos o incapacitantes.
- Fortalecer los recursos personológicos y de afrontamiento al estrés.
- Bloqueo del desarrollo de estados emocionales negativos.
- Adecuación de la eficacia de los afrontamientos.
- Bloqueo y reestructuración del desarrollo anómalo de la estructura motivacional.
- Optimización del apoyo social.
- Desarrollo de expectativas de control general y específico.
- Adecuación de la autoestima, autoimagen y autovaloración.
- Adecuación de la comunicación.
- Adecuación de las creencias de salud y enfermedad.

Acciones terapéuticas:
- Orientación psicológica individual y/o grupal.
- Psicoterapia individual (psicoterapia de apoyo, psicoterapia racional emotiva psicoterapia sugestiva, terapia de aceptación y compromiso, mindfulness, psicoterapia sexual y de pareja).
- Técnicas de relajación (con y sin *biofeeback*), de respiración y visualización.
- Hipnosis.
- Técnicas conductuales.
- Técnicas cognitivo-conductuales:
  - Desensibilización sistémica.
  - De autocontrol.
  - Reestructuración cognitiva.
  - Del control atencional o distracción cognitiva.
  - Solución de problemas.
  - Autoseguridad y autoestima.
  - Autoimagen positiva.
  - Inoculación de estrés.
  - Entrenamiento en habilidades sociales.
- Grupos psicoeducativos.
- Terapia familiar, de pareja y sexual.

- Musicoterapia.
- Terapia floral (las fórmulas se indican de forma personalizada a partir de las características de personalidad y estado emocional del sujeto)

La selección, dosificación, duración y número de sesiones terapéuticas se adecuará de forma personalizada según los objetivos terapéuticos propuestos y su cumplimiento.[6-10]

Seguimiento al alta hospitalaria. (si procede) en la consulta externa, la programación del seguimiento debe ser personalizada. Se tomará como criterio para el alta del seguimiento psicológico los resultados de la evaluación psicológica evolutiva y el autorreporte del paciente en cuanto a la disminución y/o control de los síntomas.

Se insertará nuevamente al paciente en el seguimiento por consulta ante la aparición de cualquier síntoma psicológico referido por el mismo, familia o equipo médico que interfiera en la evolución positiva del paciente ante su enfermedad.

Se debe brindar información al equipo de salud acerca de:

- Estado psicológico del paciente (y familia de ser necesario) e implicaciones para su evolución.
- Factores personales que influyen en el control del dolor.

Se sugiere aplicar el algoritmo que se muestra en la figura 1.14 para la atención de pacientes con dolor.

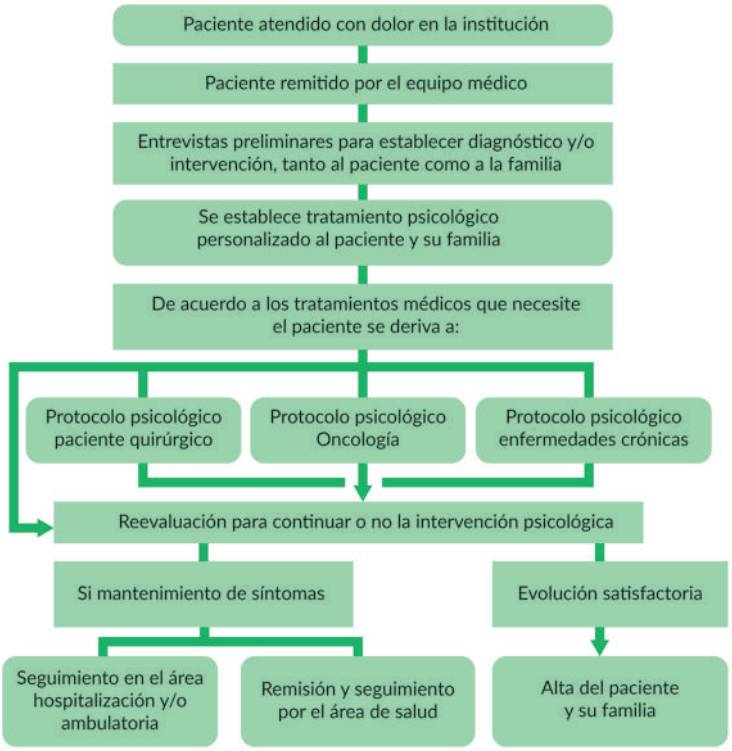


Fig. 1.14. Algoritmo para la atención al paciente con dolor.

Referencias bibliográficas

1. Ramos Rangel Y, Santana Morfa AR, Valladares González AM, López Angulo L, González Brito M. Relación entre estados emocionales y variables clínicas en pacientes con dolor crónico lumbar. Rev Cubana Med Gen Integr. 2017;33(2):180-190. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v33n2/mgi03217.pdf
2. Martín Carbonella MC, Pérez Díaz R, Cerquera Córdova AM, Uribe Rodríguez AF, Vera H. Estado del arte en la investigación de factores psicosociales en el dolor osteomuscular en adultos mayores. Rev Hosp Psiquiátr Habana. 2019;16(1):63-86 Disponible en: http://www.revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/126
3. Vernaza-Pinzón P, Posadas-Rodríguez L, Acosta-Vernaza C. Dolor y emoción, una reflexión para el profesional en ciencias de la salud. Duazary. 2019; 16(1):145-155. DOI: http://dx.doi.org/10.21676/2389783X.2639
4. Zaneti Díaz P, Martínez Triana R, Castillo González D. El dolor: algunos criterios desde la Psicología. Rev Cubana Hematol Inmunol. 2020; 36(2):e1042. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v36n2/1561-2996-hih-36-02-e1042.pdf
5. Molina Rivas V, García Escudero M. Afrontamiento psicológico del dolor crónico: depresión y ansiedad. NPunto. 2021;4(41):34-58. Disponible en: https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/6114ec47aef50art2.pdf
6. Johannsen M, O'Connor M, O'Toole MS, Jensen AB, Zachariae R. Mindfulness-based mediators: Results from a randomized controlled trial. Clin J Pain. 2018;34(1):59-67. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28481837/
7. Sarmiento Mora DM. Intervención psicológica del dolor crónico. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia; 2018. DOI: https://doi.org/10.16925/greylit.2389
8. Seguel J. Meditación, una nueva estrategia para el alivio del dolor. Rev Med Clin Condes. 2019; 30(6):480-486. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.09.003
9. Weston E, Raker C, Huang D, Parker A, Robison K, Mathews C. The association between mindfulness and postoperative pain: a prospective cohort study of gynecologic oncology patients undergoing minimally invasive hysterectomy. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(5):1119–1126.e2. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.021
10. Soria-Guerra F, Tárraga-Marcos ML, Madrona-Marcos F, Romero-de Ávila M, Tárraga-López PJ. Uso de técnicas alternativas o de relajación como terapia al dolor crónico. JONNPR. 2021;6(10):1308-1321. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/jonnpr/v6n10/2529-850X-jonnpr-6-10-1308.pdf



Diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria

Wilfredo Pérez Rodríguez, Ileana Machado Cedré

Los trastornos de la conducta alimentaria constituyen uno de los problemas de salud de los adolescentes y jóvenes más relevantes en la época actual en numerosos países del mundo. El número de personas que de una u otra manera están descontentas con su figura y se someten a regímenes, supervisados o no médicamente, es elevadísimo. La alimentación y el peso, tanto por exceso como por defecto están muy presentes en los problemas de salud y en las preocupaciones de los individuos de todas las edades en la sociedad actual.[1]

Los trastornos de la conducta alimentaria tienen una etiología biopsicosocio-cultural, es decir, que factores biológicos, psicológicos, sociales y culturales contribuyen al surgimiento, desarrollo y mantenimiento de la enfermedad.[2] Existen factores predisponentes para desarrollar estos trastornos, sobre los que actuarían factores precipitantes de la enfermedad y finalmente serían los factores de mantenimiento los que perpetuarían el cuadro clínico.[3]

Entre los predisponentes tenemos el sexo femenino, edad entre 14 y 19 años, antecedentes de trastornos afectivos y obesidad, entre otros. Sobre estos actúan acontecimientos precipitantes que modifican bruscamente la situación personal o social del individuo, como son la aparición de la pubertad, alteración de la estructura familiar, etcétera. Una vez instaurada la enfermedad, se ve mantenida por la presencia de malnutrición energético-proteica con consecuencias muy negativas para el estado psicológico y físico del individuo.[4]

Si a todo lo descrito se une un ambiente sociocultural favorable para el desarrollo de la enfermedad, motivado por la presencia de valores estéticos en los que la delgadez y el culto al cuerpo dominan la esfera de la relación social, se obtiene un panorama o diagnóstico muy aproximado de la situación actual.[5-8]

Los dos tipos principales de trastornos de la conducta alimentaria son la anorexia y la bulimia nerviosa. Los objetivos del protocolo son lograr reeducación y normalización de hábitos alimentarios, realizar rehabilitación psicológica, nutricional y menstrual.

Criterios de admisibilidad

Pacientes con trastornos de la conducta alimentaria que acuden a la consulta del Grupo Multidisciplinario de Anorexia y Bulimia de la institución, remitidos del área de salud o de otras fuentes autorizadas al efecto.

Trastornos de la conducta alimentaria en sus dos formas de manifestación:

- Anorexia Nerviosa.
- Bulimia Nerviosa.

Procederes a realizar:

- Entrevista donde se recojan datos de identidad personal**:** nombres y apellidos, dirección completa y número del carnet de identidad (que corresponde al número de la Historia Clínica del hospital)
- Historia clínica completa:
  - Motivo de consulta,
  - Historia de la enfermedad actual: cómo y cuándo se inició el trastorno. Posibles factores desencadenantes. Tratamientos previos (duración y motivos de la interrupción).
  - Sintomatología actual: pérdida de peso, demanda de dietas de adelgazamiento o laxantes sin causa justificada, cambios en los hábitos alimentarios, signos de ansiedad ante la comida, preocupación excesiva por el peso y la figura, presencia de atracones, de ejercicio excesivo o hiperactividad.
  - Historia menstrual.
  - Tiempo de evolución del trastorno.
  - Antecedentes patológicos personales.
  - Antecedentes patológicos familiares.
  - Presencia de complicaciones médicas.
  - Conciencia de enfermedad y grado de colaboración del paciente.
  - Apoyo familiar y social.
  - Repercusiones sociales de la enfermedad.

En ocasiones para recoger toda esta información será necesaria la colaboración de algún familiar.

- Exploración física:
  - Peso, talla, e índice de masa corporal.
  - Constantes vitales.
  - Grado de deshidratación, pliegue cutáneo, sequedad de mucosas y presencia de edemas.
  - Valoración del estado nutricional.
- Exámenes complementarios**:**

Para comorbilidades clínicas como la gastritis alcalina, anemia, esofagitis, dismenorrea y amenorrea:

- Ultrasonido de abdomen.
- Endoscopía.
- Hemograma.
- Perfil hepático: TGO/TGP/FAL/BT.
- Hormonas tiroideas: TSH/T3/T4.
- Prolactina.
- Cortisol.
- Gonadotropinas hipofisarias: FSH/LH.

– Para diagnóstico nutricional:
  - Encuesta Subjetiva Global de Detsky.
  - Peso y talla.
  - Circunferencia de brazo y pliegues cutáneos.
  - Leucograma con diferencial.
  - Proteínas plasmáticas: albúmina.
  - Para composición corporal.
  - Creatinina en suero y orina de 24 h.
  - Nitrógeno ureico en orina de 24 h.

– Algunas preguntas que orientan sobre el diagnóstico son:
  - ¿Qué comen, a qué horas, qué le gusta o no le gusta, que manías tiene con las comidas?
  - Respecto a su imagen corporal: ¿Cómo se ve?, ¿Qué no le gusta de su cuerpo?
  - También investigar sobre cambios de su carácter, ejercicio físico excesivo, si hace dieta y el tipo de dieta, si vomita o se da atracones, si toma fármacos no prescritos.

  – Síntomas y signos de alarma:
  - Pérdida de peso de origen desconocido en jóvenes, sobre todo chicas.
  - Fallo en el crecimiento normal para la edad y el peso del paciente,
  - Irregularidades de la menstruación y o amenorrea.
  - Complicaciones médicas por ejercicio físico excesivo.
  - Osteoporosis en jóvenes.
  - Hirsutismo o lanugo.
  - Anomalías dentarias.
  - Hipertrofia parotídea.
  - Callosidades en los nudillos de las manos.

– Signos y síntomas conductuales de alarma:
  - Desaparecer inmediatamente después de las comidas y encerrarse en el baño.
  - Creciente interés en temas gastronómicos, ropa y modas. Uso de pantalones de manera exclusiva y tendencia a ocultar ciertas partes del cuerpo.
  - Evitación de alguna comida o alimento de forma frecuente.
  - Retraimiento de amistades y compañeras(os).
  - Aumento de actividades ¨útiles¨ y horas de estudio, miembros de un subgrupo vulnerable de población (bailarinas, modelos, gimnastas, actrices, etcétera).

- Complicaciones que se atenderán:
  - Nutricionales (desnutrición).
  - Gastrointestinales (esofagitis).
  - Endocrinas (amenorrea).
  - Estomatológicas.
  - Cardiovasculares.
  - Psiquiátricas.

Diagnóstico

Se lleva a cabo por parte de todo el grupo multidisciplinario. Se realizarán los siguientes tipos de diagnósticos:

- Diagnóstico de certeza. Según criterios de CIE-10.[9]
- Diagnóstico diferencial. Con el objetivo de descartar cualquier otra causa de desnutrición (neoplasia, diabetes, hipertiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía) o psiquiátricas (depresión, ansiedad, psicosis, abuso de drogas) y realizar un diagnóstico correcto según los criterios del CIE-10.
- Diagnóstico de comorbilidad.
- Diagnóstico del estado nutricional.
- Diagnostico menstrual.

Diagnóstico de posible hospitalización: Se tomarán en cuenta los siguientes criterios de ingresos para ambas enfermedades:

- Anorexia nerviosa:
  - Desnutrición severa. (pérdida de más del 30 % del peso previo, pérdida acelerada de peso o IMC menor de 17).
  - Graves desequilibrios electrolíticos.
  - Constantes biológicas muy inestables. (tensión arterial, pulso, temperatura)
  - Complicaciones orgánicas graves (diabetes, alteraciones cardiacas, deshidratación, hipotensión, bradicardia).
  - Vómitos incoercibles.
  - Dificultades de diagnóstico diferencial.
  - Conducta suicida.
  - Comorbilidad psiquiátrica importante (depresión mayor, TOC, abuso de tóxicos.)
  - Falta de respuesta al tratamiento ambulatorio.
  - Situación familiar o social muy alterada.
- Bulimia nerviosa:
  - Alteraciones orgánicas graves.
  - Severos desequilibrios hidroelectrolíticos.
  - Ciclos incoercibles de atracones-vómitos.
  - Conducta suicida.

- Aislamiento social extremo secundario a la bulimia nerviosa.
- Grave descontrol de impulsos.
- Psicopatología reactiva grave.
- Adicciones.
- Falta de respuesta al tratamiento ambulatorio.
- Situación familiar o social muy alterada.

Diagnóstico psicopatológico: Lleva implícito una exploración psicopatológica donde se valoran los siguientes aspectos:

- Grado de conciencia de enfermedad.
- Alteraciones del pensamiento.
- Distorsión de la imagen corporal.
- Manifestación de ansiedad y angustia.
- Alteraciones del estado de ánimo.
- Observaciones complementarias.
- Conductas asociadas.

Diagnóstico psicológico:

- Evaluación psicológica.
  - Valorar las características psicológicas de la personalidad de cada paciente.
  - Confirmar el diagnóstico.
  - Realizar un pronóstico sobre la posible evolución de cada caso.
  - Revalorar periódicamente cada caso.
- Cuestionarios psicológicos: el más utilizado es el Test de Actitudes hacia la Alimentación EAT- 40.[6,7]
- Evaluación familiar.

Tratamiento

Se realizará por parte de las especialidades Psicología, Grupo de Apoyo Nutricional y Psiquiatría. Las otras especialidades seguirían en esta etapa, dependiendo del nivel de afectación que tenga el paciente dado por los resultados de la etapa anterior.

En el caso de las pacientes bulímicas se incorporan en esta etapa las especialidades de Gastroenterología y Estomatología.

Psicoterapia individual. Se utilizará la terapia cognitivo-conductual con los siguientes objetivos terapéuticos:

- Ayudar a las pacientes a reconocer y cambiar los esquemas tan rígidos que tienen para definir su auto valía.
- Establecer unos esquemas y metas de logro razonable, adecuados, pero no perfectos, y aprender a aceptar estar en “el promedio”.

- Cambiar cogniciones distorsionadas y creencias irracionales mediante reestructuración cognitiva.
- Conocer, aceptar, expresar y tolerar sus sentimientos y emociones.
- Cambiar las atribuciones sobre las sensaciones corporales que se interpretan de forma incorrecta.
- Cambiar la distorsión y la insatisfacción con su imagen corporal.

Psicoterapia grupal: Se utiliza como tratamiento complementario de la psicoterapia individual:

- Duración entre 6 y 12 semanas.
- Objetivos:
  - Proveer de un contexto social que facilite la salida del aislamiento de la paciente.
  - Ayudar al desarrollo de estrategias interpersonales.
  - Compartir experiencias.

Psicoterapia familiar. Se utilizarán los Grupos de Padres con los siguientes objetivos:

- Intercambiar experiencias entre los padres.
- Reducir los sentimientos de aislamiento y culpa.
- Permitir un mayor conocimiento de la enfermedad.

Se le brindará a la familia de la paciente las siguientes instrucciones:

- Si está preocupado por los problemas que su hijo/a muestra en su alimentación dígaselo abiertamente de forma descriptiva, sin indirectas ni rodeos, por ejemplo:
  - Me doy cuenta que cada vez comes menos, has perdido mucho peso y estoy preocupada por tu salud.
  - He observado que compro dulces, chocolate y desaparece de repente, pero los envoltorios están en la basura.
  - He notado que el baño huele a vómito.
- Hacerle ver que puede tratarse de un problema serio, evitar minimizar la situación cuando hay elementos que indican el trastorno.
  - Ofrecer la ayuda de un profesional.
  - Mejorar hábitos alimenticios y potenciar una alimentación correcta.
  - Realizar tres comidas al día (desayuno, comida y cena) y sentarse a comer en la mesa acompañados.
  - Instaurar un tiempo de reposo después de comer.
  - En las horas de las comidas no focalizar la atención sobre la alimentación, hablar de otras cosas. Interesarse por la vida de esa persona en áreas que no sean la alimentación o la imagen corporal.

- No culpar.
- Fomentar la autoestima en los hijos, reconocimiento de conductas adecuadas.
- Favorecer la comunicación, estimular la expresión de sus ideas, no ridiculizarlos.
- Evitar la sobreprotección y reforzar su responsabilidad.
- No utilizar tácticas alarmistas, no son apropiadas y no funcionan (ej. cáncer)
- No desanimarse si hay días difíciles, no esperar una rápida curación y confiar en que la curación es posible.

Grupo de apoyo para educación nutricional.

Tratamiento psicofármaco lógico de los casos de pacientes bulímicas**.**

- Antidepresivos tricíclicos para reducir atracones y vómitos.
- Inhibidores de la receptación de serotonina.
- Neurolépticos por su efecto sedante y ansiolítico.

Seguimiento. Se realizará por las mismas especialidades de la etapa anterior, de forma ambulatoria. Si se considera por parte del equipo el ingreso de la paciente deben plantearse objetivos concretos y pautas de actuación individualizadas incluido un plan de alimentación.

Se debe realizar:

- Control de estado orgánico nutricional del paciente valorando las posibles complicaciones.
- Establecer un programa de alimentación y reposo, control de la hiperactividad o conductas purgativas.
- Apoyar a la familia, facilitando la comunicación y la expresión de los sentimientos.
- Favorecer las relaciones interpersonales que mejoren la autoestima y la confianza.
- Fomentar las relaciones interpersonales que mejoren la autoestima y la confianza.
- Fomentar una percepción realista del propio cuerpo.
- Estimular el interés por otras actividades.

En el momento del alta se le comunicará al paciente su seguimiento de forma ambulatoria a través de la Consulta del Grupo Multidisciplinario de los Trastornos de la conducta alimentaria.

Información a pacientes y familiares:

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.
- Una valoración del pronóstico.
- Información sobre el plan de tratamiento (técnicas a utilizar, tiempo, profesionales implicados)
- Solicitar el compromiso de la familia en el tratamiento.
- Se confeccionará un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de los trastornos de la conducta alimentaria.

Referencias bibliográficas

1. Bustos GJ, Romero A, Campo A. Asociación entre percepción de estrés y riesgo de trastorno de comportamiento alimentario. Salud Uninorte. 2011;27:30-5.
2. Campo-Arias A, Villamil-Vargas M. Riesgo de trastorno del comportamiento alimentario (TCA) en estudiantes de medicina en Colombia. Rev Colomb Psiquiatr. 2012; 41(2):328-339. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/806/80624462015.pdf
3. Cruzat-Mandich CC, Díaz-Castrillón F, Lizana-Calderón P, Castro A. Comparación por sexo en imagen corporal, síntomas psicopatológicos y conductas alimentarias en jóvenes entre 14 y 25 años. Rev Med Chile. 2016;144:743-750. Disponible en: https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v144n6/art08.pdf
4. Fajardo E, Méndez C, Jauregui A. Prevalencia del riesgo de trastornos de la conducta alimentaria en una población de estudiantes de secundaria, Bogotá-Colombia. Rev Fac Med. 2017;25(1):46-57. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/med/v25n1/v25n1a05.pdf
5. Gómez Candela C, Palma-Milla S, Miján-de-la-Torre A, Rodríguez-Ortega P, Matía-Martín P, Loria-Kohen V, et al. Consenso sobre la evaluación y el tratamiento nutricional de los trastornos de la conducta alimentaria: anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón y otros. Resumen ejecutivo. Nutr Hosp. 2018;35(2):489-494. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v35n2/1699-5198-nh-35-02-00489.pdf
6. Muñoz Calvo MT, Argente J. Trastornos del comportamiento alimentario. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2019;1:295-306. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_trastornos.pdf
7. Pérez Rodríguez A. Trastornos de la conducta alimentaria: estudio de variables cínicas y propuesta de una tipología [Tesis Doctoral Psicología]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Psicología;2016. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=149085
8. Ponce Torres Ch, Turpo Espinoza K, Salazar Pérez C, Viteri Condori L, Carhuancho Aguilar J, Taype Rondan A. Trastornos de la conducta alimentaria en estudiantes de medicina de una universidad de Perú. Rev Cubana Salud Pública. 2017;43(4):552- 563. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662017000400006&lng=es
9. Guia de bolsillo de la clasificación CIE-10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. México: Editorial Médica Panamericana; 2000.



Diagnóstico y tratamiento psicológico de pacientes con enfermedades crónicas

Wilfredo Pérez Rodríguez, Yaima Trujillo Medina, Barbara Yeny Bernardo Salazar

El presente protocolo será de aplicación por el psicólogo insertado en los diferentes servicios y áreas del hospital, que atienden a enfermos crónicos incluidos los de las llamadas crónicas no trasmisibles, con un importante volumen de casos estimados en aquellos enfermos en los que se sospeche que los factores emocionales están incidiendo en el curso, etiología o evolución de la enfermedad por la cual se encuentra hospitalizado. La inserción del psicólogo en los grupos multidisciplinarios de atención a enfermos crónicos complicados redunda en una mejor atención desde el punto de vista de la integralidad y calidad de la misma y además promueve y previene complicaciones debidas al mal manejo o por falta de orientación y presencia de síntomas de la esfera emocional.

Es por ello importante definir el contenido de las acciones y procederes del psicólogo que trabaja con estos pacientes y que cumple con los objetivos siguientes: brindar una atención integral al paciente portador de este problema médico y su familia, a partir de evaluar la participación de factores psicológicos en la producción del cuadro de salud como causa o como resultado de este, atender a la posible sintomatología de la esfera psíquica: procesos cognitivos y reacciones emocionales presentes en estos pacientes y orientar al paciente y su familia en cuanto a estilo de vida, afrontamiento, expectativas y conductas de riesgo, promoviendo una mejor adherencia terapéutica y ajuste a la enfermedad.[1-5]

Criterios de admisibilidad

Los pacientes y familiares de estos, que son remitidos por el equipo médico de asistencia de los protocolos de actuación en enfermedades crónicas.

El paciente hospitalizado se atenderá a solicitud del médico, el familiar, el propio paciente o derivado de la discusión de caso o el pase de visita colectivo.

El paciente será valorado por el psicólogo en una entrevista inicial exploratoria, para decidir la conducta psicológica a seguir, si necesita continuar atención por este especialista y estudios psicométricos, en cuyo caso se prescribirán por el psicólogo y será enviado con el técnico en psicometría. La atención se organizará en dos modalidades: individual o grupal.[6-10]

Procederes de actuación con el paciente en orden cronológico. Acciones diagnósticas:

1. Entrevista inicial exploratoria: se exploran aspectos esenciales, motivo de consulta, demandas específicas del paciente en relación a su enfermedad actual o a síntomas de la esfera psíquica derivados de esta.
   – Antecedentes patológicos personales.
   – Antecedentes patológicos familiares.
   – Hábitos Tóxicos.
   – Esfera cognitiva. Evaluar integridad de los procesos cognitivos.
   – Esfera Afectiva:
     • Identificar síntomas afectivos, en cuanto a presencia e intensidad.
     • Evaluar recursos para su afrontamiento.
   – Esfera Conativa:
     • Evaluar cooperación con la entrevista, vestuario, hábitos de higiene personal y trastornos del sueño y de los hábitos.
     • Evaluación de la personalidad premórbida: (rasgos de personalidad, nivel general de susceptibilidad, reacción emocional ante la ausencia de salud, el carácter y la escala de valores del enfermo, etcétera.
     • Revisión psicosocial de sus problemas actuales: (familiares, amorosas, laborales, económicas, matrimoniales de vivienda, sentimentales, etcétera) y grado en que se siente afectado el paciente. Evaluación del bienestar psicológico.
     • Conocimiento y percepción de la enfermedad: característica de la enfermedad, si es aguda, crónica; el tipo de tratamiento; percepción de la enfermedad, si es adecuada, de sobreestimación, de subestimación; y pronóstico de la enfermedad.

Al final de la entrevista, emitir la primera impresión diagnóstica, así como los planes diagnósticos y terapéuticos, con sus principales objetivos. Señalar los instrumentos de evaluación psicológica necesarios, decidir si necesita continuidad de atención psicológica, en ese caso citar a entrevista diagnóstica.

2. Entrevista diagnóstica. Explorar las diferentes áreas: (profundizar de forma particular según lo requiera cada caso).
   – Escolar: adaptación general a las diferentes etapas estudiantiles, rendimiento escolar, relaciones con compañeros y profesores, intereses cognoscitivos, dedicación al estudio, desarrollo vocacional, trayectoria por distintos niveles.

- Familiar: núcleo familiar temprano, convivencia actual, personas que la comparten y relaciones entre ellos, figuras de apoyo, atmósfera afectiva del hogar.
- Laboral: trabajo actual, estabilidad y satisfacción laboral, perspectivas futuras, relaciones con sus compañeros y autoridades.
- Social: relaciones sociales, actividad político-social, creencias religiosas, intereses culturales y recreativos, empleo del tiempo libre, etcétera.
- Relaciones sexuales y de pareja: experiencias agradables y desagradables, relaciones sexuales, causas de cambios, concepción del matrimonio, características de la relación actual de pareja, estabilidad amorosa.

3. Evaluación de las alteraciones psicopatológicas:
   - Alteraciones en las funciones de integración o de síntesis: orientación, memoria, atención, etcétera.
   - Trastornos de los procesos cognitivos: sensoriales, preceptuales, alteraciones del pensamiento.
   - Trastornos de los procesos afectivos y síntomas específicos: ansiedad, depresión, angustia, tristeza, irritabilidad, labilidad afectiva, ambivalencia afectiva, euforia, etcétera.
   - Trastornos en la expresión conductual de las necesidades, esfera conativa: necesidades de alimentación, del sueño, sexuales, etcétera.
   - Otras alteraciones conductuales de interés para el diagnóstico.
4. Aplicación de técnicas psicológicas diagnósticas individualizadas a partir de la entrevista:
   - Inventario multifacético de la personalidad (MMPI).
   - Técnicas proyectivas:
     - Dibujo de una persona de K. Machover.
     - Test de completar frases de J. Rotter.
   - Test de matrices progresivas (Raven).
   - Test de inteligencia no verbal (Weil).
   - Inventario de ansiedad rasgo-estado (IDARE).
   - Inventario rasgo- estado de depresión (IDERE).
   - Test gestáltico visomotor (Bender).
   - Inventario de BECK.
   - Test de vulnerabilidad psicosocial.
   - Estilos de afrontamiento.
   - Prueba de calidad de vida.
   - Escala Dembo Rubinstein.
   - Aprendizaje de 10 palabras.

5. Evaluación de la descompensación actual de la personalidad: nivel general de susceptibilidad, reacción emocional ante la ausencia de salud, el carácter y la escala de valores del enfermo, nivel de funcionamiento psíquico, etcétera.

6. Evaluar conocimiento y percepción de la enfermedad, así como sus potencialidades para el afrontamiento.
7. Plasmar en la historia clínica el diagnóstico psicológico e integrar resultados psicométricos.
8. Hacer diagnóstico de comorbilidad con otras patologías psiquiátricas. Acciones terapéuticas:
   - Seleccionar los procederes terapéuticos a emplear en cada caso de forma personalizada e individual según sus necesidades. Las posibles técnicas a utilizar son:
     - Orientación psicológica individual, grupal y/o familiar.
     - Psicoterapia individual, grupal y/o familiar: psicoterapia de apoyo, psicoterapia racional o persuasiva, psicoterapia sugestiva.
     - Técnicas cognitivo conductuales como son: técnica desensibilización sistemática imaginada, técnica de autocontrol, técnica de solución de problemas, etcétera.
     - Técnicas de relajación, hipnosis, músicoterapia, visualización, etcétera.
     - Ejercicios respiratorios.
     - Demostraciones.

En dependencia del diagnóstico y tratamiento decidido por el equipo médico, se aplicarán intervenciones psicológicas más específicas.

- Preparación psicológica para los procederes diagnósticos invasivos (consultar guía de buena práctica de procederes invasivos).
- Orientación psicológica a familiares de pacientes crónicos.

Modalidad grupal. Diseñar intervenciones breves de orientación y educación utilizando técnicas grupales como: Ronda de los miedos, técnicas de *roll playing y técnicas participativas.*

- Atención a la familia.
  - Orientar manejo del paciente, enfatizar en la responsabilidad de estos con su autocontrol.
  - Enseñar a manejar estados emocionales y otras manipulaciones afectivas y demandas del paciente crónico.
  - Satisfacer las necesidades del familiar e información sobre su caso.
  - Orientar el seguimiento.

Seguimiento al alta hospitalaria. Se realizará de forma personalizada, siguiendo los criterios y objetivos terapéuticos en cuanto a su cumplimiento y necesidad de reevaluación. Se determinan en consecuencia el número y duración de las frecuencias, así como el alta.

Se propone el siguiente algoritmo para el proceso asistencial a pacientes con enfermedad crónica (fig. 1.15).

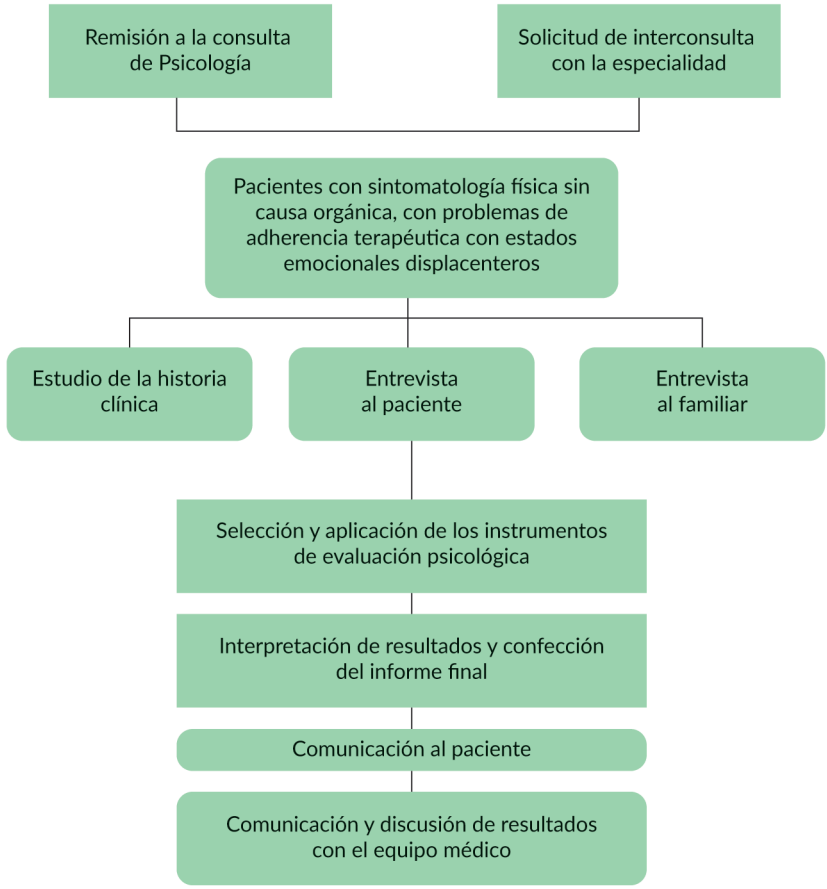


Fig. 1.15. Algoritmo del proceso asistencial para la atención a pacientes con enfermedad crónica.

Referencias bibliográficas

1. Almeida C. Estilos de enfrentamiento y niveles de regulación de la personalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. La Habana: Facultad de Psicología, Universidad de la Habana; 1991.
2. Barra E. Influencia del estado emocional en la salud física. Ter Psicol. 2003;21(1):55-60.
3. Bayés R, Borrás FX. Psiconeuroinmunología y salud. En: Simon MA, editor. Manual de psicología de la salud. Fundamentos, metodología, aplicaciones. Madrid: Biblioteca Nueva; 1999. p. 77-114.
4. Bravo M, Serrano García I, Bernal G. Estrés: desarrollo histórico del concepto y aspectos somáticos del proceso. Rev Interam Psicol. 1988; 22(1):21-39.

5. Domínguez B, Montes JM. Psicoinmunología: procesos psicológicos, inmunosupresión y efectos en la salud. México: Centro Nacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor, Departamento de Alergia e Inmunología del Hospital General de México; 1998.
6. Ledón Llanez L, Agramonte Machado A, Mendoza Trujillo M, Fabré Redondo B, Hernández Yero A, Chirinos Cáceres JL. Procesos de afrontamiento en personas con enfermedades endocrinas. Rev Cubana Endocrinol. 2007;18(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532007000200001&lng=es
7. Morales F. Introducción a la psicología de la salud. Hermosillo, España: Editorial Unision; 1997.
8. Pineda N, Bermúdez V, Cano C, Ambard M, Mengual E, Medina M, et al. Aspectos psicológicos y personales en el manejo de la diabetes mellitus. AVFT. 2004; 23(1):13-17. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642004000100003
9. Roca M, Pérez M. Apoyo Social: su significación para la salud humana. La Habana: Editorial Félix Varela; 1999.
10. Soto M, Failde I. La calidad de vida relacionada con la salud como medida de resultados en pacientes con cardiopatía isquémica. Rev Soc Esp Dolor. 2004;11(8):53-62. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000800004&lng=es

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 2

Enfermedades de la piel

Acné y sus secuelas

Martha Eduviges Amador Díaz

El acné también conocido como acné común (acné vulgaris) es una enfermedad inflamatoria multifactorial extremadamente común que afecta la unidad pilosebácea. Se manifiesta clínicamente por la aparición de comedones, pápulas, pústulas, nódulos, seudoquistes y abcesos que pueden dejar secuelas cicatriciales; todas ellas conformando el cuadro clínico característico, que tendrá resolución espontánea en plazos variables. Afecta áreas de la piel en las que abundan folículos pilosebáceos como la cara y, en algunas oportunidades, el tórax.[1,2]

Una afección que por su repercusión estética es de interés del dermatólogo es el acné vulgar activo y las cicatrices que puedan quedar como secuela de este proceso inflamatorio. Las lesiones pueden padecerse desde muy joven y es preocupación tanto de los propios pacientes como del médico por la alteración que producen en la fisonomía del individuo, que lo limita en su desenvolvimiento social. Estos casos requieren de tratamientos específicos para su mejoría estética o para la resolución del cuadro.

La Dermatología, con una visión integradora, se enriquece y perfecciona con la Cosmiatría. Es una prioridad satisfacer las necesidades de la atención dermato-cosmetológica, protocolizando las acciones a desarrollar para lograr que los pacientes afectados mejoren su apariencia personal y, así, desarrollar la excelencia en los servicios asistenciales de Dermatología del Hospital Hermanos Ameijeiras.

Criterios de admisibilidad

Serán admitidos en este protocolo de atención los pacientes con lesiones cutáneas diagnosticadas o sospechosas de acné inflamatorio y no inflamatorio, así como los pacientes con lesiones cicatriciales de acné.

Criterios diagnósticos y terapéuticos

La selección de la conducta depende de la clasificación realizada durante la evaluación clínica.

Acné no inflamatorio

Sospecha clínica. Comedones abiertos y comedones cerrados, localizados en la cara.

Diagnóstico. Se hará desde el punto de vista clínico.

Tratamiento:

- Extracción de comedones (6 sesiones con una frecuencia quincenal), en la consulta.
- Crioterapia de acné una vez cada 15 días, en la consulta.
- Limpieza diaria de la cara con agua y jabón de peloides Naurij.
- Peróxido de benzoilo (2,5 %, 4 %, 5 % y 10 %): aplicar por la noche 1 o 2 h antes de acostarse, por 3 meses. Si la respuesta es positiva, continuar 6 meses más. Comenzar con concentraciones más bajas e ir aumentando para elevar la tolerancia; después, disminuir nuevamente la concentración. Su uso requiere la utilización de protector solar en la mañana.
- Ácido azelaico 20 %: aplicar diariamente en la noche y/o en la mañana, dependiendo de la tolerancia de la piel. Puede causar irritación los primeros días. Se indica por 6 meses.
- Peeling químico: ácido salicílico 30 % en loción, aplicar en el rostro una vez al mes por 6 meses.
- Retinoides:[3-6]
  - Tretinoína (0,025 %, 0,05 %, 0,1 %) en crema o gel. Comenzar usando concentraciones bajas (0,025 %) y, si fuera necesario, ir aumentando según la tolerancia al 0,05 % y al 0,1 %. Se aplica diariamente en la noche por un período de 8 meses.
  - Isotretinoina en gel 0,05 %. Comenzar en noches alternas y después diariamente por 6 meses.
  - Adapaleno (0,1 %) gel o solución. Uso diario en la noche, 6 meses.
  - Tazarotene (0,05 % y 0,1 %) Comenzar por la concentración más baja y después aumentar la misma, ya que es irritante. Uso diario en la noche por 6 meses.[3-6]

Con el uso de los retinoides tópicos hay que evitar el sol ya que esto sensibiliza la piel al adelgazar la capa. Si esto no fuera posible, se debe usar la concentración mínima y de día usar una pantalla solar en forma de gel o loción.

Acné inflamatorio

Sospecha clínica. Pápulas, pústulas y nódulos, de localización facial.

Diagnóstico. Se hará desde el punto de vista clínico.

Se realizarán investigaciones de laboratorio para monitorizar los efectos adversos de la terapéutica:

- Hemoglobina.
- Perfil hepático.
- Estudio de lípidos (colesterol y triglicéridos).
- Test Brewer y/o dosificación cuantitativa glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En las formas pustulosas se realizará exudado bacteriológico con cultivo y antibiograma y, si existe la posibilidad, se guardará la cepa para autovacuna.

Tratamiento tópico:

- Loción de eritromicina (2 y 4 %) o clindamicina (1 %): aplicar diario, 2 veces al día por 6 meses.
- Jabón Naurij: lavar la cara y dejar la espuma durante 15 minutos y enjuagar para aplicar la loción de eritromicina o clindamicina. Su utilización es diaria, 2 veces al día.
- Peróxido de benzoilo (5 % y 10 %): comenzar por la concentración más baja. Aplicar por la noche en la cara antes de acostarse y retirar al día siguiente por la mañana para aplicar protector solar.
- Ácido azelaico (20 %): aplicar diariamente en la noche y/o en la mañana, dependiendo de la tolerancia de la piel. Puede causar irritación los primeros días. Se indica por 6 meses.
- Esteroide intralesional (acetónido de triamcinolona): en lesiones quísticas, una vez cada 21 días en la consulta, según respuesta clínica.
- Criocirugía: se aplica en forma de *spray* o rocío (criocirugía abierta), en las pústulas o quistes por 5 a 10 segundos, dependiendo del tamaño de la lesión. Se hará en cada lesión partidaria de realizar, tantas veces como sea necesario, con una frecuencia mensual (ver guía práctica).
- *Peeling* químico: ácido salicílico (30 %) en loción, aplicar en el rostro una vez al mes por 6 meses (ver guía práctica).
- Retinoides:
  - Tretinoína (0,025 %, 0,05 %, 0,1 %) en crema o gel. Comenzar usando concentraciones bajas (0,025 %) y, si fuera necesario, ir aumentando según la tolerancia al 0,05 % y al 0,1 %. Se aplica diariamente en la noche por un período de 8 meses.
  - Isotretinoina en gel (0,05 %). Comenzar en noches alternas y después diariamente por 6 meses.
  - Adapaleno (0,1 %) gel o solución. Uso diario en la noche, 6 meses.
  - Tazarotene (0,05 % y 0.1 %). Comenzar por la concentración más baja y después aumentar la misma, ya que es irritante.[3-6] Uso diario en la noche por 6 meses.

Con el uso de los retinoides tópicos hay que evitar el sol ya que esto sensibiliza la piel al adelgazar la capa. Si esto no fuera posible, se debe usar la concentración mínima; de día usar pantalla solar en forma de gel o loción.

Tratamiento sistémico:

- Dieta: algunos pacientes se agravan por la ingestión de determinados alimentos (chocolate, frituras, pastas), aunque esto no ocurre en todos. Se orienta una dieta saludable rica en frutas y vegetales.
- Antibióticos.[7-9]
- Tetraciclina (250 mg): 2 tabletas cada 12 horas por 1 mes y después 1 tableta cada 12 horas por 2 meses más. Se recomienda ingerir sin alimentos ni leche para aumentar la absorción. Se puede indicar hasta 6 meses de tratamiento según respuesta clínica.
- Eritromicina (250 mg): 2 tabletas cada 12 horas por 1 mes y después 1 tableta cada 12 horas por 2 meses más. Se recomienda ingerir con alimentos y leche para aumentar la absorción y no afectar la mucosa gástrica. Se puede indicar hasta 6 meses de tratamiento según respuesta clínica.
- Minoxiclina (100 mg): se indican 100 a 200 mg diarios por 6 a 8 semanas como mínimo; se puede indicar hasta 6 meses de tratamiento según respuesta clínica.
- Dapsone (100 mg): 1 tableta diaria de lunes a viernes por 2 meses, combinado con ácido fólico (1 mg) 1 tableta diaria por 2 meses. Se puede indicar hasta 6 meses de tratamiento según respuesta clínica.
- Azitromicina (500 mg): pulsos de 500 mg en dosis única tomada durante 3 días, se realizarán 3 pulsos con intervalos de 7 días entre uno y otro. Este esquema se realizará por 3 meses. [3-6]

Tratamiento quirúrgico. Drenaje de abscesos: deben ser drenados después de anestesia intradérmica. Se realiza una pequeña incisión con punta de bisturí 15 y se evacua el contenido con una cureta pequeña; se aplica ácido tricloroacético (30 %) por 3 o 4 veces y se aplica vendaje oclusivo.

Terapia hormonal. Para utilizar en mujeres con acné inflamatorio, con alteraciones hormonales, que clínicamente se asocia con hipoerandrogenismo (hirsutismo, alopecia, seborrea, hipo o amenorrea, etcétera):

- Diane 35 (2 mg de acetato de ciproterona más 0,035 mg etinilestradiol): se indica del 1ro al día 21 del ciclo menstrual.
- Androcur (50 mg de acetato de ciproterona): debe ser administrado combinado con el diane 35 del 1ro al 10mo días del ciclo menstrual.
- Espironolactona: 100 a 200 mg por día.

Otras opciones terapéuticas. Retinoides: isotretinoína: (cápsulas 10 y 30 mg); la dosis diaria debe oscilar entre 0,5 y 1,0 mg/kg/día. Regularmente se comienza por con 0,5 mg/kg/día durante 4 semanas. La mayoría de los pacientes continúan con la misma dosis, pero si la respuesta es lenta, aumentar a 1,0 mg/kg/día. Si es rápida, disminuir a 0,2 o 0,1 mg/kg/día. Puede existir exacerbación de las lesiones, para después mejorar progresivamente. La dosis total del curso del tratamiento o acumulativa debe ser de 120 a 150 mg/kg. Se debe realizar consentimiento informado a mujeres en edad fértil, por su efecto teratogénico.

Cicatrices de acné

Sospecha clínica. Lesiones cicatriciales en forma de depresiones en la cara, con antecedentes de haber padecido de acné vulgar.

Diagnóstico. Por sus características clínicas las cicatrices de acné pueden ser:

- Elevadas.
- Puentes: son cordones fibrosos sobre piel sana.
- Distróficas: son aquellas que tienen un formato irregular a simple vista y presencia de fondo blanco y atrófico de áreas fibróticas con retención de material sebáceo.
- Deprimidas.
- Distensibles.
- Onduladas u ovales: son las que desparece completamente a la tracción de la piel.
- Retráctiles o retracciones: cuando después de la distensión de la piel permanecen adheridas apenas en su porción central.
- No distensibles.
- Superficiales: son rasas, casi al nivel de la piel adyacente.
- Medias o crateriformes: son anchas con base normal o hipocrómicas.
- Profundas fibrótica (*ice-picks*): son estrechas, rígidas y profundas; atraviesan toda la dermis y afecta el tejido celular subcutáneo (TCS).

Tratamiento. El tratamiento de las cicatrices del acné es quirúrgico; la corrección de las cicatrices se realiza en varias sesiones de tratamiento durante meses, hasta que se realice en todas o la mayoría de las cicatrices. Se efectúa en el salón de operaciones.

Según tipo de lesiones pueden ser:

- Elevadas.
- Puentes: se realizará escisión tangencial o *shaving*, tantas veces como sea necesario.
- Distróficas: escisión de la piel total seguida de sutura, se realizará en cada lesión hasta que se realice en todas.
- Deprimidas.
- Distensibles.
- Onduladas u ovales: se realizará la técnica de subsición en cada lesión, hasta que se realice en todas.
- Retráctiles o retracciones: se realizará la técnica de subsición en cada lesión, hasta que se realice en todas.
- No distensibles.
- Superficiales: se realizará la técnica de elevación en cada lesión, hasta que se realice en todas.
- Medias o crateriformes: se realizará la técnica de elevación en cada lesión, hasta que se realice en todas.
- Cicatrices atróficas: concentrado rico en plaquetas más peeling de ácido salicílico al 30%. Se realizará tratamiento combinado, un proceder mensual por 6 meses.[7-9]

Información a pacientes y familiares. A todo paciente o familiar se le informará sobre el tratamiento a realizar y los cuidados que debe tener antes y después del tratamiento. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento con *peeling* químico, se hará el consentimiento informado por escrito, que se adjuntará a la historia clínica del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;168(3):474-85. DOI: https://doi.org/10.1111/bjd.12149
2. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(8):CD002086. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD002086.pub2
3. Gollnick HP, Finlay AY, Shear N. Global alliance to improve outcomes in acne. Can we define acne as a chronic disease? If so, how and when?. Am J Clin Dermatol. 2008;9(5):279-84. DOI: https://doi.org/10.2165/00128071-200809050-00001
4. Alora Palli MB, Reyes-Habito CM, Lima XT, Kimball AB. A single-center, randomized double-blind, parallel-group study to examine the safety and efficacy of 3 mg drospirenone/0,02 mg ethinyl estradiol compared with placebo in the treatment of moderate truncal acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2013; 12(6):633-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23839178/
5. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol. 2009;60 (Suppl 5):S1-50. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.01.019
6. Wakabayashi M, Fujii N, Fujimoto N, Tanaka T. Usefulness of dapsone for the treatment of Asian severe acne. J Dermatol. 2013;40(6):502-4. DOI: https://doi.org/10.1111/1346-8138.12142
7. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet. 2012;379(9813):361-72. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8
8. Medrano I. Plasma rico en plaquetas para el tratamiento de melanosis facial. Perú: Facultad de Medicina Humana; Instituto Latinoamericano de la Piel; 2018. Disponible en: http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/usmp/3740/1/medrano_bi.pdf
9. Layton A, Dreno B, Finlay AY, Thiboutot D, Kang S, Lozada VT, et al. New patient oriented tools for assessing atrophic acne scarring. Dermatol Ther (Heidelb). 2016;6(2):219-33. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4906116/

Lesiones circunscritas cutáneo-mucosas y de anejos cutáneos de alto riesgo dermatoscópico

Rigoberto García Gómez, Merly Puig Pérez

Las lesiones circunscritas cutáneas, mucosas y de anejos cutáneos han sido causa de preocupación histórica de médicos y pacientes. Una gran cantidad de enfermedades dermatológicas y sistémicas pueden presentar lesiones circunscritas, pigmentadas o no, algunas simples con pronósticos favorables que no comprometen la vida del paciente, y otras más complejas, de difícil diagnóstico y que pueden resultar fatales para el individuo.

Las lesiones pigmentadas pueden deber su color al aumento del número de melanocitos o al aumento de la producción de pigmento y a otros cromóforos (hemoglobina y queratina). Así, las lesiones pigmentadas pueden ser melanocíticas o no melanocíticas, cuando la proliferación de estas células no es un fenómeno primario o no existe.[1, 2]

El hombre, como otros animales, posee un sistema pigmentario o melanógeno formado en esencia por el melanocito, célula dendrítica productora de melanina, pigmento protector contra las radiaciones solares. Embriológicamente se deriva de la cresta neural desde donde emigra para localizarse en la capa basal de la epidermis y en el bulbo folicular, en las meninges y en el epitelio pigmentario de la retina. Existe otra célula estructuralmente similar al melanocito originada también en la cresta neural a partir del nevoblasto melanogeniano o schawniano: el nevocito o nevomelanocito, que también forma parte del sistema melanógeno cutáneo. Este puede dar lugar a tumores, tanto benignos como malignos, constituidos por melanocitos o células névicas.[2]

El melanoma es una de las neoplasias más agresivas del organismo. Su incidencia ha aumentado en los últimos 30 años, fundamentalmente entre las personas de piel blanca. El reconocimiento temprano del melanoma es una tarea importante para los profesionales de la salud, pues mejora el pronóstico de los pacientes. En ocasiones, clínicamente se torna muy difícil el diagnóstico positivo de esta entidad, incluso para los especialistas más experimentados, lo que constituye un auténtico problema de salud por las consecuencias que puede traer el diagnóstico errado o tardío de una lesión pigmentada para el paciente.

Existen, además, numerosas lesiones pigmentadas de origen no melanocítico, tanto benignas como malignas, con pronósticos variables en dependencia de la naturaleza de la entidad, que van desde queratosis seborreicas pigmentadas, léntigos simples y dermatofibromas, todos estos de comportamiento benigno, hasta carcinomas basales que pueden presentar comportamiento localmente agresivo y destructivo, o carcinomas epidermoides con capacidad de producir metástasis y la muerte del paciente. Todas estas lesiones circunscritas pueden ser pigmentadas o no.[1, 3]

Es de vital importancia para el paciente el diagnóstico y manejo correcto de estas lesiones, por la diferencia que implican en los pronósticos. En Cuba existe experiencia en el uso de la dermatoscopia como proceder diagnóstico por imágenes *in vivo* y no invasivo, práctico y muy útil que, en manos de expertos, aumenta significativamente la sensibilidad diagnóstica de las lesiones pigmentadas melanocíticas y no melanocíticas del 10 al 27 %, en comparación con los resultados obtenidos solo con la exploración clínica a ojo desnudo o con lupas, fundamentalmente en el estudio del melanoma. Permite llegar a una sensibilidad diagnóstica del 92 %, frente al 70 % que tiene un dermatólogo clínico experimentado sin la dermatoscopia, y evita la realización de hasta el 40 % de las biopsias.

Este proceder ofrece la posibilidad del cálculo de la probabilidad de malignidad de las lesiones estudiadas, determinado por el valor de varios instrumentos que, junto a los criterios clínicos y al método de análisis por patrones, permite conformar un diagnóstico más certero de la lesión en cuestión y de su comportamiento biológico. La protocolización del uso de esta técnica en el diagnóstico de las lesiones pigmentadas y seguimiento de aquellas con alto riesgo dermatoscópico, contribuirá al aumento de la sensibilidad diagnóstica de las lesiones, a la disminución del número de biopsias innecesarias, a mejorar la calidad de la toma de muestra de las biopsias en lesiones extensas, a la definición de los márgenes quirúrgicos preoperatorios, al seguimiento postquirúrgico de las lesiones extirpadas y a elevar la calidad del seguimiento de las lesiones pigmentadas sin indicación de exéresis.[4, 5]

Criterios de admisibilidad

Pacientes con diagnóstico clínico de lesiones circunscritas cutáneo-mucosas y de anejos cutáneos de alto riesgo dermatoscópico.

Clasificación de las lesiones melanocíticas:

1. Melanocíticas benignas:
   - Tumores benignos derivados de la célula névica (nevomelanocíticos):
     - Nevo de unión o epidérmico.
     - Nevo compuesto.
     - Nevo intradérmico.
     - Nevo epitelioide o fusocelular (Nevo de Spitz).
     - Nevo de halo.
     - Nevo melanocítico congénito.
     - Pequeño.
     - Intermedio o mediano.
     - Gigante.
     - Nevo de Clark.
     - Nevo de células en balón.*
     - Nevo de huso o fusiforme pigmentado.*

       * Variantes histológicas
   - Tumores melanocíticos benignos epidérmicos:
     - Léntigo simple.
     - Léntigo senil.
     - Efélides.
     - Mancha melanótica de Albright.
     - Nevo de Spilus.
     - Melanosis de Becker.
     - Mancha café con leche.
   - Tumores melanocíticos benignos dérmicos:
     - Nevo azul.
     - Nevo de Ota, Hori o Ito.
     - Mancha mongólica.
2. Melanocíticas malignas:
   - Melanoma.
   - *In situ*.
   - Léntigo maligno (melanosis de Dubrehuil o peca melánica de Hutchinson).
   - Melanoma lentiginoso acral *in situ*.

- Melanoma de extensión superficial *in situ*.
- Invasivo.
- Melanoma léntigo maligno.
- Melanoma de extensión superficial invasivo.
- Melanoma lentiginoso acral invasivo.
- Melanoma nodular.

Clasificación de lesiones no melanocíticas:

- Queratosis seborreica.
- Queratosis actínica.
- Enfermedad de Bowen.
- Verrugas cutáneas virales.
- Queratoacantoma.
- Acantoma de células claras.
- *Molusco contagiosum*.
- Angiomas.
- Angiofibromas.
- Sarcoma de Kaposi.
- Carcinoma basocelular.
- Otras variantes de carcinomas epidermoides *in situ*.
- Carcinoma epidermoide invasivo.
- Hemorragias subcórneas.
- Dermatofibromas.
- Melanosis de las mucosas.
- Melanoniquias.
- Angioqueratomas.
- Nevos epidérmicos.

Criterios diagnósticos y terapéuticos

Las lesiones circunscritas benignas, melanocíticas o no, pueden sufrir transformaciones determinadas por traumas, cambios hormonales por el embarazo, la pubertad, la ingestión de hormonas externas, trastornos endocrinos. De esta manera, pueden presentarse clínica y dermatoscópicamente como de alto riesgo. Las variaciones de los

patrones normales clínicos y dermatoscópicos constituyen un factor de riesgo en estas entidades.[6-8]

Clínicamente determinado por:

- Asimetría de las lesiones.
- Bordes irregulares.
- Múltiples colores o irregularidad en los mismos.
- Diámetro mayor de 5 mm.
- Elevaciones irregulares, que haya modificado su elevación (se haya aplanado o elevado).
- Evolución con cambios identificables por el paciente en los últimos 3 meses.
- Lesiones que hayan aumentado o disminuido de tamaño.
- Síntomas subjetivos asociados (prurito, parestesias o dolor).
- Sangramiento, ulceración o eritema circundante.
- Lesiones satélites.

Dermatoscópicamente:

- Asimetría de bordes y estructuras.
- Bordes que no terminan progresivamente.
- Múltiples colores (más de 3). Presencia del color rojo/rosado dependiente de la lesión y la combinación rojo, negro y blanco en una misma imagen.
- Polimorfismo estructural (más de 3 estructuras dermatoscópicas).
- Red pigmentaria atípica.
- Glóbulos, puntos negros, hiperpigmentaciones o estructuras azul grisáceas irregulares.
- Estructura gris azulada y blanco brillante.
- Vasos sanguíneos atípicos.
- Prolongaciones periféricas irregulares.
- Áreas de regresión.

Estos patrones clínicos y dermatoscópicos van a determinar valores de los puntajes dermatoscópicos que determinan el alto riesgo.

En las tablas 2.1 y 2.2 se encuentran reflejadas las características clínicas, dermatoscópicas y la conducta a seguir en cada tipo de lesión.[1,6-10]

Tabla 2.1. Diagnóstico y conducta en las lesiones benignas

Naturaleza	Entidad	Características clínicas	Características dermatoscópicas	Conducta, seguimiento y pronóstico
Melanocítica	Nevo de unión o epidérmico	Lesión pigmentada plana, < 5 mm, asintomática	Red pigmentaria típica, desaparición progresiva en los bordes Simétrico Puntos negros regulares Vasos típicos	Si son las formas típicas descritas no requieren seguimiento Si los hallazgos clínicos y o dermatoscópicos se apartan de los hallazgos típicos, se realizará exéresis y biopsia Si se corroboran estos diagnósticos, no requiere seguimiento Se recomendará el autoexamen cutáneo y la protección solar Pronóstico favorable En el nevo de halo se deben explorar presencia de otras enfermedades asociadas
	Nevo compuesto	Lesión menos pigmentada que la anterior Algo elevada, < 5 mm, asintomática	Red pigmentaria típica, desaparición progresiva en los bordes Presencia de glóbulos regulares centrales Simétrico Vasos típicos	
	Nevo intradérmico	Lesión nodular sin pigmento o con escaso pigmento en la superficie Elevada, < 5 mm, asintomática	Pudiera presentar red pigmentaria y glóbulos típicos Vasos sanguíneos típicos Estructuras papilares exofíticas	
	Nevo de halo	Lesión pigmentada central que va disminuyendo de tamaño rodeada de halo acrómico o hipocrómico Se asocia a melanoma y vitíligo	Patrón retículo/glóbulo homogéneo Estructuras regulares Vasos típicos	

Tabla 2.1. Continuación

Naturaleza	Entidad	Características clínicas	Características dermatoscópicas	Conducta, seguimiento y pronóstico
Melanocítica	Nevo de Spitz	Lesión nodular pigmentada o color carne, habitualmente en edades tempranas de la vida en la cara y extremidades Eritema periférico	Caracterizado por un centro pigmentado, patrón en estallido de estrellas, prolongaciones periféricas, estructura gris azulada central y un halo eritematoso bastante característico de esta lesión	Por lo general la conducta sería como en los nevos anteriormente descritos, siempre que sea una lesión presente desde la infancia y con características típicas Si el paciente es mayor de 12 años y el patrón spitzoide es irregular, incompleto o ha sufrido cambios, se considera de ARD y debe realizarse excéresis y biopsia Si el paciente es mayor de 50 años y la lesión es de reciente aparición, se recomienda exéresis y biopsia El pronóstico y seguimiento dependerá del resultado histológico: si es nevo de Spitz, no lleva seguimiento y pronóstico favorable Si es melanoma spitzoide: ver melanoma
	Nevo nevomelanocítico congénito	Lesión pigmentada de variable tamaño: desde unos pocos mm hasta cubrir casi la totalidad de la superficie corporal Desde el nacimiento o en los primeros meses después	Polimorfismo dermatoscópico La forma habitual de presentación está constituida por islotes de piel normal u oligoestructural alternando con islotes de múltiples estructuras, red pigmentaria de trazos fuertes	Pequeño e intermedio: si existen elementos de alto riesgo Exéresis y biopsia Intermedio y gigante: zonas de transformación: biopsia incisional Se selecciona el sitio de la biopsia por criterios clínicos y dermatoscópicos Pronóstico favorable si el diagnóstico es de nevo nevomelanocítico congénito Si es melanoma: ver melanoma Seguimiento anual a los nevos nevomelanocíticos congénitos gigantes

Tabla 2.1. Continuación

Naturaleza	Entidad	Características clínicas	Características dermatoscópicas	Conducta, seguimiento y pronóstico
Melanocítica	Nevo de Clark	Nevo irregular, >5mm, forma de "huevo frito", múltiples colores	Puede visualizarse como un nevo melanocítico o presentar asimetría, red pigmentaria/ puntos/ glóbulos con trazos atípicos, múltiples colores y prolongaciones periféricas No es habitual el velo blanco lechoso	Exéresis y biopsia No requiere seguimiento Se indica protección solar y autoexamen de piel Pronóstico favorable
	Síndrome del Nevo Displásico	Más de 100 nevos comunes (menores o iguales a 2 mm de diámetro) Más de 2 nevos de Clark (mayores o iguales a 5 mm de diámetro) Nevos en sitios inusuales como mamas en mujeres, glúteos, cuero cabelludo, orejas, dorso del pie Antecedentes personales de melanoma o familiares de melanoma o síndrome del nevo displásico	Hallazgos de Nevo de Clark o los nevos melanocíticos de unión, compuestos o dérmicos, según correspondan	Seguimiento anual Nevos con transformación o sospechosos de melanoma: exéresis y biopsia Pronóstico reservado

Tabla 2.1. Continuación

Naturaleza	Entidad	Características clínicas	Características dermatoscópicas	Conducta, seguimiento y pronóstico
Melanocítica	Léntigo actínico	Lesión macular en áreas fotoexpuestas, bordes bien definidos, tamaño variable	Red pigmentaria típica, bordes regulares y bien definidos Puede haber puntos negros	Valorar exéresis y biopsia si existen características de ARD Criocirugía, si no hay contraindicación No requiere seguimiento Pronóstico favorable
	Nevo de Spilus	Lesión macular marrón claro con islotes de pigmentación más oscura en su seno	Áreas de pigmentación típica y clara (red pigmentaria fina) con áreas de trazos más oscuros y puntos negros	No requiere biopsia ni seguimiento Pronóstico favorable
	Melanosis de Becker	Generalmente en tronco, puede tener o no vellos en su superficie Tamaño variable, más frecuente en hombres	Red pigmentaria típica Puntos negros	No requiere biopsia ni seguimiento Pronóstico favorable
	Nevo Azul	Tamaño variable, aspecto azul grisáceo, frecuente en dorso de las manos Aspecto de "punta de lápiz enterrada"	Patrón homogéneo azul pizarra Área oligoestructural, solo la estructura gris azulada homogénea	Exéresis y biopsia, si es de reciente aparición o ha sufrido modificaciones en los últimos tres meses No requiere seguimiento Pronóstico favorable
No melanocítica	Queratosis seborreica pigmentada	Lesión verrucosa, aspecto seborreico, se pueden desprender porciones superficiales Lesión nodular pigmentada aspecto de "mancha de chapapote"	Polimorfismo estructural o patrón inespecífico Puede tener patrón reticular Presencia de orificios pseudocomedonianos y pseudoquistes de milium Red pigmentaria, vasos típicos	Criocirugía Seguimiento a los 21 días Pronóstico favorable

Tabla 2.1. Continuación

Naturaleza	Entidad	Características clínicas	Características dermatoscópicas	Conducta, seguimiento y pronóstico
No melanocítica	Hemorragias subcórneas	Mácula de corto tiempo de evolución, habitualmente precedida por trauma El color varía con el transcurso de las semanas hasta desaparecer	Color rosado a negro Patrón homogéneo o globular En las uñas prolongaciones periféricas por el crecimiento de la estructura No microsigno de Hutchinson	Raspado de la superficie con aguja para buscar residuos de sangre Biopsia, de ser necesario Pronóstico favorable
	Dermatofibromas	Lesión papular /nodular indurada, habitualmente se relaciona con picaduras de insectos en la zona	Placa homogénea nacarada blanca central rodeada de red pigmentada típica y regular Hay variaciones normales de esta estructura	No requiere biopsia ni seguimiento Pronóstico favorable
Melanocíticas	Melanosis mucosas	Lesiones regulares, de número variable y bordes bien definidos	Red pigmentaria típica Glóbulos regulares	Biopsia si elementos de ARD Seguimiento anual, si existen elementos de ARD Pronóstico favorable
	Melanoniquias	Lesiones ungueales longitudinales, únicas o múltiples	Bandas longitudinales regulares, simétricas No microsigno de Hutchinson	
No melanocíticas	Angioqueratomas	Lesiones papulares queratósicas de aspecto vascular, única o múltiples	Lesión pleomórfica, patrón multicomponente, sacciforme o inespecífico	Radiocirugía Biopsia si elementos de ARD Seguimiento anual si existen elementos de ARD Pronóstico favorable
	Nevos verrucosos	Lesiones nodulares o tumorales pigmentadas, de aspecto verrucosos, única o múltiples, congénitas o adquiridas	Red pigmentaria, glóbulos y puntos negros, todos típicos	Biopsia si elementos de ARD Seguimiento anual, si existen elementos de ARD Pronóstico favorable

Tabla 2.2. Diagnóstico y conducta en las lesiones malignas

Naturaleza	Entidad	Características clínicas	Características dermatoscópicas	Conducta, seguimiento y pronóstico
Melanocítica	Melanoma	Puede presentarse como una mácula hiperpigmentada irregular, bordes difusos, tamaño variable, habitualmente > 5 mm, varios colores, ulceración y nódulos Puede acompañarse de adenopatías regionales y síntomas de metástasis a órganos y vísceras	Red pigmentaria atípica, glóbulos y puntos negros irregulares, hiperpigmentaciones irregulares, velo blanco lechoso, prolongaciones periféricas irregulares Vasos sanguíneos atípicos	Exéresis sin margen de seguridad y biopsia Se indica estudio de estadiaje y se decide realizar biopsia selectiva del ganglio centinela (Índice de Breslow >1 sin adenopatías identificadas por ultrasonido) Se realizará segundo tiempo quirúrgico con márgenes según el índice de Breslow Seguimiento integral (Dermatología-Oncología) por Unidad Funcional de Tumores de piel (Melanoma)
	Nevo azul maligno	Nevo azul modificado, ulcerado, sintomático, con variación del color, tamaño y lesiones satélites	Glóbulos y puntos irregulares sobre un área homogénea azul grisáceo Irregularidad de los bordes y eritema	Exéresis con margen de seguridad y biopsia Remisión a Oncología
No Melanocítica	Carcinoma basal pigmentado	Tumor pigmentado de tiempo de evolución variable, habitualmente en la cara, aunque puede verse en cualquier zona pilosa Bordes perlados, telangiectasias en su superficie	Patrón inespecífico, homogéneo, globular o multicomponente Vasos sanguíneos arborescentes, estructuras por acúmulo de células basaloides, ulceración	Biopsia Derivación a consulta especial de tumores epiteliales

Tabla 2.2. Continuación

Naturaleza	Entidad	Características clínicas	Características dermatoscópicas	Conducta, seguimiento y pronóstico
No Melanocítica	Carcinoma epidermoide in situ	Queratosis actínica pigmentada: mácula con superficie queratósica en áreas fotoexpuestas	Red pigmentaria fina Orificios pseudocomedonianos y pseudoquistes de milium Patrones faciales específicos	Biopsia de ser necesaria según particularidades clínicodermatoscópicas de la lesión Criocirugía Seguimiento semestral
	Carcinoma epidermoide invasivo	Verrucoso o no, tumor de tiempo de evolución variable, potencialidad de metástasis Puede afectar cualquier zona de la superficie corporal	Puede red pigmentaria, glóbulos, áreas ulceradas, estructuras papilares exofíticas, vasos sanguíneos atípicos (en gancho de pelo, en "glomérulo renal", en tirabuzón, en puntos	Biopsia Derivación a consulta especial de tumores epiteliales

Información a pacientes y familiares. A todo paciente o familiar se le informará sobre el proceder de la dermatoscopia y se obtendrá su consentimiento verbal. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento quirúrgico, se le informarán las características del tratamiento, la necesidad del mismo, así como los cuidados pre y posoperatorios a tener en cuenta. Se obtendrá el consentimiento informado verbal del paciente. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores o que pongan en riesgo la vida del paciente, se discutirá con él y los familiares el proceder, evaluando riesgo/beneficio y se obtendrá el consentimiento informado escrito, que se anexará a la historia clínica del paciente. En todos los casos, el consentimiento será informado, comprendido, competente desde el punto de vista legal y voluntario.

Referencias bibliográficas

1. Piccolo D, Lozzi GP, Peris K. Simuladores del melanoma. En: Cabo H. Dermatoscopia. Buenos Aires: Ediciones Journal S.A.; 2008.
2. Popecki P, Kozakiewicz M, Ziętek M, Jurczyszyn K. Fractal dimension analysis of melanocytic nevi and melanomas in normal and polarized light-A preliminary report. Life (Basel). 2022;12(7):1008. DOI: https://doi.org/10.3390/life12071008
3. Deda LC, Goldberg RH, Jamerson TA, Lee I, Tejasvi T. Dermoscopy practice guidelines for use in telemedicine. NPJ Digit Med. 2022;5(1):55. DOI: https://doi.org/10.1038/s41746-022-00587-9
4. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD011902. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD011902.pub2
5. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Matin RN, Wong KY, Aldridge RB, et al. Visual inspection and dermoscopy, alone or in combination, for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD011901. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD011901
6. Fee JA, Mcgrady FP, Hart ND. Dermoscopy use in primary care: a qualitative study with general practitioners. BMC Prim Care. 2022;23(1):47. DOI: https://doi.org/10.1186/s12875-022-01653-7
7. Uppal SK, Beer J, Hadeler E, Gitlow H, Nouri K. The clinical utility of teledermoscopy in the era of telemedicine. Dermatol Ther. 2021;34(2):e14766. DOI: https://doi.org/10.1111/dth.14766
8. Neila J, Soyer HP. Key points in dermoscopy for diagnosis of melanomas, including difficult to diagnose melanomas, on the trunk and extremities. J Dermatol. 2011;38(1):3-9. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.01131.x
9. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. J Clin Oncol. 2006;24(12):1877-82. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16622262/
10. Hossam D, Sadek A, Saied N. Dermoscopy: a literature review. Egyptian Dermatol Online J. 2015; 11(1).



Lupus eritematoso cutáneo

Alberto César Castillo Oliva, Teresita Pérez Alonso

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune crónica compleja de origen desconocido, caracterizada por la producción de numerosos anticuerpos contra diversos antígenos propios del individuo. La diversidad de los síntomas clínicos, serológicos e inmunológicos son el resultado de la activación de mecanismos inmunes, diferentes genes y vías de la inflamación que compromete los diferentes órganos y sistemas.[1]

El lupus eritematoso puede ser dividido en cutáneo (LEC), caracterizado por la presencia de lesiones cutáneas específicas, y sistémico (LES), donde predominan los síntomas constitucionales, viscerales y se presentan también lesiones cutáneas. Ambas entidades presentan un curso crónico con períodos de exacerbación y de remisión.[1,2]

En términos generales, el lupus eritematoso no es un trastorno común. Los grandes estudios poblacionales sobre la incidencia de lupus eritematoso cutáneo son raros, pero los que se han realizados en diferentes poblaciones muestran consistencia. Se ha observado que su incidencia es muy similar a la del lupus eritematoso sistémico.[2]

Factores ambientales, hormonales y genéticos han sido involucrados en la patogenia. Los genes relacionados corresponden a los genes de la apoptosis, presentación de antígeno y activación linfocitaria.[2-4] Puede presentarse a cualquier edad, es más común entre los 30 y 50 años, afecta principalmente a mujeres y su prevalencia varía entre 40 y 200 casos/100 000 habitantes.[3,4]

Desde la reumatología se sugiere que la relación de frecuencia de pacientes con lupus eritematoso, solo con expresión cutánea como única enfermedad, es de 1:7 con respecto a la enfermedad sistémica. Los autores estiman que el lupus eritematoso cutáneo puede ser de 2 a 3 veces más común que

el sistémico. La prevalencia de lupus eritematoso en América del Norte y Europa es de 40 por 100 0000 habitantes. Existe una incidencia mayor en afroamericanos e hispánicos. Más del 80 % de los casos ocurren en mujeres en edad fértil. Se ha encontrado un 10 a un 12 % de familiares de primer grado afectado por lupus eritematoso u otra enfermedad reumática.[4,5]

Se han descrito asociaciones entre lupus eritematoso cutáneo y riesgo aumentado de la existencia de diversos tipos de cáncer. Entre los de mayor riesgo destacan el cáncer de cavidad oral y orofaringe, los linfomas, el cáncer de pulmón y el cáncer de piel no melanoma. Esta asociación no se encuentra influenciada por el diagnóstico concomitante de lupus eritematoso sistémico.[4-6]

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de lupus eritematoso cutáneo.
  - Pacientes que acepten participar en el protocolo, previa firma de un consentimiento informado.
  - Pacientes a los cuales se les pueda realizar el seguimiento durante seis meses.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes menores de 19 años.
  - Pacientes con criterios de lupus eritematoso sistémico, según Academia Americana de Reumatología.
  - Pacientes con trastornos psiquiátricos o de otra índole que no les permitan dar el consentimiento informado, o que no se comprometan con el seguimiento establecido.

Se clasifican según sus características clínico-evolutivas en:[6-9]

- Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA):
  - Localizado (eritema malar; "alas de mariposa").
  - Generalizado (eritema de lupus maculo papuloso, eritema malar, lupus eritematoso fotosensible maculo papuloso).
- LEC subagudo (LECS):
  - Anular.
  - Papuloescamoso o psoriasiforme.
- Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC):
  - Discoide (LECCD) (localizado y generalizado).
- Lupus eritematoso cutáneo hipertrófico o verrugoso.
- Lupus eritematoso cutáneo túmido.
- Lupus eritematoso cutáneo sabañón o pernio.
- Lupus eritematoso cutáneo mucoso.
- Lupus eritematoso profundo (paniculitis lúpica).
- Lupus eritematoso discoide liquenoide (superposición de lupus eritematoso/liquen plano, lupus plano).

Criterios diagnósticos

1. Sospecha clínica:

Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA): subtipo de lupus eritematoso donde las lesiones cutáneas representan la segunda manifestación de inicio de la enfermedad, después de la articular. Con frecuencia estas lesiones están asociadas al desarrollo de lupus eritematoso sistémico (LES).

Lesiones cutáneas:

- Específicas: son lesiones específicas y corresponden al *rash* o eritema malar en "alas de mariposa". Es la más frecuente de las manifestaciones, es un eritema que respeta el surco nasogeniano.
- Inespecíficas: las lesiones cutáneas inespecíficas que se observan en los pacientes con lupus eritematoso son: alopecia difusa, "peladoide", localizada y no cicatricial, telangiectasias periungulares, hemorragia en astilla, *livedo* reticular, gangrena, púrpura y vasculitis.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS): subtipo de lupus eritematoso con manifestaciones clínicas, serológicas y genéticas distintivas, caracterizado por fotosensibilidad asociado a la presencia de un marcador serológico que es el anticuerpo anti-Ro (Ac-Ro). Las lesiones en piel son de tipo generalizado, no cicatricial, no induradas, recurrentes y superficiales; son de tipo anular de aspecto eritematopapuloso, policíclicas, y otras psoriasiformes, eritematoescamosas, así como formas mixtas.

Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC): placas con eritema, escama y atrofia que asientan con preferencia en sitios expuestos a la luz solar y en cuero cabelludo, dejando alopecia cicatricial.

- Hipertrófico: lesiones discoides, hiperqueratósicas, localizadas en cara y superficie de extensión de extremidades.
- Túmido: presenta placas induradas, eritematosas, ocasionalmente anulares, localizadas en sitios fotoexpuestos: cara, extremidades superiores y tronco, asociado a fotosensibilidad. Resuelven sin dejar cicatriz y tienden a recidivar en los mismos sitios. Pueden coexistir con lesiones discoides típicas o lupus eritematoso sistémico.
- Lupus sabañón: se presenta como placas violáceas, símil eritema pernio, que aparece sobre articulaciones interfalángicas.
- Mucoso: las mucosas bucal y genital pueden estar afectadas, así como también en la semimucosa labial (signo de Grinspan).
- Profundo o paniculitis lúpica: nódulos y placas subcutáneas, a veces eritematosas y dolorosas. Se ulceran en menos del 30 % de los casos. Se localiza en zonas proximales de extremidades, glúteos y región deltoidea, tronco, cara y cuero cabelludo. También ha sido descritas en las regiones parotídea y mamaria (mastitis lúpica). Pueden resolver espontáneamente dejando áreas deprimidas.

2. Biopsia de piel para la confirmación histológica:

En la histopatología de las lesiones recientes de lupus eritematoso discoide crónico se presenta un infiltrado a predominio neutrofílico de distribución perivascular superficial y en la unión dermoepidérmica. En etapas posteriores predominan células linfocitarias a nivel perivascular superficial y en la unión dermoepidérmica, asociadas a alteración vacuolar a dicho nivel e incremento de mucinas en la dermis reticular.[10]

Las lesiones totalmente establecidas se caracterizan por presentar hiperqueratosis, dilatación infundibular con taponamiento córneo y atrofia epidérmica con borramiento de las crestas interpapilares. Alteración de la unión dermoepidérmica con alteración vacuolar y engrosamiento de la zona de la membrana basal que se evidencia con la técnica de PAS.

La dermis (papilar y perifolicular) puede presentar incontinencia de pigmento y cuerpos coloides y algunas telangiectasias. El infiltrado es linfocitario perivascular superficial, profundo y perianexial. En dermis reticular es evidente el aumento de mucopolosacáridos.[10]

El lupus eritematoso cutáneo subagudo, a pesar de compartir algunos hechos morfológicos con el lupus eritematoso discoide, tiene ciertas características histológicas que sugieren su diagnóstico: la escasa hiperqueratosis y el predominio de la atrofia epidérmica con borramiento de las redes de crestas, la ausencia o mínimo cambio de la zona de la membrana basal, los folículos pilosos generalmente no afectados o con un discreto taponamiento. La unión dermoepidérmica suele hallarse afectada, presentando un mayor cambio vacuolar que el lupus eritematoso discoide. El infiltrado linfocitario es superficial y a veces liquenoide, con exocitosis y la posibilidad de presentar satelitosis, incontinencia de pigmento y cuerpos coloides.

En el lupus profundo se observa una paniculitis lobulillar en parches, con infiltrado linfoplasmocitario y numerosos histiocitos en estadio evolutivo. Posterior, es llamativa una fibro/esclerosis en parche que engloba adipocitos, dando el aspecto de "momificado". Puede identificarse a veces paniculitis lipomembranosa.

3. Inmunofluorescencia directa (IFD). También conocida como test de la banda lúpica. Se realiza en piel afectada, piel sana expuesta al sol y piel sana no expuesta al sol. Detecta depósitos de inmunocomplejos (inmunoglobulinas G, M, A) con o sin complemento (C1q, C3, C4) en la zona de la membrana basal o dermoepidérmica, con distintos patrones; el más frecuente es granular, properdina y factor B. Puede haber C5B y C9 en la unión dermoepidérmica. En ocasiones pueden observarse depósitos de inmunoglobulinas en las paredes vasculares (vasculitis). En áreas de piel de apariencia normal, totalmente protegidas de la luz solar, la especificidad para diagnóstico de lupus eritematoso sistémico es elevada si se detectan tres o más inmunorreactivos en la unión dermoepidérmica.[10]
4. Inmunofluorescencia indirecta. (IFI). Se realiza con suero del paciente y permite detectar anticuerpos circulantes. Se emplean distintos sustratos antigénicos de acuerdo al anticuerpo que se desea detectar.[10]

5. Complementarios. Se deben realizar exámenes clínico general y de laboratorio para descartar afectación sistémica. Los elementos que sirven para evaluar el seguimiento de esta enfermedad son la cuantificación de la proteinuria de 24 h, conteo de Addis de 2 h, test de la función renal (uremia, creatininemia), valoración hematológica (hematíes, leucocitos y plaquetas), transaminasas, eritrosedimentación y valoración inmunológica (colagenograma) determinados en forma seriada, VDRL (con resultado falsamente positivo), glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (para uso de cloroquina y dapsona), radiografía de tórax, ultrasonido abdominal, electrocardiograma. Debe realizarse además un fondo de ojo, preferiblemente por un médico oftalmólogo para valoración de uso de antipalúdicos.[1, 2,10]
6. Anticuerpos (Ac). Anticuerpos antinucleares (ANA o fan), anticuerpos anti-ADN (anti-ADN), anticuerpos anti-ribonucleoproteínas (anti-Ro, SS-A), y otros componentes celulares (anti-La, SS-B, anti-U1 RNP, anti-Sm, anti-histonas, anti-fosfolípidos).[10]

Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento médico no medicamentoso. La afectación cutánea del lupus eritematoso puede generar un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Los objetivos del tratamiento están dirigidos a mejorar la apariencia cosmética, prevenir cicatrices, atrofia o discromías.[10]

- Medidas generales:
  - Actividad física.
  - Protección solar y exposición al frío.
  - Dieta.
  - Eliminar hábito de fumar.
  - Medicamentos y suplementos.
  - Maquillaje correctivo.
  - Manejo del stress.

En los períodos de actividad de la enfermedad es aconsejable el reposo, con restricción de la actividad física. Reiniciar el ejercicio en forma moderada, con caminatas, natación u otra actividad en forma progresiva. El ejercicio regular previene la debilidad y la fatiga muscular. Los pacientes serán instruidos en cuanto a la conducta ante la exposición solar.

La exposición a la radiación ultravioleta puede exacerbar tanto las manifestaciones cutáneas y sistémicas. Restringir la exposición a la luz ultravioleta tanto natural como artificial. Utilizar un protector solar diariamente, sin excepción, de amplio espectro con índice alto de fotoprotección (más de 30) tanto para UVA (320 a 400) como UVB (280 a 320), no estar al sol entre las 11:00 y las 16:00 h, utilización de ropa adecuada, sombreros, gorras y anteojos.

Algunos pacientes son muy sensibles al frío especialmente los que presentan fenómeno de Raynaud, por lo que es aconsejable usar guantes, gorros, bufandas, para proteger

manos, orejas e incluso la nariz. La dieta debe ser balanceada, rica en proteínas, vitaminas E, A, C, selenio, aceite de pescado, calcio y vitamina D.

El cigarrillo se ha asociado con el desencadenamiento de la enfermedad y la exacerbación. La nicotina interfiere en el metabolismo hepático de los antimaláricos, reduciendo su efectividad. Se hará hincapié en no realizar automedicación y otros suplementos, por la posibilidad de desencadenar o exacerbar las lesiones lúpicas. Evitar fármacos potencialmente fotosensibilizadores: hidroclorotiazida, griseofulvina, tetraciclina, piroxicam.

Aconsejar medidas de camuflaje, como el maquillaje correctivo terapéutico, en aquellos pacientes con lesiones desfigurantes o el uso de peluca en alopecias cicatrízales difusas. En algunos tipos de lupus, traumas o cirugías pueden resultar en activación del proceso, por lo que medidas de este tipo para mejorar el aspecto estético deberán realizarse con precaución, aconsejando el uso de esteroides en el periodo perioperatorio. Están contraindicados los trasplantes de materiales de relleno dermocosméticos.

El trabajo interdisciplinario a través de un abordaje psicoterapéutico podrá facilitar al paciente la integración de su cuerpo con sus vivencias y afectos, permitiendo al médico estrategias terapéuticas con mayores probabilidades de éxito.

Tratamiento farmacológico. Las formas cutáneas como lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso cutáneo subagudo, paniculitis son tratadas en forma similar.

Se establecerán diferentes niveles de acuerdo a:

- Extensión del compromiso de piel.
- Refractariedad y persistencia de las lesiones.
- Afectación de piel como parte del lupus eritematoso sistémico.

Lupus eritematoso cutáneo localizado o moderado

Protectores solares: espectro amplio, SPF más de 30 para UVB y UVA, con filtros activos, octocrylene como protector UVB (SPF 60), como UVA protector y óxido de zinc, dióxido de titanio.

Corticoides tópicos. Son efectivos en el lupus eritematoso discoide crónico.

Modo de empleo: se utilizan corticoides de mediana y alta potencia como la acetónido de triamcinolona 0,1 %, dipropionato de betametasona 0,05 %, aceponato de mometasona o propionato de clobetasol 0,05 %. Se indican en diferentes vehículos, al inicio los de alta potencia, mediana y baja, o dosificación por pulsos, indicación según sitios afectados y áreas de extensión. Recomendación: no más de 60 g/día, por compromiso del eje hipotálamo-hipofisiario.

Uso de corticoides de alta potencia en ciclos (dos semanas de aplicación, dos semanas de descanso) para evitar el riesgo de atrofia inducida.

La cura oclusiva en determinadas lesiones aumenta la penetración y efectividad:

- Corticoide intralesional: acetónido de triamcinolona 2,5 y 5 mg/mL en lesiones de cara y 5 y 10 mg/mL en otros sitios, cada 4 a 6 semanas.

Útil en alopecia cicatricial y lesiones refractarias:

- Inhibidores de la calcineurina.
  - Tacrolimus: ungüento 0,1 y 0,03 %.
  - Pimecrolimus: crema 1 %. Útil como mantenimiento.
- Ahorrador de corticoide.
- Retinoides tópicos: tretinoína, crema 0,05 a 0,01 %, asociado a corticoide tópico, en tipos de lupus eritematoso cutáneo hipertrófico, tazaroteno.
- Antimaláricos.

Lupus eritematoso cutáneo generalizado y subagudo

Primera línea de tratamiento:

- Hidroxicloroquina: 6,5mg/kg/día. Categoría C embarazo
- Cloroquina: (comprimido 100 mg, tabletas 200 mg, sulfato de cloroquina) equivalente a 150 mg de cloroquina base. 3,5mg/kg/día.
- Quinacrina: 100 mg/día, no disponible en el país.

Los antimaláricos necesitan 6 semanas para iniciar su efecto terapéutico.

Toxicidad: depósitos en córnea, pérdida de la acomodación retinopatías, citopenias, hemolisis en deficiencia de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa.

Elevación transitoria de transaminasas, discromías, exacerbación o inducción de psoriasis.

Se aconseja interconsulta oftalmológica: fondo de ojo, campo visual, con objeto rojo y agudeza visual.

Lupus eritematoso cutáneo crónico: generalizado y persistente

- Antimaláricos.
- Metotrexato: asociado al tratamiento antimalárico, útil como ahorrador de corticoesteroides. 5 a 15 mg/semana mejora lesiones de piel. Previo al tratamiento, deben realizarse exámenes de laboratorio, creatinina, radiografía de tórax.
- Retinoides orales: isotretinoína y acitretin. Indicación en lupus eritematoso cutáneo crónico hipertrófico, no demuestran ser más efectivos que los antimaláricos en estudios controlados. Monoterapia o asociado a antimaláricos. Teratogenecidad, control basal, lipidograma, triglicéridos y colesterol.
  - Isotretinoína: 1 mg/kg/día.
  - Etretinato: 0,5 a 1 mg/kg/día.
- Mofetil micofenolato: Efectivo en series de pocos pacientes lupus eritematoso cutáneo refractario. 1000 a 3000 mg/d. Efectos colaterales: toxicicidad gastrointestinal, mialgias, infección, linfopenia. Seguro como azatioprina, a veces no funciona en pacientes resistentes a azatioprina.

- Azatioprina. Son pocos los reportes de casos en donde se ha utilizado en lesiones refractarias a otras terapias de lupus eritematoso discoide, obteniendo mejoría.
- Dapsona/sulfapiridina: dapsona 25 a 200 mg/día, útil en vasculitis asociadas, urticaria vasculitis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus ampollar y en ulceras orales. Resultados excelentes en el 25 % de los pacientes. Se requiere test de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (Test de Brewer). Evaluación de complicaciones neurológicas, laboratorio control de función renal y hepática.
- Talidomida: 2da y 3ra líneas de tratamiento de lupus eritematoso cutáneo crónico y lupus eritematoso cutáneo subagudo. 50 a 400 mg/día, en mantenimiento 25 a 100 mg/día. Incidencia de neuropatía en el 13 %. Indicación: tratamiento de inducción, pulsos cortos a bajas dosis, 50 a 100 mg por la noche. Asociado a hidroxicloroquina evita recaída. Monoterapia, en pulsos en brotes estacionales o por exposición al sol. Rápida mejoría a las dos semanas, máximo beneficio a los tres meses. Teratogenicidad, prescribir asociado a 2 métodos anticonceptivos. Test embarazo sérico, dos al inicio y mensual.
- IgG EVh.
- Biológicos. El tratamiento con terapia biológica se dirige a las partes del sistema inmunitario que desencadenan la inflamación y causan daños. Los agentes biológicos más comunes para el lupus son: BENLYSTA (belimumab) RITUXAN® (rituximab).
- Otras terapias: sales de oro, clofazimina, vitamina E, fenitoína, sulfazalazina, danazol, dehidroepiandrosterona, fototerapia (UVA, fotoféresis).

Se están evaluando anticuerpos monoclonales contra el ligando CD40 y contra el ligando IL-10. Se han utilizado la citosina arabinósida y la ciclosporina.

Las lesiones se asocian con alopecia cicatricial permanente, atrofia dérmica y alteración de la pigmentación. Se han empleado el trasplante capilar y la dermoabrasión, aunque tiene riesgos porque la incisión quirúrgica o ablación con láser exacerban actividad del lupus eritematoso cutáneo. Hay anécdotas con láser de colorante pulsado de argón, exfoliación por láser (*resurfacing*) de cicatrices atróficas y con láser de Nd Yag o CO2.

Complicaciones potenciales. Las lesiones de lupus eritematoso cutáneo agudo que ocurren en el contexto de un lupus eritematoso sistémico activo responderán a la terapia inmunosupresiva, que se requiere para el manejo de la enfermedad sistémica y, a menudo, se comparte con los médicos clínicos, reumatólogos y de otras especialidades.

Una alta proporción de pacientes con lupus eritematoso que llegan a la consulta dermatológica presentan formas limitadas a piel y, si bien la expectativa de pronóstico en estos casos es benigna, se deberá informar al paciente la necesidad de descartar afectación sistémica y la ocurrencia de refractariedad en ciertos subtipos de lesiones cutáneas para decidir el nivel de complejidad terapéutica.

La Academia Americana de Reumatología actualizó los criterios serológicos y clínicos para una evaluación más correcta y temprana ante la sospecha de lupus eritematoso

sistémico. Los nuevos criterios clasificatorios EULAR/ACR-2019 presentan una mayor sensibilidad y especificidad.[6, 7,10]

Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico de las Clínicas de Colaboración Internacional de Lupus Sistémico (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*, SLICC) 2019:

- Criterio inicial: ANA más título ≥ 1/80 realizado en células HEp2 o equivalente.
  - Ausente: no clasificable como lupus eritematoso sistémico.
  - Presente: aplicar los siguientes criterios adicionales:
    1. No contar como criterio si hay otra explicación del síntoma que no sea el lupus eritematoso sistémico.
    2. La incidencia del síntoma una sola vez ya es suficiente.
    3. Clasificar un caso concreto como lupus eritematoso sistémico requiere la presencia de al menos un síntoma del dominio clínico y un total de ≥10 ptos.
    4. Los síntomas (criterios) no tienen por qué incidir simultáneamente.
    5. Solo cuenta el síntoma de mayor puntuación de cada dominio.[10]

Seguimiento. La evaluación es quincenal en el primer mes del diagnóstico y tratamiento, y se realizará el examen físico cutáneo-mucoso y los complementarios señalados. Si el paciente no refiere manifestaciones clínicas sistémicas (artralgias, fiebre persistente, astenia, dolor torácico o abdominal, síntomas neurológicos centrales o periféricos, etc.) y la analítica es normal o negativa, es muy poco probable que evolucione a lupus eritematoso sistémico.

En caso de sospecha de afectación sistémica, deben realizarse las pruebas complementarias pertinentes, dirigidas al estudio de los órganos que se consideren potencialmente afectados. Después, la evaluación se realizará trimestral, con chequeo o analítica antes de cada consulta, sobre todo los pacientes que reciben tratamiento con esteroides, antimaláricos e inmunosupresores. El control oftalmológico debe hacerse cada seis meses cuando toman hidroxicloroquina o cada cuatro si toman cloroquina, tras un examen basal en el primer mes de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Costner MI, Sontheimer RD. Lupus eritematoso. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editores. Fitzpatrick dermatología en medicina general. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2019. p. 1909-26.
2. Blake SC, Daniel BS. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. Int J Womens Dermatol. 2019;5(5):320-329. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2019.07.004
3. Dutz JP. Pathomechanisms of cutaneous lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hannals-Hahm B, editors. Dubois lupus erythematosus and related syndromes. 9th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2018.p. 310-8.

4. Arenas R. Dermatología. Atlas diagnóstico y tratamiento. 6. ed. España: McGraw-Hill Medical; 2017.
5. González Jimenez D, Mejía Bonilla S, Cruz Fallas M. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. Revista Médica Sinergia. 2021;6(1):e630. DOI: https://doi.org/10.31434/rms.v6i1.630
6. Castillo Oliva AC, Burgois Leonard L, Castro Turuseta A, Amador Díaz ME. Carcinoma escamoso sobre cicatriz de lupus eritematoso discoide crónico. Acta Méd. 2019;20(3):e49. Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/49/html
7. Bermeo AR. Caracterización de pacientes con lupus eritematoso cutáneo crónico. La Habana: Universidad Ciencias Médicas, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; 2020.
8. Cabezas Godoy BM, Dávila Campoverde JM, Mendoza Chávez NG, Proaño Sánchez ME. Actualización en el manejo de lesiones cutáneas asociadas a lupus. RECIAMUC. 2023;7(1):11-21. DOI: https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.(1).enero.2023.11-21
9. Ministerio de Salud Pública (CUB). Anuario estadístico de salud, 2021. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022.
10. Riveros R, Di-Martino B, Mascaró JM. Características clínico-epidemiológicas e histológicas de los pacientes con lupus eritematoso con manifestaciones cutáneas. Rev Parag Reumatol. 2021;7(1):7-12. DOI: https://doi.org/10.18004/rpr/2021.07.01.7



Micosis fungoide y el síndrome de *Sézary*

Sonia Eduarda Collazo Caballero

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) comprenden una amplia categoría de procesos linfocíticos malignos con afinidad cutánea preferentemente epidérmica. Están caracterizados por una expansión monoclonal de linfocitos T auxiliadores.[1,2] La micosis fungoide (MF) y el síndrome de Sézary son las variantes más representativas y más frecuente de estos linfomas; se consideran como afecciones de evolución lenta y pronóstico reservado, que tienden a permanecer en la piel por largos períodos de tiempo, aunque en estadios avanzados puede afectar ganglios linfáticos y órganos internos causando la muerte del paciente.[1]

Existen distintas clasificaciones de los linfomas cutáneos primarios (LCP), la más ampliamente utilizada por hematólogos, oncólogos y dermatólogos es la realizada en conjunto por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (WHO-EORTC) en el año 2005. Esta hace la distinción entre aquellos tipos de linfomas cutáneos primarios indolentes y los tipos más agresivos. Recientemente la OMS publicó una actualización de su clasificación de linfomas.[3]

En Cuba su incidencia va en aumento y, en cuanto a su etiología, aún permanece desconocida, aunque se han involucrado causas genéticas, de exposición ambiental e infecciones con la hipótesis de una oncogénesis inmunológica frente a un antígeno desconocido. El aislamiento de un retrovirus referido como el virus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV-1), perteneciente a la familia de los oncovirus, es el hallazgo más importante relacionado con la etiología infecciosa de estos linfomas. Además, la asociación con otros virus de la familia *Herpes viridae* como el *Citomegalovirus* (CMV) y el virus de *Epstein Barr* (EBV) ha sido reportada.[4]

Habitualmente, las lesiones cutáneas comienzan con características inespecíficas, pasan por estado en placas, después tumoral y, en ocasiones, eritrodermia con posterior manifestación extracutánea o no. La manifestación extracutánea inicial a menudo es en los ganglios linfáticos. Puede existir transformación a otros linfomas más graves, lo que ensombrece el pronóstico.[5,6]

Es preciso destacar que en la actualidad se describen múltiples variantes atípicas, muy diferentes en su presentación clínica a la forma clásica ya descrita, que establecen la denominación de gran simuladora para esta entidad, por simular gran cantidad de dermatosis benignas. Tienen como característica la evolución tórpida con rebeldía a tratamientos convencionales, por lo que se debe ampliar el pensamiento clínico y plantear esta posibilidad diagnóstica.[7,8]

El diagnóstico en las formas típicas resulta muy fácil tanto desde el punto de vista clínico como histológico, pero puede ser necesaria la realización de técnicas especiales de inmunohistoquímica para su corroboración.[6,7]

Para considerar el pronóstico y orientar tratamiento se deberá estadiar el paciente, según la clasificación TNBM para los linfomas; donde T: afectación cutánea, N: afectación ganglionar, B: sangre periférica, M: afectación visceral. (Véase Sistema de estadiaje en diagnóstico de laboratorio).

Según los estudios sobre pronóstico en pacientes con micosis fungoide, en el estadio IA hay tasas de supervivencia próximas al 100 % a los 5 y 10 años, idénticas a las observadas en adultos sanos de la misma edad, sexo y raza. Según avanza la enfermedad, estas descienden en relación a la población sana de la misma edad, hasta llegar a un 40 % de supervivencia a los 5 años en enfermedad tumoral y eritrodérmica (T3 y T4) y, si existe con enfermedad visceral, la supervivencia es de 6 a 8 meses. En el síndrome de Sézary, las tasas son de 11 % a los 5 años. Se deduce que el estadio clínico es el factor fundamental que define el pronóstico de la enfermedad.[9]

A pesar de que la micosis fungoide constituye uno de los linfomas cutáneos más frecuentes en el ámbito internacional, en Cuba no se precisa de datos estadísticos confiables sobre la incidencia y prevalencia de la enfermedad, debido a un subregistro de la misma.

Múltiples modalidades terapéuticas han sido utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad, aunque hasta el momento no existe tratamiento curativo para estos linfomas. Después de determinar el estadio clínico del paciente, se orientará la terapéutica requerida. Se han utilizado terapias dirigidas solo a la piel, terapias sistémicas y terapias físicas. Se recomienda que los tratamientos deben ser escalonados, iniciando medidas con mejor perfil de seguridad y llegar a aquellos tratamientos más agresivos solo en caso de resistencia o enfermedad generalizada. El objetivo principal es controlar la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.[9]

En Cuba, en los años 2019 y 2020, las consultas de dermatología ocuparon el cuarto lugar de las tipificadas en el Anuario 2021 del Ministerio de Salud Pública de Cuba,[3] lo que incentivó la realización del presente protocolo asistencial. Se propone proporcionar óptima atención a los pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary, establecer las investigaciones necesarias para el diagnóstico y estadiaje de estos pacientes, instaurar tratamiento individualizado, según el estadio determinado, mejorar la calidad de vida de estos pacientes, crear una base de datos para futuras investigaciones y, en especial, aumentar la sospecha clínica de la enfermedad.

Criterios de admisibilidad

Se evaluarán todos los pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary procedentes de todas las provincias del país, con sospecha clínica o con diagnostico confirmado, remitidos a la consulta para estadiaje y tratamiento según estadio.

Se incluirán en el protocolo aquellos pacientes que cumplan con los siguientes requisitos:

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes mayores de 19 años.
  - Pacientes que acepten participar en el protocolo, previa firma de un consentimiento informado.
  - Pacientes a los que se les pueda realizar el seguimiento durante un año o más.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes a los que no se les pueda realizar el estadiaje.
  - Pacientes con trastornos psiquiátricos o de otra índole que no les permitan dar el consentimiento informado, o que no se comprometan con el seguimiento establecido.

Criterios diagnósticos

Manifestacion inicial. Presencia de máculas o placas, eritematosas, únicas o múltiples, de tamaño variable, con descamación fina, irregularmente distribuidas, se asocia a piel ictiosiforme, acompañado de prurito de moderado a intenso.

Manifestación tumoral. Nódulos o tumores, sobre placas pre-existentes o no, tienden a ulcerarse, aparecen en cualquier lugar de la superficie corporal.

Manifestación eritrodérmica. Eritema universal con descamación (eritrodermia) que puede aparecer de inicio o en el curso evolutivo. Existe facie leonina, hiperqueratosis palmo-plantar y uñas distróficas. Prurito intenso acompañante.

Síndrome de Sézary. Eritrodermia, hiperpigmentación, hiperqueratosis palmo-plantar, onicodistrofia, prurito intenso, facie leonina, ectropión, alopecia, linfadenopatías generalizadas, hepato-esplenomegalia.

Otras variantes clínico-patológicas atípicas. Se presentan clínicamente con diferentes tipos de lesiones y pueden simular dermatosis benignas de evolución tórpida. Entre ellas se encuentran: hipopigmentada, hiperpigmentada, granulomatosa, folicular, ampollosa, pustulosa, con mucinosis folicular, piel laxa granulomatosa, poiquilodermatósica, ictiosiforme, ulcerosa, verrugosa, tipo capilaritis, unilesional e invisible entre otras.

Debe realizarse una historia clínica completa y examen clínico cuidadoso, no sólo para precisar las lesiones ya descritas, sino también la extensión de las mismas (T), la existencia de adenopatías (N), así como hepato-esplenomegalia o alguna manifestación extracutánea (M).

Biopsia de piel para la confirmación histológica

Anatomía patológica. Biopsia de piel por hematoxilina/eosina. En las fases iniciales de la micosis fungoide se encuentra un infiltrado de linfocitos pequeños con escasas atipias celulares, en parches liquenoides o en banda, afectando la dermis papilar. Puede existir epidermotropismo de linfocitos aislados y ocasionalmente nidos de linfocitos intraepidérmicos (microabcesos de Pautrier). En la fase en placa, denso infiltrado en banda en la dermis superficial, con células de núcleo cerebriforme, mayor epidermotropismo y microabscesos de Pautrier. En la fase tumoral, un infiltrado más denso que afecta la dermis profunda y tejido graso, se observan células más grandes y atípicas, no existe epidermotropismo. En las fases eritrodérmicas y, en especial en el síndrome de Sézary, existe un infiltrado denso en banda en la dermis papilar, con una menor tendencia al epidermotropismo. Puede haber infiltración de anejos.[10]

Se realizarán técnicas especiales de inmunohistoquímica de la piel afectada, para precisar el inmunofenotipo celular, tales como: antígeno leucocitario común (CD45), antígenos Pan-T (CD2, CD3, CD5, CD43), antígeno T de memoria (CD45Ro), antígeno T cooperador (CD4), antígeno T supresor/citotóxico (CD8), antígeno Ki-1 (CD30).

En la micosis fungoide y el síndrome de Sézary se debe mostrar un fenotipo: CD2+, CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45Ro+, CD8- y CD30-, lo que complementaría el estudio clínico e histopatológico. Habitualmente son CD7 negativos.

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar una serie de investigaciones para estadiar al paciente según la clasificación TNBM y, de esta forma, precisar el grado de afectación tanto cutánea como extracutánea.[10]

Exámenes de laboratorio clínico: hemoglobina, hematocrito, leucograma con diferencial, conteo de plaquetas, eritrosedimentación, glicemia, creatinina, ácido úrico, TGP, TGO, FAL, cituria, calcio, fósforo, colesterol, triglicéridos, LDH, células de Sézary en sangre periférica (linfocitos atípicos con núcleos cerebriformes), este último parámetro especialmente en las formas eritrodérmicas o donde se sospeche el síndrome, es patológico cuando el recuento es mayor del 5 %. También es importante el recuento

leucocitario, ya que debe existir leucocitosis considerándose por algunos como la fase leucémica de la micosis fungoide.

Exámenes de microbiología. Estudio serológicos: serologías VDRL, HTLV- 1, IgM e IgG para CMV y EBV, HIV, PCR viral del tejido afecto. Puede existir seropositividad para estos anticuerpos, como causa o posible asociación con la enfermedad. Exámenes bacteriológicos y micológicos en lesiones clínicamente infectadas.

Exámenes imagenología:

- Ultrasonido de abdomen para determinar infiltración de órganos abdominales y adenopatías profundas a ese nivel.
- Ultrasonido de ganglios periféricos para precisar presencia de adenomegalias no palpables.
- Radiografía de tórax para determinar afectación pulmonar y presencia de ganglios profundos para-aórticos.
- Tomografía computarizada y resonancia magnética, según el caso lo requiera, para precisar afectación visceral, si existe duda con las investigaciones previas, tanto para el estudio inicial como para el seguimiento de pacientes con enfermedad avanzada.

Exámenes de hematología. Medulograma con biopsia de médula ósea en estadios tardíos IIB, III, IVA, IVB, por posible infiltración de la médula ósea, aunque es poco frecuente (entre 2 y 14 %).

Citología con aguja fina o exéresis de ganglios, si están presentes, para realizar estudio histológico por hematoxilina/eosina y precisar infiltración tumoral del ganglio teniendo en cuenta el estadiaje siguiente:

- LN1 adenitis reactiva.
- L2 adenitis dermatopática (grupos pequeños de células cerebriformes).
- LN3 adenitis dermatopática (gurpos grandes de células cerebriformes).
- LN4 borramiento ganglionar.

Inmunohistoquímica del ganglio si está infiltrado para determinar el inmunofenotipo, donde al igual que en piel existe un predominio de células T cooperadoras.

Exámenes de genética. Reordenamiento genético en piel afectada, ganglios periféricos y/o sangre periférica, si existe dudas en el diagnóstico. Es útil hasta en los estados precoces y permite hacer el diagnóstico diferencial con otras dermatosis simuladoras de micosis fungoide. Se puede obtener información pronóstica. Se demuestra reordenamiento clonal de los genes del receptor de células T: estudio cromosómico para precisar la etiología genética.

Estadiaje según TNM. Una vez que se tengan los resultados de estas investigaciones, los estadios se conforman con la utilización del Sistema de estadiaje adoptado por Bun y Lamberg en 1979, del National Cancer Institute (NCI), y que se mantiene en la actualidad (tabla 2.3).[8]

Tabla 2.3. Clasificación según el sistema de estadiaje TNM

Estadios	Características	TNM
IA IB	Placas limitadas o generalizadas, sin adenopatías ni afectaciones histológicas de ganglios linfáticos o vísceras	T1N0M0 T2N0M0
IIA IIB	Placas limitadas o generalizadas con adenopatías, o tumores cutáneos con o sin adenopatías, sin afectación histológica de ganglios linfáticos o vísceras	T1-2N1M0 T3N0-1M0
III	Eritrodermia generalizada con o sin adenopatías, sin afectación histológica de ganglios linfáticos o vísceras	T4N0-1M0
IVA IVB	Afectación histológica de ganglios linfáticos con cualquier lesión cutánea, con o sin adenopatías	T1-4N2-3M0 T1-4N0-3M1

Tratamiento

Estadios con afectación cutánea solamente:

- Tratamientos tópicos: como primera línea, corticoides de potencia media o alta. Emolientes y antibióticos.
- En casos más resistentes o que no toleren los esteroides, tanto para enfermedad localizada o placas generalizadas, limitadas a la piel: mostaza nitrogenada (mecloretamina) HN_2, carmustina, bexaroteno gel (Targretín).
- Fototerapia:
  - Radiación ultravioleta B (UVB).
  - UVB-banda estrecha (UBV-BE).
  - Ultravioleta A más Psoraleno (PUVA).
  - Fotoféresis extracorpórea (FFEC).

Para placas infiltradas o lesiones tumorales localizadas:

- Terapia fotodinámica.
- Radioterapia:
  - Radioterapia localizada mediante rayos-x o irradiación de electrones.
  - Irradiación corporal total con electrones (*electron-beam*, RBTE).

En pacientes eritrodérmicos, tratamiento sistémico desde su inicio:

- Metotrexato a dosis bajas.
- Modificadores de la respuesta biológica: interferón alfa (IFN-alfa).
- Bexaroteno oral (beneficioso para todos los estadios en monoterapia o combinado.
- Etretinate oral.
- Anticuerpos monoclonales tópicos y sistémicos.

Con manifestación extracutánea:

- Interleucinas:
  - Interleucina-2 (IL-2).
  - Interleucina-12 (IL-12) recombinante.
- Denileukin diftitox (ontak) DABIL-2.
- Quimioterapia. Poliquimioterapia, esquemas con:
  - Ciclofosfamida/vincristina/prednisona (COP).
  - Ciclofosfamida/vincristina/prednisona- bleomicina (COP–Bleo).
  - Ciclofosfamida/doxorrubicina/vincristina/prednisona (CHOP).
  - Ciclofosfamida/vincristina/metotrexato/prednisona (COMP).
  - Mostaza nitrogenada/vincristaina/prednisona/procarbazine (MOPP).
  - Adriamicina más COP (ACOP). Esquema de Sunn.
- Monoterapia:
  - Metotrexato oral o intramuscular.
  - Fludarabina.
  - Pentostatina (2-deoxicoformicina).
  - Clorambucil asociado a prednisona.
- Trasplante de médula ósea (TMO).
- Tratamientos combinados:
  - PUVA más IFN-alfa.
  - PUVA más retinoides (RePUVA).
  - PUVA más IFN más retinoides.
  - Bexaroteno más PUVA o radioterapia o IFN o denelukin (están en estudio).[5,6]

En el síndrome de Sézary:

- De primera línea:
  - Clorambucil y prednisona a dosis bajas.
  - Metotrexato a dosis bajas.
  - Interferón.
  - Bexaroteno.
- Si hay resistencia: quimioterapia, irradiación corporal total con electrones.

Esquemas terapéuticos

- Corticoides de potencia media/alta. Se utilizan tópicamente como primera línea en enfermedad localizada y como coadyuvante de otras terapias en cualquier otro estadio.
- Emolientes a base de glicerina para proteger la piel en cualquier estadio y antibióticos tópicos por la frecuencia de infecciones estafilocócicas secundarias.
- Mostaza nitrogenada. Se prepara con un ámpula de 10 mg en 60 mL de vehículo acuoso, o 10 mg en 100 mg de vaselina. Se aplica diario, respetando las zonas intertriginosas, la cara y los genitales, por posible irritación, durante 3 a 6 meses, que es cuando se

obtiene la respuesta máxima (para su aplicación, ver guía de buenas prácticas clínicas).

- Carmustin A (BCNU). Puede utilizarse en forma de solución alcohólica (2 mg/mL) o diluir 25 o 50 mg de BCNU en 100 o 200 mL de alcohol (estable por 3 meses), o en forma de pomada al 20 o 40 %. Para aplicación diaria en toda la superficie cutánea excepto cabeza, genitales, pliegues, palmas y plantas, por 2 a 3 meses en T1, T2 y T4.
- Bexaroteno gel al 1 % (Targretin). Para aplicación tópica sobre toda la superficie de cada lesión, respetando la piel sana. Iniciar 1 vez en días alternos para la primera semana. La frecuencia de aplicación debe incrementarse según se tolere, a intervalos semanales de una vez al día, hasta 4 veces al día. Evitar exposición al sol, así como a lámparas de bronceado. No usar en embarazadas. Puede verse respuesta a las 4 semanas, pero la mayoría de los pacientes responden entre las 40 y 62 semanas de tratamiento.
- Fototerapia. En cualquiera de sus modalidades se considera de primera línea en estadios precoces de micosis fungoide (Véase guía de buenas prácticas clínicas).
  - Con UVB (280 a 320 nm) en estadio I, se necesitan 5 meses de tiempo medio para lograr una remisión hasta de 51 meses.
  - Con UVB de banda estrecha (311 nm), respuestas completas en estadios iniciales.
  - Con PUVA, tasa de respuesta completa de 74 a 90 % y periodos libres de enfermedad hasta de 43 meses en estadios tempranos IA, IIA. Respuesta pobre en tumores, eritrodermia y síndrome de Sézary.
- Fotoféresis extracorpórea. Es el tratamiento de elección de las formas eritrodérmicas y del síndrome de Sézary. Se administra una dosis de 0,5 o 0,6 mg/Kg de 8-metoxipsoraleno, 1 hora antes de exponer a UVA las células mononucleares circulantes de forma extracorpórea. Consiste en sesiones 2 días consecutivos a intervalos de 2 semanas los primeros 3 meses y posteriormente a intervalos de 4 semanas. Las remisiones se obtienen a partir de los 6 a 12 meses de tratamiento.
- Terapia fotodinámica. Se aplica sobre el área afectada una sustancia fotosensibilizante atóxica que es el ácido 5 amino- levulínico (ALA) al 20 % en forma tópica de 4 a 6 horas antes de la radiación, durante 10 a 20 minutos. Debe aplicarse crema anestésica para disminuir las molestias. De 1 a 3 sesiones terapéuticas.
- Radioterapia. Puede ser localizada mediante rayos x o irradiación con electrones, lo que supone el tratamiento de elección para formas localizadas, placas infiltradas resistentes a otros tratamientos y, sobre todo, formas tumorales (T3) de linfomas cutáneos de células T. Estos tumores son muy radiosensibles, por lo que se utilizan dosis bajas para alcanzar resoluciones completas. Otra aplicación puede ser en territorios ganglionares afectados histológicamente. Dosis totales de 30 a 40 Gy en fracciones de 2 a 4 Gy 3 o 4 veces por semana.

La irradiación corporal total con electrones (e*lectrom beam*) es el método más usado en enfermedad generalizada en manchas, placas y tumores con buenas tasas de respuesta

completa. En los estadios IIB, III, IVA y IVB el efecto es paliativo y debe combinarse con otras terapias. Se puede concluir que la irradiación total corporal con electrones puede beneficiar a la mayoría de los pacientes con micosis fungoide en algún momento de su curso clínico. No es recomendable en el síndrome de Sézary por el riesgo de descamación excesiva.[7-9]

Modificadores de la respuesta biológica

Interferón alfa. Ha sido el más utilizado, del cual existen dos subtipos 2a y 2b, entre los que no parece que existen diferencias. Ha demostrado mayor beneficio en enfermedad limitada a la piel, en estadios I, II, III y IV, aunque se considera poco eficaz en monoterapia cuando se trata de enfermedad avanzada. Se ha utilizado también intralesional. Las dosis habituales oscilan entre 1,5 a 20 millones de UI/m^2 de superficie corporal, por vía subcutánea o intramuscular 3 veces por semana, según tolerancia y respuesta, dosis con la que se observará respuesta en un tiempo medio de 4 a 6 meses.

A pesar de que en Cuba se aplican casi todas estas variantes para el tratamiento de la micosis fungoide, recientemente se han publicado alentadores resultados sobre la administración de los interferones, sobre todo del nuevo medicamento de la biotecnología cubana, la formulación de interferón alfa-2b y gamma recombinantes (HeberFERON®). Se ha considerado para el tratamiento de los tumores de piel no melanomas (carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular) también con resultados favorables en estudios clínicos en el manejo de tumores cerebrales malignos y carcinoma renal.

Bexaroteno. Aprobado en 1999 por la FDA como tratamiento de pacientes con linfomas cutáneos de células T resistentes al menos a un tratamiento sistémico previo. En la actualidad es uno de los modificadores de la respuesta biológica que está proporcionando resultados más favorables. Se utiliza en dosis de 300 mg/m^2/día en pacientes con enfermedad precoz y con estadios avanzados, tanto en monoterapia como combinado con otras terapias, e incluso como tratamiento de mantenimiento después de otros tratamientos sistémicos. En pacientes con micosis fungoide eritrodérmica y síndrome de Sézary, mejora el eritema y la descamación en el plazo de unas 8 semanas.

Etretinate. Se utiliza en dosis de 1,5 a 2 mg/kg/día en pacientes en estadio III. Puede remitir hasta la enfermedad linfática.

Isotretinoina. Pertenece a los de primera generación. Produce una respuesta global en el 43 al 100 %. La dosis es de 1 mg/Kg/día. Tiene moderada eficacia como monoterapia.

Anticuerpos monoclonales. Puede aplicarse tópico diariamente en las áreas afectadas durante 30 días, para las formas precoces. La vía intravenosa se reserva para caso avanzados y requiere de su uso en unidades de terapia intensiva por los efectos adversos graves. El más usado es el Alemtuzumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52, con eficacia en micosis fungoide eritrodérmica y el sindrome de Sèzary. Dosis de 30 mg por vía intravenosa o subcutánea, trimestral durante 12 semanas, 30 mg por semana como mantenimiento. Respuesta global: 38 %.

Interleucinas. Existen pocos estudios al respecto. Se ha utilizado la interleucina-2 (IL-2) en estadios III y IVA. Se utilizan altas dosis, 20 por 10^6 UI/m^2/día en infusión continua durante 3 ciclos en fase de inducción. La fase de consolidación consiste en 5 ciclos mensualmente. Por la gran toxicidad obliga a su administración en unidades de cuidados intensivos.

La interleucina 12 (IL-12 recombinante) puede ser administrada por vía subcutánea, para pacientes en estadios precoces (estadios I y II), con buena tolerancia. Denileukin diftitox (Ontak): para la administración intravenosa de 9 a 18 µg/Kg/día durante 5 días consecutivos, repitiendo el ciclo cada 3 semanas en pacientes con enfermedad refractaria, en especial en enfermedad tumoral estadios IIB y más avanzados, con importante mejoría de la calidad de vida.

Poliquimioterapia. Se reservan para estadios avanzados con afectación sistémica.

- Esquema COP:
  - Ciclofosfamida: 650 mg/m2, intravenosa, días 1ero y 8vo.
  - Vincristina: 1,4 mg/m^2, intravenosa, días 1ero y 8vo.
  - Prednisona: 40 mg/m^2, oral por 5 días.
- Esquema CHOP: el anterior más Doxirrubicina.
- Esquema MOPP:
  - Mostaza nitrogenada: 6 mg/m^2, intravenosa, días 1ero y 8vo.
  - Vincristina: 1,4 mg/m^2, intravenosa, días 1ero y 8vo.
  - Prednisona: 40 mg/m^2, oral por 15 días.
  - Procarbazine: 100 mg/m^2/día, oral por 15 días en 3 subdosis.
- Esquema ACOP: Esquema de Sunn (tratamiento de 1 día).
  - Adriamicina: 25 mg/m^2, intravenosa.
  - Ciclofosfamida: 750 mg/m^2, intravenosa.
  - Vincristina: 1,4 mg/m^2, intravenosa.
  - Prednisona: 40 mg/m^2, oral por 5 días.
- Esquema COP-Bleo: Esquema anterior más:
  - Bleomicina: 15 mg/m^2 oral x 5 días.
  - Ciclofosfamida: 750 mg/m^2, intravenosa.
  - Vincristina: 1,4 mg/m^2, intravenosa.
  - Prednisona: 40 mg/m^2, oral por 5 días.

Monoterapia sistémica:

- Metotrexato: vía oral o intramuscular. Se utiliza a dosis bajas o medianas en estadios generalizados, tumoral, eritrodérmicos y en el síndrome de Sézary. Se administra en dosis única semanal entre 5 y 125 mg, según el caso, hasta la mejoría clínica.
- Pentostatina (2-deoxicoformicina): análogo purínico usado para linfomas cutáneos avanzados y síndrome de Sézary. Dosis de 4 a 10 mg/m^2/día.
- Clorambucil asociado a prednisona: ha sido usado como primera línea de tratamiento en pacientes eritrodérmicos y en el síndrome de Sézary. Se pueden utilizar ciclos cortos intermitentes de la siguiente forma:
  - Clorambucil 12 mg más prednisona 75 mg, días 1, 2 y 3.

- Los ciclos 1, 2 y 3 cada 2 semanas. Ciclos 4, 5 y 6 cada 3 semanas. Mantenimiento cada 8 semanas.

Trasplante de médula ósea. La experiencia en linfomas cutáneos es muy limitada. Para trasplante autólogo de células progenitoras, los pacientes requieren un ciclo de quimioterapia mieloablativa o combinación de quimioterapia y radioterapia previa a la infusión de células madres, con riesgo de infecciones oportunistas. El trasplante alogénico de células progenitoras tiene los mismos problemas, aunque produce remisiones más prolongadas.

Tratamientos combinados. Habitualmente se usan las terapias combinadas, para conseguir mejores tasas de respuesta con dosis inferiores de las distintas modalidades. Los esquemas se establecerán según el caso y a criterio del médico de asistencia.

En conclusión, como no existe aún una terapia curativa para los linfomas cutáneos, el objetivo de los distintos tratamientos es mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Seguimiento. Después que el paciente es egresado, el seguimiento se realizará mensual para los que reciban tratamiento sistémico y cada dos meses para los que reciban solo tratamiento tópico. Se hará desde el punto de vista clínico y con exámenes de laboratorio por posibles reacciones adversas a los medicamentos indicados, de acuerdo a estos resultados se tomarán diferentes conductas, como supresión transitoria o definitiva y/o cambio del medicamento. Los chequeos protocolizados completos se realizarán una vez al año en los pacientes controlados, o según sea necesario en los pacientes en que se vea progresión de la enfermedad.

No se dará alta definitiva en ninguno de los casos, aunque se mantengan asintomáticos por tiempo prolongado, ya que se trata de un proceso linfoproliferativo sin criterios de curación.

Referencias bibliográficas

1. Pujol RM, Gallardo F. Linfomas cutáneos. Parte I: micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas. Actas Dermosifiliogr. 2021;112(1):14-23. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.08.003
2. Fuentes Gómez L, Rodríguez Ramírez Z, Rodríguez Poll AD. Eritrodermia y linfomas cutáneo de células T. Multimed. 2020;24(5). Disponible en: https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2080
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133(16):1703-1714. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268

4. Castillo S, Rueda R, Díaz CJ. Linfoma de células T del adulto asociado con HTLV-1 con infiltración en piel. Dermatol Rev Mex. 2018;62(3):256-261. DOI: https://doi.org/10.29176/2590843X.312
5. Jaramillo A, Estrada MP, Arciniegas V, Londoño AM, Saavedra JD. Micosis fungoide con transformación a células T grandes. Dermatol Rev Mex. 2020;64(3):344-350. Disponible en: https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/micosis-fungoide-con-transformacion-a-celulas-t-grandes/
6. Pujol RM, Gallardo F. Linfomas cutáneos. Parte I: Micosis fungoide, síndrome de Sézary y proliferaciones linfoides cutáneas CD30 positivas. Actas Dermosifiliogr. 2021;112(1):14-23. Disponible en: https://www.actasdermo.org/es-linfomas-cutaneos-parte-i-micosis-articulo-S0001731020303070
7. Valencia-Ocampo OJ, Correa LA, Wolff-Idárraga JC, Velásquez-Lopera MM. Micosis fungoide, serie de 41 casos en Medellín, Colombia. Actas Dermosifiliogr. 2022;113(2):202-206. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.01.009
8. Domínguez MA, Reyes CA, Morales MA, Navarrete-Franco G, Ramos J, González MA, et al. Variedades clínicas de micosis fungoide en una cohorte. Gac Méd Méx. 2021;157(1). DOI: https://doi.org/10.24875/gmm.20000052
9. Lebowitz E, Geller S, Flores E, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, et al. Survival, disease progression and prognostic factors in elderly patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: A retrospective analysis of 174 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(1):108-114. DOI: https://doi.org/10.1111/jdv.15236
10. Ministerio de Salud Pública (CUB). Anuario estadístico de salud 2021. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022. Disponible en: https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf



Alteraciones ungueales

Merly Puig Pérez, Teresita Pérez Alonso, Ernesto Arteaga Hernández

Las alteraciones ungueales son un trastorno común en la consulta de dermatología. En muchos casos se encuentran afectadas en el contexto de enfermedades dermatológicas o sistémicas, siendo a menudo un dato clave para el diagnóstico. En la mayoría de las ocasiones, las alteraciones ungueales se deben a infecciones micóticas por dermatofitos, el más frecuente es el *trichophyton*, que producen cambio de la coloración, fragilidad y distrofia ungueal. Las infecciones bacterianas y virales también son causa de cambios de coloración ungueal y deformación.

Además de estos, tenemos las alteraciones ungueales crónicas que acompañan a enfermedades como la psoriasis, liquen plano, alopecia y dermatitis atópica. Es importante resaltar que dentro de los cambios de la coloración nunca se puede descartar el melanoma lentiginoso acral en aquel paciente que sea sugestivo, para lo que la dermatoscopia y la biopsia ungueal son claves.

Diagnóstico clínico

Las alteraciones ungueales incluyen: deformidades en la estructura de las uñas, consistencia alterada, cambios de color (cromoniquia), trastornos de superficie y otras alteraciones.

Deformidades en la estructura:

- Microniquia: uña pequeña (puede asociarse al síndrome de Turner).
- Macroniquia: uña grande. Tanto transversal como longitudinal.
- Anoniquia: congénita (idiopática, en epidermólisis ampollar recesiva) o adquirida (traumatismos, lesión grave sobre la matriz ungueal o como consecuencia del síndrome de Steven-Jhonson y de Lyell, o tras la terapia con retinoides orales).
- Braquioniquia: uña corta en la que predomina el diámetro transversal sobre el longitudinal. Puede ser congénito o adquirido, predomina en el dedo pulgar (uña en raqueta).

- Coiloniquia: (uña en cuchara) pueden ser idiopáticas o adquiridas. Predomina en las manos y suele ser asimétrica. En los niños puede ser de causa fisiológica, en los adultos puede ser de causa ocupacional o por anemia ferripriva. Puede verse también en la diabetes *mellitus*, hipotiroidismo y tirotoxicosis dentro de los padecimientos endocrinos; enfermedad de Raynaud, liquen plano, alopecia areata, porfiria cutánea tarda, acantosis nigricans, avitaminosis.
- Hiperqueratosis subungueal: la onicomicosis dermatofítica es la causa más frecuente.
- Uñas hipocráticas, en vidrio de reloj o dedos en palillo de tambor: pueden ser idiopáticas o adquiridas; las adquiridas se relacionan con afectaciones pulmonares, lupus, alteraciones hematológicas y gastrointestinales, actividades ocupacionales y desnutrición.
- Onicogrifosis: engrosamiento prolongado que da aspecto de cuerno a la uña. Predomina en el primer dedo del pie y generalmente se debe a causas adquiridas, ya sean dermatopatías, infecciones, traumas, entre otros.[1, 2]

Consistencia alterada:

- Hapaloniquia: uña blanda (puede ser un trastorno idiosincrásico o adquirido debido a sustancias queratolíticas, insuficiencia renal crónica, trasplantes.

Cambios en el color: cromoniquia o discromía ungueal. Depende de varios factores: transparencia de la uña, color del lecho, presencia de alteraciones vasculares y acumulación de pigmentos por agentes endógenos o exógenos.

- Melanoniquias: pigmentaciones que oscurecen el plato.
  - Pueden ser benigno: de origen racial, por fricción, medicamentos, infecciones por bacterias como la *Pseudomona* o infecciones por cándidas o dermatofitos que es la llamada melanoniquia dermatofítica. La presencia de nevos melanocíticos benignos y lentigos, se disponen de forma regular y homogénea.[3]
  - Malignos: melanoma maligno subungueal.
- Leuconiquia: coloración blanquecina de las uñas, es la discromía ungueal más frecuente. Puede ser parcial, total, congénita o adquirida. Se clasifica en 3 grupos: leuconiquia verdadera; pseudoleuconquia y leuconiquia aparente.
  - Leuconiquia verdadera: lesión en la lámina o en la matriz causada por queratinización incompleta, puede ser total, estriada, distal o punteada.
  - Pseudomelanoniquia, es originada por enfermedades fuera de la matriz como la onicomicosis.
  - Leuconiquia aparente: se debe a cambios a nivel del lecho ungueal, onicolisis o hiperqueratosis, se asocia a procesos sistémicos como anemia, falo renal, cardiopatías, etcétera.
- Otras tonalidades: síndrome de uñas amarillas, ictericia, candidiasis, uñas de Terry que dan una coloración rosada opaca que va desvaneciendo la lúnula.[2;4]

Trastornos en la superficie:

- Líneas de Beau.
- Onicorrexis.

- Pits.
- Traquioniquia.
- Onicolísis (si es en extremo distal se le denomina onicosquicia; si en el extremo proximal se llama onicomadesis).

Otras alteraciones:

- Onicofagia.
- Pterigion ungueal.
- Perionixis o paroniquia.
- Onicocriptosis.

Algunas enfermedades dermatológicas presentan manifestaciones ungueales, este es el caso de:

- Psoriasis: Pits, mancha salmón, hemorragias en astillas, hiperqueratosis subungueal, onicolisis distal, leuconiquia.
- Liquen plano: Traquioniquia, pterigion ungueal, signo de la tienda, líneas de Beau, onicorrixis, anoniquia, onicolisis.
- Alopecia areata: Pits distribuidos de forma geométrica, traquioniquia, leuconiquia punteada, eritema de la lúnula, onicomadesis.
- Dermatitis atópica: Pits, surcos de Beau, hiperqueratosis subungueal.
- Enfermedad de Darier: escotadura en forma de V.
- Epidermólisis Bullosa: anoniquia.

Existen signos ungueales asociados a enfermedades sistémicas como:

- Uñas hipocráticas: en palillo de tambor; uñas en vidrio de reloj, dedos hipocráticos, acropaquia digital. se relacionan con afectaciones pulmonares, lupus, alteraciones hematológicas y gastrointestinales, actividades ocupacionales y desnutrición.
- Síndrome de la uña amarilla: la uña cesa de crecer en sentido lineal o el crecimiento se reduce mucho. Las uñas están engrosadas y presentan una curvatura transversal y longitudinal excesiva, con desaparición de la cutícula. El color de la uña varía desde un tono claro hasta amarillo oscuro. En la mayoría de los casos de afectan las 20 uñas. El diagnóstico de este síndrome solo requiere la presencia de alteraciones características de la uña. Puede verse en linfedema y alteración de las vías respiratorias como las bronquiectasias, la sinusitis, bronquitis crónica.
- Uñas de Muehrcke: se ve en pacientes con síndrome nefrótico. Se caracteriza por varias bandas blanquecinas transversales paralelas a la lúnula. (leuconiquia aparente).
- Uñas mitad y mitad: aparecen hasta en el 25 % de los pacientes con nefropatía crónica sometidos a hemodiálisis. Afecta a la región proximal de la uña.
- Uñas de Terry: signo común en la cirrosis hepática en un 80 % de los pacientes. Se caracteriza por una leuconiquia aparente que afecta a toda la uña, salvo una banda distal de 1 a 2 mm.

- Enfermedades autoinmunitarias (dermatomiositis, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico): rugosidad, hemorragia y necrosis de la cutícula. Capilaroscopia muestra asas capilares dilatadas. Resorción ósea en la esclerosis sistémica que provoca uñas picudas.
- VIH: onicomicosis. Melanoniquia longitudinal. Carcinoma epidermoide inducido por virus del papiloma humano (tipo 16 más frecuente).

La acropaquía digital puede asociarse a enfermedades sistémicas:

- Congénitas/genéticas:
  - Enfermedades cardiovasculares: cardiopatía congénita (habitualmente cianótica).
  - Malformaciones arteriovenosas pulmonares: a menudo, en el seno de telangiectasia hemorrágica hereditaria.
  - Enfermedad broncopulmonar: fibrosis quística.
  - Otras: dermoperiostitis en láminas (osteoartropatía hipertrófica primaria).
- Adquiridas:
  - Enfermedades broncopulmonares: neoplasias, infecciones crónicas, bronquiectasias, fibrosis pulmonar, sarcoidosis.
  - Enfermedades cardiovasculares: aneurisma o fistula de diálisis, insuficiencia cardiaca congestiva, endocarditis bacteriana.
  - Enfermedades gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal, carcinomas, infestaciones, enfermedades hepáticas.
  - Infección: VIH, sepsis del injerto arterial.
  - Enfermedades endocrinas: Enfermedades tiroideas, Hiperparatiroidismo secundario.
  - Otras: síndrome de POEMS, abuso de laxantes, hemiplejia, traumatismos, lesión del nervio mediano.

A continuación, se muestran las anomalías ungueales que pueden ser producidas por diferentes grupos farmacológicos:

- Surcos de Beau y onicomadesis: antineoplásicos.
- Leuconiquia verdadera: antineoplásicos.
- Adelagazamiento y fragilidad de la uña: antineoplásicos, retinoides.
- Onicolisis/fotoonicolisis: antineoplásicos (sobre todo taxanos), tetraciclinas, psoralenos, AINE.
- Leuconiquia aparente: (ejemplo, uñas de Muehrcke) antineoplásicos.
- Melanoniquia: antineoplásicos, psoralenos, cidovudina (AZT).
- Cambio de color no melánico: minociclina, antipalúdicos, oro, plata.
- Panadizo y granulomas piógenos periungueales: retinoides, antirretrovirales (indinavir, efavirenz, lamivudina), Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (ejemplo: cetuximab, genfitinib, erlotinib, panitumumab), metotrexato, capecitabina, sirolimus.
- Alteraciones isquémicas: beta-bloqueantes, bleomicina.
- Hemorragias en astilla: inhibidores de la tirosina cinasa y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Estudios diagnósticos

Diagnóstico microbiológico. se realizará en el departamento de microbiología, donde mediante el raspado de la tabla ungueal y los medios de cultivo para hongos, se determinará el causante de la afección, o si está sobre infectando una uña dañada por otra enfermedad de base.

Examen directo con KOH y cultivo para la detección de hifas o de formas fúngicas cortas, en el caso de cándidas, se encontraran levaduras o seudohifas.[5,6]

Diagnóstico dermatoscópico. Se observará la coloración y si es de causa melánica o no. También ayuda con el diagnóstico de la psoriasis ungueal, de las onicomicosis y de distintas enfermedades sistémicas como la esclerodermia.

Diagnóstico de las alteraciones ungueales mediante la exploración de las distintas partes del aparato ungueal:

- Pigmentaciones ungueales: lamina ungueal, borde distal, pliegue proximal.
- Psoriasis ungueal: lamina ungueal, lecho ungueal, hiponiquio.
- Onicomicosis: lamina ungueal.
- Enfermedades sistémicas: pliegue proximal.

La exploración clínica de una melanoniquia puede revelar características que sugieren melanoma y permite seleccionar aquellas pigmentaciones que requieren escisión y estudio histológico (tabla 2.4). El primer paso para establecer el diagnóstico diferencial de las pigmentaciones ungueales mediante la onicoscopia es tener en cuenta el color que se observa (marrón/negro, rojo, gris) y como está dispuesto (patrón regular o irregular).[7]

Tabla 2.4. Regla del ABCDEF para diferenciar melanoniquia benigna de maligna. Signos sugestivos de malignidad

Regla	Parámetros	Signos sugestivos de malignidad
A (age)	Edad	50 - 70 años. Origen africano/asiático
B (band)	Banda	Alrededor de 3 mm marrón (*brown*) /negro(*black*)
C (change)	Cambios	En la banda/en la morfología ungueal
D (digit involved)	Dedo afectado	1er dedo, afectación de una sola uña
E (extensión)	Extensión	Signo de Hutchinson
F (family and personal history)	Historia familiar o personal	Síndrome de nevus displásico, antecedente de melanoma

Diagnóstico histopatológico: confirma el diagnóstico. Se realizará mediante la toma de biopsia de alguna de las estructuras del aparato ungueal, según indique el médico, previa asepsia y antisepsia del área y luego de haber colocado anestesia local o troncular. Esta puede ser incisional, exicional y mediante ponche, afeitado, curetaje o por tajada de melón.[3,8] La muestra será conservada en formol y llevada al departamento de anatomía

patológica, donde será procesada y valorada por el patólogo. Los hallazgos histológicos serán: psoriasis, liquen plano, tumor glómico, melanoma, nevomelanocitico, reacción toxico medicamentosa, enfermedad de Darier, infección fúngica, hematomas, otros.

Tratamiento

El tratamiento depende de la etiología.

En onicomicosis se indica:

- Uso selectivo de terbinafina o itraconazol por vía oral.
- Uso ocasional de los tratamientos tópicos (ejemplo, eficonazol, tavaborol, ciclopirox al 8 %, amorolfina).

La onicomicosis no siempre se trata debido a que, en muchos casos, es asintomática, muy leve y es poco probable que cause complicaciones. Por otra parte, los fármacos por vía oral más eficaces son potencialmente hepatotóxicos y provocan interacciones farmacológicas graves. Algunas indicaciones propuestas para el tratamiento incluyen:

- Celulitis previa del mismo lado.
- Diabetes u otros factores de riesgo para celulitis.
- Presencia de síntomas molestos.
- Afectación psicosocial.
- Deseo del paciente de mejorar desde el punto de vista cosmético (controvertido).

El tratamiento de la onicomicosis consiste en forma típica en terbinafina o itraconazol por vía oral. La terbinafina en dosis de 250 mg/día durante 12 semanas (6 semanas para las uñas de las manos) o terapia en pulsos con 250 mg/día durante 1 semana al mes, hasta que la uña esté libre de trastornos y logre una tasa de curación del 75 al 80 %. El itraconazol, en dosis de 200 mg 2 veces al día, durante 1 semana al mes por 3 meses, logra una tasa de curación del 40 al 50 %, aunque se estima una tasa de recurrencia de entre el 10 y el 50 %.

No es del todo necesario mantener el tratamiento hasta que hayan desaparecido todas las alteraciones de las uñas, ya que estos fármacos se mantienen unidos a la lámina ungueal y continúan siendo eficaces aun después de concluir su administración; sin embargo, el riesgo de recidiva puede ser mayor en estos casos. La uña afectada no tendrá un aspecto normal, la que comienza a crecer si será sana. El fluconazol también puede ser una opción.[4,9] Los nuevos agentes tópicos efinaconazol y tavaborol pueden penetrar en la lámina ungueal y son más eficaces que los agentes tópicos más antiguos.

Los tratamientos experimentales incluyen nuevos sistemas de administración de terbinafina. Los antimicóticos tópicos en forma de esmalte de uñas que contienen efinaconazole 10 %, ciclopirox al 8 % o amorolfina al 5 %; en ocasiones pueden ser eficaces como tratamiento primario (curación de un 30 %), y pueden mejorar las tasas de curación cuando se emplean como adyuvantes de los fármacos orales, sobre todo en infecciones resistentes.

Para evitar las recidivas, el paciente debe recortarse las uñas, secarse bien los pies después del baño, usar calcetines absorbentes y polvos antimicóticos. Los zapatos viejos pueden contener una alta densidad de esporas y, de ser posible, no deben utilizarse.

Psoriasis ungueal: se indica valoración por la consulta protocolizada para uso de tratamiento sistémico, así como uso de lacas ungueales con esteroides o con ácido salicílico. Aplicación de 5 fluoracilo, calcipotriol, urea al 20 %, esta última sola o combinada con el 5 fluoracilo.[2,10]

Melanoma lentiginoso acral: estadiaje del melanoma y definir conducta según este, que va desde la exéresis quirúrgica total de la lesión hasta la amputación de la falange comprometida.

Liquen plano: tratamiento sistémico con esteroides, en dependencia de la afectación.

Tumor mixoide: se procederá a la extirpación del mismo. Como alternativa terapéutica se puede utilizar el masaje diario durante 14 semanas, donde se reportan casos de desaparición de tumor y mejoramiento de la tabla ungueal.

Onicocriptosis: retiro y recorte de la espícula ungueal. Legrado del tejido de granulación. En casos más complejos se realiza matricectomía, con radiocirugía o quirúrgica.

Paroniquia aguda: la causa más común de esta se debe a infecciones bacterianas, por lo que se utilizan antibióticos orales, fomentos antisépticos y pomada antibiótica. Se puede realizar incisión y drenaje si el edema y el dolor no mejoran.

Paroniquia crónica: eliminar factores desencadenantes. Pomadas antimicóticas, agentes tópicos antisépticos. Aplicación de ácido acético al 4 % en caso de colonización por *Pseudomona aeruginosa*.

Información a pacientes y familiares. A todo paciente o familiar se le informará sobre las investigaciones a que se someterá para llegar a diagnóstico de su enfermedad. Se les explicarán los riesgos y beneficios de los procedimientos quirúrgicos de biopsia ungueal, a los que se someterán los pacientes con esta indicación.

Referencias bibliográficas

1. Cabezas R, Leis V, Súarez R. Uñas y enfermedades sistémicas. Piel. 2006;21(9):430-434. 1. Cabezas R, Leis V, Súarez R. Uñas y enfermedades sistémicas. Piel. 2006;21(9):430-434. DOI: https://doi.org/10.1016/S0213-9251(06)72531-X
2. Iglesias M, Amores E, Salleras M. Semiología de la patología ungueal. Piel. 2020;35(1):247-255. DOI: https://doi.org/10.1016/j.piel.2019.08.002
3. García J, Hernández C. Aplicación del anticuerpo CD34 en el diagnóstico diferencial de los tumores fusocelulares. VITAE. 2002; (11). Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=643815
4. Spicknall KE, Zirwas MJ. Clubbing: An update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. J Am Acad Dermatol. 2005;52(6):1020-1028. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928621/

5. Palacios D, Díaz RA. Dermatoscopia para principiantes (I): características generales. Semergren. 2017;43(3):216-221. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.11.009
6. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, Sera F, Corona R, Alsina M, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. J Clin Oncol. 2006;24(12):1877-82. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.0864
7. Fawcett RS, Linford S, Stulberg DL. Nail abnormalities: Clues to systemic disease. Am Fam Physician. 2004;69:1417-1424. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15053406/
8. Zalaudek I, Kittler H, Marghoob AA, Balato A, Blum A, Dalle S, et al. Time required for a complete skin examination with and without dermoscopy: a prospective, randomized multicenter study. Arch Dermatol. 2008;144(4):509-13. DOI: https://doi.org/10.1001/archderm.144.4.509
9. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Agero AL, Scope A, Rajadhyaksha M, Halpern AC, et al. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. Arch Dermatol. 2007;143(3):329-38. DOI: https://doi.org/10.1001/archderm.143.3.329
10. Grover C, Bansal S. A Compendium of intralesional therapies in nail disorders. Indian Dermatol Online J. 2018;9(6):373-382. DOI: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_280_18



Melasma

Martha Eduviges Amador Díaz, Sonia Eduarda Collazo Caballero

El melasma es una hiperpigmentación adquirida, simétrica, de origen multifactorial, resistente y con alto efecto en la calidad de vida de los pacientes. Afecta a millones de personas a nivel mundial, con notable predominio en el sexo femenino. En nuestro clima donde impera el sol, está condicionado el sustrato para la aparición de múltiples afecciones dermatológicas y, entre ellas, el melasma.

De etiología diversa, se consideran varios factores de riesgo desencadenantes: los genéticos y la radiación ultravioleta, los fototipos de piel, según la Clasificación de Fitzpatrick III y IV, el embarazo y las hormonas (anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal), la enfermedad tiroidea y, en especial, de tipo tiroiditis autoinmune, enfermedades hepáticas y medicamentos como la fenitoina, entre otros. Histológicamente, según el sitio donde se acumule el pigmento, el melasma puede ser epidérmico, dérmico o mixto.[1-7]

La Dermatología es una especialidad integral, donde la Cosmiatría basada en solidos elementos clínicos cada día se perfecciona. Por lo antes expuesto, en busca de soluciones terapéuticas, reales y objetivas, con el fin de mejorar la estética facial y la salud física, psíquica y social en los pacientes, surgió la motivación de realizar el protocolo de diagnóstico y tratamiento de esta entidad que estandariza los servicios asistenciales de dermatología del Hospital Hermanos Ameijeiras.

Criterios diagnósticos

Criterios de admisibilidad. Pacientes con diagnóstico clínico de melasma con o sin confirmación histológica.

Datos de identidad del paciente. Se recogerá nombre y apellidos de los pacientes, edad en años, sexo, raza, estado civil, ocupación, dirección particular, teléfono o correo electrónico y número de historia clínica.

Sospecha clínica: máculas hiperpigmentadas de criterios diagnósticos y terapéuticos del melasma. Color marrón claro u oscuro, de bordes bien definidos que se desarrolla lenta y simétricamente, localizadas en la cara.

Diagnóstico. Con la sospecha clínica, se realizará biopsia de piel de las lesiones hiperpigmentadas de la cara donde, de acuerdo a la localización del pigmento, se clasificará en epidérmico, dérmico y mixto. Esto determinará la profundidad de la afección. Teniendo en cuenta la variación en la respuesta terapéutica donde a mayor profundidad menor respuesta, se decide incluir en este protocolo solamente a los pacientes con diagnóstico de melasma epidérmico realizado a través del estudio histopatológico.

Puede ser utilizada también la lámpara de luz de Wood para confirmar la profundidad, si la mancha es más evidente con esta luz se puede suponer que hay presencia de un melasma epidérmico.

En cuanto a la severidad del melasma, se clasifica según el índice MASI (del inglés *Melasma Area and Severity Index*), que fue creado por Kimbrough Green para estandarizar la evaluación subjetiva del melasma, clasificándose en melasma leve, moderado y severo. [1-4]

Tratamiento

Se indican tratamientos combinados de: protección solar, vitamina C, jabón de peloides Naurij, hidroquinona 4 %, esteroides tópicos, peeling de ácido salicílico 30 % (figura 2.1):

- Evitar la exposición solar.
- Vitamina C (500 mg): dos tabletas diarias.
- Protector solar (FPS 30 o mayor): aplicar en la cara por la mañana antes de la exposición al sol y cada 4 h.
- Jabón de peloides Naurij. Dejar la espuma durante 15 minutos y enjuagar con abundante agua.
- Hidroquinona 4 %: sola o combinada con retinoides (tretinoína) y esteroides. Aplicar por la noche limitándola a las lesiones,
- Ácido azelaico 20 %: aplicar dos veces al día, durante 6 meses, puede causar irritación los primeros días por lo que se usa con cuidado.
- Peeling químico: ácido salicílico 30 % en loción y/o ácido retinoico 5 % en crema, aplicar en el rostro una vez al mes por 6 meses (véase guías prácticas).
- Peeling de Jessner: (fórmula de ácido salicílico 14 g, resorcinol 14 g, ácido láctico (85 %) 14 g, etanol para completar 100 mL). Aplicar en el rostro una vez al mes en la consulta, por 6 meses. (véase guías prácticas).
- Peeling de ácido tricloroacético (ATA) 30 %: aplicar una vez al mes en el rostro en la consulta.

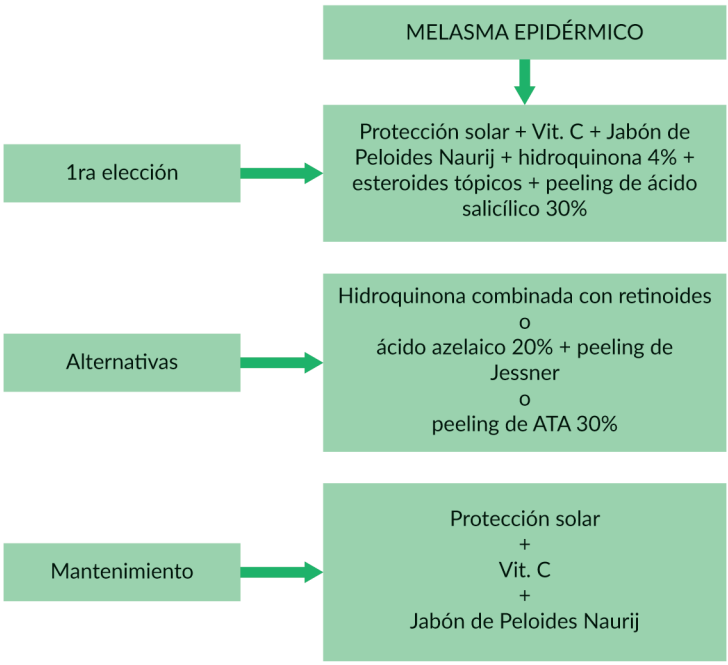


Fig. 2.1. Algoritmo terapéutico para el melasma

Información a pacientes y familiares. A todo paciente o familiar se le informará sobre el tratamiento a realizar y los cuidados que debe tener antes y después del tratamiento. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento con peeling químico, se le hará el consentimiento informado por escrito que se adjuntará a la historia clínica del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Ibrahim F, Sharaf MK, El-Deen AK, Shimizu K. A New HPLC-DAD Method for the concurrent determination of hydroquinone, hydrocortisone acetate and tretinoin in different pharmaceuticals for melasma treatment. J Chromatogr Sci. 2019;57(6):495-501. DOI: https://doi.org/10.1093/chromsci/bmz020
2. Garg S, Vashisht KR, Makadia S. A prospective randomized comparative study on 60 Indian patients of melasma, comparing pixel Q-switched NdYAG (1064 nm), super skin rejuvenation (540 nm) and ablative pixel erbium YAG (2940 nm) lasers, with a review of the literature. J Cosmet Laser Ther. 2019;21(5):297-307. DOI: https://doi.org/10.1080/14764172.2019.1605447

3. Pekmezci E. A novel triple combination in treatment of melasma: Significant outcome with far less actives. J Cosmet Dermatol. 2019;18(6):1700-1704. DOI: https://doi.org/10.1111/jocd.12904
4. Pollo CF, Miot LDB, Meneguin S, Miot HA. Development and validation of a multidimensional questionnaire for evaluating quality of life in melasma (HRQ-melasma). An Bras Dermatol. 2018;93(3):391-396. DOI: https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186780
5. Sarkar R, Ghunawat S, Narang I, Verma S, Garg VK, Dua R. Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and melasma quality of life index in melasma. J Cosmet Dermatol. 2019;18(4):1066-1073. DOI: https://doi.org/10.1111/jocd.12911
6. Silpa-Archa N, Kohli I, Chaowattanapanit S, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique. J Am Acad Dermatol. 2017;77(4):591-605. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.01.035
7. Truchuelo M, Cerdá P, Fernández LF. Peeling químico, una herramienta útil en la consulta. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(4):315-322. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.09.014



Psoriasis complicada

Teresita Pérez Alonso, Merly Puig Pérez, Alberto C. Castillo Oliva

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, sistémica, crónica de la piel, de base inmunogenética que afecta al 2 % de la población cubana. Se presenta en pacientes de cualquier edad y se caracteriza por la eflorescencia de lesiones eritemato-escamosas que evolucionan por brotes de intensidad variable durante toda la vida del enfermo.

Las manifestaciones clínicas, tanto cutáneas como articulares (artritis psoriásica), ocasionan molestias físicas y psicológicas, afectando las actividades sociales y laborales. Además, se asocia a una serie de enfermedades como la diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, que afecta considerablemente la calidad de vida de estos enfermos y dificultan su tratamiento.

Hasta el presente no existe tratamiento curativo para la psoriasis, pero hay una serie de medicamentos y procederes que pueden mejorar y controlar la enfermedad por largos periodos de tiempo. El objetivo de los tratamientos actuales, en resumen, es minimizar la gravedad y la extensión de la enfermedad y su interferencia con la calidad de vida.

La consulta protocolizada de psoriasis organizada en este centro desde hace 30 años, brinda tratamiento sistémico, lo que permite centralizar los recursos disponibles y se convierte de hecho en una consulta docente e investigativa.

Criterios de admisibilidad

Se admitirán en este protocolo los casos de psoriasis ya diagnosticados, que presenten complicaciones o formas evolutivas que requieran una atención especializada. Se consideran dentro de éstas las siguientes:

– Psoriasis localizada que no responde al tratamiento convencional.

- Psoriasis generalizada.
- Psoriasis eritrodérmica.
- Psoriasis pustulosa (generalizada y localizada).
- Psoriasis artropática.
- Protocolos de investigación.

Características clínicas

Las características clínicas y evolutivas de estos tipos de psoriasis se describen a continuación:

- Psoriasis localizada: afectación de menos del 25 % de superficie corporal (reingresan cuando no responden al tratamiento convencional).
- Psoriasis generalizada: psoriasis en placas crónicas que afecta más de 25 % de superficie corporal.
- Psoriasis eritrodérmica: forma generalizada y grave de la enfermedad, con elevada morbilidad y potencialmente fatal, en la que se afecta la totalidad del tegumento cutáneo. Se acompaña de fiebre, toma del estado general, leucocitosis y alteraciones sistémicas (hidroelectrolíticas, metabólicas y de termorregulación).

Formas clínicas de psoriasis pustulosa generalizada

Psoriasis pustulosa generalizada (Von Zumbsch): cuadro severo y agudo caracterizado por la aparición de placas intensamente eritematosas que en pocas horas confluyen, sembradas de una gran cantidad de pústulas pequeñas y estériles, que rápidamente se secan y desaparecen, renovándose en sucesivos brotes. El cuadro se acompaña de fiebre, mal estado general, leucocitosis y eritrosedimentación acelerada. En ausencia de tratamiento adecuado, el proceso puede ser mortal por la deshidratación, sepsis intercurrente, hipoalbuminemia e hipocalcemia.[1,2]

Psoriasis pustulosa exantemática: tiende a aparecer después de una infección viral y se manifiesta con pústulas diseminadas en una psoriasis generalizada en placas. A diferencia de la de Von Zumbusch, no hay síntomas constitucionales y el trastorno no tiene tendencia a recidivas.

Psoriasis pustulosa anular: es una variante infrecuente de la psoriasis pustulosa. En general, se presenta con una forma anular o circinada, las lesiones pueden aparecer al comienzo de una psoriasis pustulosa, con tendencia a diseminarse y a formar grandes anillos; o pude desarrollarse durante la evolución de una psoriasis pustulosa generalizada. Las características clínicas típicas son pústulas sobre un eritema anular centrífugo.[2]

Impétigo herpetiforme: psoriasis pustulosa que aparece en el embarazo con características clínicas similares a la anterior. En general, comienza a principio del tercer trimestre y persiste hasta el parto. Tiende a desarrollarse más precozmente en los embarazos subsiguientes, se asocia frecuentemente con hipocalcemia.

Psoriasis pustulosa localizada: existen dos formas clínicas:

- Palmo plantar (tipo Barber): se caracteriza por brotes repetidos de pústulas estériles sobre base eritematosa de forma simétrica en palmas y plantas, por confluencia de varias pústulas llegan a formarse verdaderas lagunas de pus.
- Acrodermatitis continua (Hallopeau) o psoriasis acral: erupción pustulosa de los dedos, especialmente de las manos, que se inicia alrededor de las uñas y se extiende de forma proximal. Afecta el lecho y matriz ungueal, dando lugar a onicodistrofia e incluso pérdida de las uñas.

Psoriasis artropática: se trata de una artropatía seronegativa que puede adoptar distintos patrones. En general, aparece en pacientes ya diagnosticados de psoriasis, aunque puede preceder o coincidir con el cuadro cutáneo.[1,3]

Exámenes complementarios

- Hematológicos. Hemograma completo. Eritrosedimentación. Conteo de plaquetas. Glicemia. Creatinina. Colesterol, triglicéridos, HDL-col. Lipidograma.
- Exudado nasofaríngeo y vaginal.
- ASAT, ALAT, FAL, albumina y proteínas.
- Ácido úrico, cituria.
- VDRL Y HIV.
- Elastografía hepática.
- Exámenes bacteriológico y micológico.
- Biopsia de piel. Biopsia hepática.
- Drenaje biliar.
- Heces fecales.
- Ultrasonido abdominal (superior) y de tiroides.
- Radiografía de tórax, (PFR y TAC de pulmón).
- Doppler carotideo (si es necesario)
- Hormonas tiroideas.
- Factor reumatoide.

Criterios diagnósticos:

- Cuadro clínico característico de psoriasis, con presencia de los signos característicos de la entidad.
- Biopsia de piel para la confirmación histológica caracterizada por:
  - Hiperqueratosis con paraqueratosis.
  - Acantosis de los procesos interpapilares, con engrosamiento en su parte inferior y adelgazamiento de la porción suprapapilar.

- Ausencia de la capa granulosa.
- Formación de microabcesos de Munro-Saboraud con neutrófilos picnóticos y formación ocasional de la pústula espongiforme de Kogoj.
- En dermis superficial hay vasodilatación e infiltrado inflamatorio mononuclear.

Tratamiento

En el manejo del paciente con psoriasis es importante establecer una óptima relación médico paciente que permita hacerle comprender la naturaleza crónica de su enfermedad.

Estrategias:

- Eliminación de los posibles factores desencadenantes como: infecciones, tabaquismo, obesidad, medicamentos (beta bloqueadores, antiinflamatorio no esteroideos, sales de litio, antipalúdicos, trastornos metabólicos y estrés).
- Individualizar el tratamiento de acuerdo a las diversas formas clínicas de la enfermedad y a las circunstancias personales, laborales y socioeconómicas de cada individuo.
- Instauración de tratamiento alternativo para minimizar los efectos adversos de los medicamentos.

Según alcance del mismo, el tratamiento puede ser dividido en: tópico, con luz ultravioleta, tratamiento sistémico (este debe reservarse para las formas complicadas de la psoriasis), tratamientos combinados.

Tratamiento tópico

- Emolientes y queratolíticos: indicado en todas las formas clínicas de psoriasis, excepto en la invertida. Los emolientes hidratan el estrato corneo, evitando la formación de fisuras y los queratolíticos eliminan el exceso de escama.
  - Emolientes: vaselina, vasolanolina, aceites vegetales y minerales, urea.
  - Queratolíticos: ácido salicílico (3 y 6 %).
- Alquitranes: (LCD, brea, TAR). Se utilizan en la noche, alternando con los corticoides tópicos en el día.
- Antralina (Ditranol (0,4 y 2 %). Terapia de contacto breve: aplicar pasta de ditranol durante 30 minutos y se retira.
  - Método de Ingram: baño alquitranado, seguido de administración de UVB y la aplicación de pasta de ditranol por 24 h.
- Corticoides tópicos: (monometasona, hidrocortisona, crema de dexametasona, prednicarbamato, clobetasol), en aplicación diaria o en cura oclusiva.
- Derivados de la vitamina D3: (calcipotriol 0,005 % y tacalcitol) se utilizan solos o combinados con esteroides 1 o 2 veces al día. No exceder los 120 g a la semana.

Necesitan 8 a 12 semanas para alcanzar el efecto máximo. Puede utilizarse combinado con fototerapia (UVB y Puva).[4,5]

- Retinoides: (Tazaroteno) (0,1 y 0,05 %). Se utiliza solo o combinado con esteroides, una vez al día. Necesitan de 10 a 12 semanas para alcanzar el efecto máximo. Puede utilizarse combinado con fototerapia.

Tratamiento con luz ultravioleta

Consiste en aprovechar el efecto beneficioso que las radiaciones electromagnéticas no ionizantes, particularmente el UVB y UVA, tienen sobre la psoriasis.

Existen 2 modalidades:

- Fototerapia: se basa en la administración de dosis crecientes de UVB sin asociarlo a ningún fármaco.
- Fotoquimioterapia:
  - PUVA (psoralenos + UVA): dosis de 0,6 a 0,8 mg/kg de peso, vía oral, seguido a las 2 h de UVA, 2 o 3 veces a la semana.
  - Método de Goeckerman.
  - RePUVA, DUVA, DUVB.

Tratamiento sistémico

- **Metotrexate**: (tableta 2,5 mg y bulbo 50 mg). Forma de administración:
  - Oral: 3 dosis semanales separadas cada 12 horas (generalmente no excede los 15 mg).
  - Intramuscular: 1 dosis semanal (0,2 a 0,4 mg/kg de peso).
  - Una vez blanqueado el paciente se disminuye la dosis cada 4 o 6 semanas.
- Observaciones:
  - Son requisitos indispensables para su uso una función renal, hepática y hematopoyética conservada.
  - Se debe hacer un test de embarazo a toda mujer en edad fértil y es necesaria la contracepción hasta 3 meses después de su finalización.
  - Considerar siempre las contraindicaciones absolutas o relativas del uso del medicamento.
- Evaluación pretratamiento en la terapia con metotrexate (Mtx):
  - Historia clínica y examen físico.
  - Exámenes de laboratorio.
  - Conteo de glóbulos rojos, blancos y plaquetas.
  - Funcionamiento renal (orina, urea y creatinina).
  - Funcionamiento hepático (TGO, TGP, FAL, bilirrubina).
  - Radiografía de tórax, prueba funcional respiratoria y tomografía, de ser necesario.
  - Prueba de embarazo.

- Información oral y escrita en relación con la efectividad clínica y los efectos secundarios de la droga.

– Monitoreo necesario en la terapia con Methotrexate:
  - Conteo de leucocitos y plaquetas (a los 7 días de iniciado el tratamiento y después cada 4 o 6 semanas.
  - Hemoglobina, examen de orina, creatinina sérica, funcionamiento hepático (cada 4 o 6 semanas).
  - Radiografía de tórax (anual), prueba funcional respiratoria y tomografía, si sospecha de fibrosis pulmonar.
  - Biopsia hepática (cada 1 o 1,5 g de dosis acumulada, si elevación de enzimas hepáticas o hepatopatía, o en pacientes sin alteraciones hepáticas con dosis mayores a 3,5 g, esto siempre es discutido y analizado con el hepatólogo por tratarse de una prueba riesgosa).
  - Elastografía hepática por sospecha de fibrosis hepática.

Ciclosporina: (cápsula de 25 y 100 mg). Vía oral, 2,5 a 5 mg/kg/día.

– Indicaciones: en situaciones agudas de la enfermedad, interrumpiéndola posteriormente y utilizando tratamientos más seguros a largo plazo.
– Observaciones: exige un estricto control de la función renal y la tensión arterial.

Micofenolato mofetilo: 1 g vía oral 2 veces al día.

Otros medicamentos (de acuerdo a su disponibilidad):

Acitretin. De elección en la psoriasis eritrodérmicas y formas pustulosas. Es más lenta su respuesta en la forma en placas crónicas. Vía oral, 0,25 a 0,6 mg/kg/día. Máxima eficacia terapéutica: 0,5 mg/kg/día durante 2 a 3 meses. Una vez blanqueado, dosis de mantenimiento, 0,2 a 0,4 mg/kg/día por 3 a 6 meses.

Controles necesarios en el tratamiento con Acitretin:

– Controles clínicos y de laboratorio previos al tratamiento:
  - Excluir enfermedades graves del hígado, riñón y del metabolismo, tales como diabetes e hiperlipidemias.
  - Test de embarazo, es necesario una contracepción adecuada desde un mes antes hasta 2 años después del tratamiento en pacientes en edad fértil.
  - Información oral y escrita en relación con la efectividad clínica y los efectos secundarios.
– Controles durante el tratamiento:
  - Control de los lípidos plasmáticos, enzimas hepáticas y creatinina sérica, al principio cada 2 semanas y luego cada 6 o 12 semanas.

Otras opciones terapéuticas incluyen: aziatropina, hidroxiurea y los esteres del ácido fumárico, en casos con contraindicación a los medicamentos anteriores.

Tratamientos combinados

Tratamiento de la eritrodermia psoriásica y pustulosa generalizada:

1. Hospitalización y reposo del paciente.
2. Baños antisépticos 2 veces al día (permanganato de potasio 1:20 000 o sulfato de zinc y cobre en papelillos de 5 g).
3. Dieta hiperproteica.
4. Medicamentos:
   - Uso de cremas emoliente (crema de Avena).
   - Antibióticos sistémicos, seleccionar uno de los siguientes:
     - Penicilina RL: 1 bulbo intramuscular cada 12 horas por 10 días.
     - Ceftriaxona (Rocephyn): 1 g intramuscular cada 12 horas por 10 días.
     - Gentamicina: 80 mg intramuscular cada 12 horas por 10 días.
     - Amikacina: 500 mg intramuscular cada 12 horas por 10 días.
     - Eritromicina: 500 mg (oral) cada 6 horas por 10 o 14 días.
   - Otros medicamentos:
     - Acitretin (de elección) 0,25 a 0,75 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas, con disminución posteriormente de la dosis; o
     - Metotrexate a iguales dosis señaladas anteriormente; o
     - Ciclosporina a iguales dosis señaladas.
     - Terapia biológica (Infliximab) por su rápida acción y respuesta.

En el impétigo herpetiforme (psoriasis pustulosa en el embarazo), está indicado el ingreso en terapia intensiva e interrupción del embarazo.[1,5]

Tratamiento de la psoriasis pustulosa localizada:

- Tratamiento tópico: Corticoides o corticoides + antibiótico
- Tratamiento sistémico:
  - Acitretin (de elección) dosis similares a las expuestas.
  - Metotrexate: dosis similares establecidas.
  - Ciclosporina: 2mg/kg/día.
- Fotoquimioterapia (PUVA).

Tratamiento de la psoriasis artropática: debe realizarse en colaboración con reumatología.

- Fisioterapia.
- Metotrexate (igual dosis e ir disminuyendo hasta dosis de mantenimiento de 7,5 mg semanales) o acitretin (0,5 mg/kg/día por 4 a 8 semanas).
- AINE.

- Lefunomida.
- Sulfasalazina: 500 mg/día por 3 días; si tolerancia, aumentar a 1 o 3 g/día.
- Terapia biológica.

Tratamiento biológico en psoriasis. Actualmente, el tratamiento biológico es una alternativa eficaz para los pacientes con psoriasis moderada a severa y con poca respuesta a los tratamientos convencionales. Constituyen un tratamiento seguro y bien tolerado, lo que representa un factor decisivo para su uso, pero su alto costo ha dificultado su uso en nuestro medio.[6-10]

Se clasifican en dos categorías:

- Inhibidores del factor de necrosis tumoral: adalilumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab.
- Inhibidores de la IL-12/IL-23: ustekinumab.

Además, se cuenta con un anticuerpo monoclonal anti CD6 (Itolizumab) de producción nacional, que reportó excelentes resultados en el tratamiento de la psoriasis moderada y severa en ensayo clínico multicéntrico realizado con participación de la institución.

Evaluación y control. La detección de complicaciones, tanto clínicas como secundarias al uso de medicamentos, se realizará por el chequeo periódico (cada 6 semanas) de los pacientes atendidos en consulta, que incluye examen físico y complementarios. Se determinará el tiempo que el paciente permanece blanqueado y la aparición de nuevos brotes.

Referencias bibliográficas

1. Jorquera EL. Asociación entre psoriasis y enfermedad tiroidea autoinmune [Tesis] . Argentina: Universidad Nacional Arturo Jauretche; 2019. Disponible en: https://biblioarchivo.unaj.edu.ar/uploads/e049035e05387d0face1be0a05631e7cca0c8309.pdf
2. Martínez M, Lorero P, Carusso R, Morales C, Arretche V, Nicola A, Fossart M, Cueto M. Psoriasis vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). Arch Med Interna. 2013; 35(3):93-100. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v35n3/v35n3a06.pdf
3. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. Br J Dermatol. 2011;165(6):1162-8. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10526.x
4. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol. 2007;57(1):1-27. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.07.073
5. Yorulmaz A, Artuz F. A study of dermoscopic features of nail psoriasis. Postepy Dermatol Alergol. 2017;34(1):28-35. DOI: https://doi.org/10.5114/ada.2017.65618

6. Miedany YE, Gaafary ME, Youssef S, Ahmed I, Nasr A. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. Clin Rheumatol. 2015;34(2):307-313. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-014-2630-2
7. Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Ultrasonography reveals nail thickening in patients with chronic plaque psoriasis. Arch Dermatol Res. 2012;30(4):727-732. DOI: https://doi.org/10.1007/s00403-012-1274-9
8. Hedemann L, Xinran L, Cindy NK, Muhammad IH. Associations between psoriasis and mental illness: an update for clinicians. Gen Hosp Psychiatry. 2022;75:30-37. DOI: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2022.01.006
9. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D'Agostino M, Caldarola G. Tacrolimus 0,1 % ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(8):1003-1006. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04642.x
10. Bianchi L, Soda R, Diluvio L, Chimenti S. Tazarotene 0,1 % gel for psoriasis of the fingernails and toenails: an open, prospective study. Br J Dermatol. 2003;149(1):207-209. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05392.xx

Urticaria crónica

Armando Ginard Cabanas, Iglermys Figueroa García, Ilonka Estruch Fajardo

La urticaria constituye un síndrome eruptivo que expresa una manifestación reactiva de la piel. Se caracteriza por la aparición paroxística de habones, de forma, tamaño y distribución variables, muy pruriginosos, localizados en la dermis y que, a menudo se acompañan de un cortejo de síntomas generales.

Dependiendo de las mismas o similares alteraciones patológicas, puede aparecer un edema localizado en la dermis profunda o el tejido celular subcutáneo, pero que en ocasiones se extiende a las mucosas o a los órganos internos, poniendo en peligro la vida. Se prefiere la denominación de edema alérgico subcutáneo y no angioedema o edema angioneurotico, por considerarlo un término más preciso y mejor definido.[1]

Tanto la urticaria como el edema alérgico subcutáneo, para ser considerados como crónicos, deben presentarse por no menos de 6 semanas consecutivas, con aparición diaria o más de dos veces por semana. La urticaria se manifiesta con la aparición paroxística de lesiones habonosas, generalmente muy pruriginosas, aisladas o confluentes en grandes placas de bordes policíclicos.

El habón consiste en una pápula o placa edematosa de color eritemato-rosado, evanescente, de palidez central, de forma circular y de tamaño variable. Generalmente las lesiones se establecen en minutos y desaparecen en menos de 24 h, reapareciendo diariamente o con intervalos de algunos días. En otros casos persisten, cambiando su lugar de localización, pero manteniéndose en todo momento algunos elementos eruptivos.

El edema alérgico subcutáneo consiste en placas edematosas, de bordes mal delimitados, situados profundamente en la piel. Puede localizarse en cualquier zona, pero lo hace preferentemente en los párpados, labios y genitales.

Predomina una sensación de ardor o presión más que de prurito. La urticaria y el edema alérgico subcutáneo pueden acompañarse de otros síntomas como: náuseas, vómitos, diarreas, epigastralgias, disnea y asfixia; esto último debido al edema de la laringe, así como síntomas cardiovasculares: hipotensión y taquicardia.[1,2]

Criterios de admisibilidad

Se evaluarán todos los pacientes con padecimiento de urticaria crónica remitidos de: policlínicos del área, otros servicios del hospital y los ingresados por este motivo. Se incluirán en el protocolo aquellos pacientes que cumplan con los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes de ambos sexos.
  - Pacientes de 19 años en adelante.
  - Con síntomas de urticaria crónica y edema alérgico subcutáneo.
  - Urticaria crónica que no responda al tratamiento farmacológico convencional.
  - Además, urticaria crónica con asociación a otras enfermedades sistémicas de origen inmunológico.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes con urticaria crónica aguda.
  - Con urticaria crónica de fácil control.

Clasificación. Las urticarias crónicas pueden clasificarse, teniendo en cuenta su patogenia, en:[1-6]

- Urticaria de mecanismo inmune (espontáneas):
  - IgE dependientes.
  - Mediadas por Inmunocomplejos.
- Urticarias mediadas por mecanismos no inmunes:
  - Por estimulación directa de la degranulación del mastocito.
  - Urticarias por agentes que interfieren el metabolismo del ácido araquidónico.
- Urticarias físicas o inducidas:
  - Dermografismo.
  - Urticaria colinérgica.
  - Urticarias por frío.
  - Urticaria solar.
  - Urticarias por presión.
  - Urticarias por calor.
  - Urticarias acuogénicas.
  - Angioedema vibratorio.
- Angioedemas relacionados con alteraciones del complemento (déficit de C1-INH).
- Urticarias asociadas a enfermedades autoinmunes.

- Urticarias asociadas a enfermedades neoplásicas.
- Urticarias asociadas a infecciones.
- Urticarias crónicas idiopáticas.

Diagnóstico

El diagnóstico positivo de la urticaria crónica resulta, generalmente, bastante sencillo, dado su cuadro clínico característico y el tiempo de evolución. Se tiene en cuenta la presencia de habones o ronchas, identificándolos mediante la inspección y la palpación del tegumento. En cuanto al edema alérgico subcutáneo, se diferencia de otros tipos de edemas debido a su carácter transitorio, localización típica y síntomas acompañantes. Puede aparecer aislado o asociado a la urticaria.

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias: En todos los pacientes con urticaria crónica:

- Hemograma completo con diferencial.
- Eritrosedimentación, química sanguínea, proteinograma, VDRL, sedimento urinario, heces fecales seriados, radiografía de tórax.[7,8]

En algunos pacientes, según la sospecha etiológica:

- Urticarias físicas: ejercicio, test de frío, aplicar calor, presión, estudio fotobiológico, test de metacolina, detección de crioglobulinas y hemolisinas frías.
- Urticarias por activación del complemento: ANA, C3 y C4, ICC.
- Angioedema hereditario o adquirido por déficit de C1-INH: determinación de C1-INH, C2 y C4.
- Urticarias por hipersensibilidad a antígenos específicos: IgE global, Prick test, pruebas epicutáneas.
- Urticarias asociadas a enfermedades infecciosas: frotis faríngeo y vaginal, serología de hepatitis crónicas B y C, serología para VIH, determinación de anticuerpos heterófilos, determinación de *H. pylori*.
- Urticaria vasculíticas: biopsia de piel.
- Urticaria asociada a enfermedades neoplásicas y urticarias asociadas a enfermedades autoinmunes: se estudiarán mediante los protocolos correspondientes de las distintas especialidades.
- Urticaria crónica idiopática: prueba cutánea con suero autólogo.

Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento farmacológico:

- Primera generación: antihistamínicos Anti H_1 clásicos.
  - Difenhidramina: según severidad del cuadro, vía oral (tableta 25mg), de 25 a 50 mg cada 6 u 8 horas. Vías intramuscular o intravenosa 25 a 50 mg cada 6 u 8 horas (usar en bolos si vía intravenosa), no exceder de 300 mg en 24 h.

  - Ciproheptadina: (tabletas 4 mg) 4 mg cada 6 u 8 h.
  - Clorfenamina: (tabletas 2 mg) 4 mg cada 4 o 6 h.
- Anti H_1 de nueva generación: loratadina o cetirizina (tabletas 10 mg) 10 mg/día. Se puede, incluso, cuadruplicar la dosis.
- Anti H_2: ranitidina (tableta 150 mg), 1 tableta cada 12 h.
- Corticosteroides: prednisona 40 a 60 mg/día en cursos de 2 a 4 semanas, disminuyendo progresivamente la dosis según se obtiene el control.

Edema alérgico subcutáneo por déficit de C1-INH. Danazol (capsula 200 mg), de 100 a 400 mg/día, ajustando las dosis según respuesta. En situaciones de urgencia o preoperatoria: ácido aminocaproico (ámpula 2 g/10mL), de 2 a 4 g intravenoso, en infusión continua, administrando 1 g/h. Se pueden utilizar transfusiones de plasma fresco.

Urticaria vasculítica: colchicina (tableta 0,5 mg) se utilizan de 0,5 a 1 mg/día durante 3 a 4 semanas. Dapsona (tableta 100 mg) 50 a 100 mg/día durante 4 a 8 semanas.

- Medicamentos biológicos (anticuerpos monoclonales): omalizumab (solución inyectable 150 mg) una vez semanal por 4 a 8 semanas.
- Tratamiento médico no medicamentoso: evitar agentes desencadenantes que favorecen la vasodilatación cutánea (AINE, alcohol, estrés, calor).
- Tratamiento higiénico dietético: dieta libre de alimentos histaminoliberadores.[9,10]

Seguimiento. Los pacientes tendrán consultas programadas de acuerdo a su estado clínico y evolución, que estarán en dependencia del desarrollo del estudio. Estas consultas tendrán una periodicidad variable, de acuerdo al criterio de los autores del protocolo asistencial. Estos coordinarán de forma pertinente las consultas interdisciplinarias, en caso de requerirse.

Referencias bibliográficas

1. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: a comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. J Am Acad Dermatol. 2018;79(4):599–614. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.01.020
2. Sánchez M, Ignacio JA, Baiardinic I, Bernsteind J, Walter G, Ebisawae M, et al. The challenges of chronic urticaria, part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. World Allergy Organ J. 2021;14(6):100533. DOI: https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100533
3. Poddighe D. The prevalence of chronic spontaneous urticarial (CSU) in the pediatric population. J Am Acad Dermatol. 2018;81(5):e149. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.068
4. Wertenteil S, Strunk A, Garg A. Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: a sex-and ageadjusted population analysis. J Am Acad Dermatol. 2019;81(1):152-156. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.064

5. Arias A, González SN, Macías A. Quality of life in chronic urticaria and its relationship with economic impact and disease control in patients attended to at the University Hospital of Monterrey, Mexico. Rev Alerg Mex. 2018;65(3):250-258. DOI: https://doi.org/10.29262/ram.v65i3.398
6. Balp MM, Weller K, Carboni V. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. Pediatr Allergy Immunol. 2018;29(6):630-636. DOI: https://doi.org/10.1111/pai.12910
7. Gómez RM, Jares E, Sánchez-Borges M, Baiardini I, Canonica GW, Passalacqua G, et al. Latin American chronic urticaria registry (CUR) contribution to the understanding and knowledge of the disease in the region. World Allergy Organ J. 2019;12(6):100042. DOI: https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100042
8. Kim YS, Park SH, Han K, Bang CH, Lee JH, Park YM. Prevalence and incidence of chronic spontaneous urticaria in the entire Korean adult population. Br J Dermatol. 2018;178(4):976-977. DOI: https://doi.org/10.1111/bjd.16105
9. Stepaniuk P, Kan M, Kanani A. Natural history, prognostic factors and patient perceived response to treatment in chronic spontaneous urticaria. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020;16:63. DOI: https://doi.org/10.1186/s13223-020-00459-5
10. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):638-649. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.032



Alergia ocular

Iglermys Figueroa García, Ilonka Estruch Fajardo, Eglis Ceballo Rodríguez

La enfermedad alérgica ocular engloba al proceso inflamatorio de la superficie ocular que interesa a párpados, conjuntiva y córnea. El proceso alérgico ocular temprano comienza cuando el alergeno atraviesa el film lagrimal, el epitelio conjuntival y llega a la sustancia propia de la conjuntiva, donde toma contacto con las células presentadoras de antígenos que los procesan. De esta manera, el alergeno estimula la producción de IgE y produce la sensibilización del mastocito.

Se trata de un proceso global en crecimiento que presenta en la actualidad una incidencia del orden del 25 al 40 % en la población general. Por un lado, el aumento exponencial de la presencia de enfermedades alérgicas; por el otro, la globalización y tecnificación progresiva e imparable de nuestra sociedad, que multiplica los contactos de todo tipo con nuevas sustancias. Se crean ambientes y atmósferas, limitadas o no al entorno laboral, que provocan la necesidad de adentrarse en el conocimiento de esta enfermedad.[1,2]

Cada una de las distintas manifestaciones de la alergia ocular presenta una prevalencia diferente, por lo que existen algunas diferencias entre las distintas prevalencias publicadas que dependen de diversos factores, como la zona en donde se estudian. Diversos estudios exponen la utilidad de varios fármacos comercializados para el control de los síntomas que se generan en el curso de estas entidades.[1-4]

La importancia de la conjuntivitis alérgica reside más en su frecuencia que en su gravedad. Así, la conjuntivitis alérgica en sus distintas formas de presentación, estacional o perenne, es la forma de manifestación más frecuente de

alergia ocular, correspondiendo a aproximadamente el 66 % de todas las enfermedades alérgicas oculares observadas en largas series de pacientes visitados.[3,4]

La queratoconjuntivitis atópica es la afectación inflamatoria alérgica, bilateral y grave que aparece en algunos pacientes afectos de dermatitis atópica. Entre el 15 y el 40 % de los pacientes con dermatitis atópica presenta queratoconjuntivitis atópica. Se plantea que constituye un problema no solamente de la superficie ocular, sino también causa de cataratas, desprendimientos de retina y queratocono.[5]

La conjuntivitis papilar gigante es una patología alérgica inflamatoria en la que se afecta normalmente la conjuntiva palpebral superior y se asocia al uso de prótesis oculares, fundamentalmente a lentes de contacto. Se estima que del 1 al 5 % de pacientes que usan lentes de contacto rígidas y del 10 al 15 % de los que usan lentes de contacto blandas desarrolla una conjuntivitis papilar gigante. El grupo de edad en el que aparece con más frecuencia es entre la adolescencia y los 40 años, ya que hacen mayor uso de lentes de contacto.[5-7]

Se plantea, entonces, un problema médico que requiere de un abordaje especializado y multidisciplinario. Además de Alergología, se precisa de valoraciones por parte de Oftalmología, Psicología, Inmunología y Reumatología en casos que fuera necesario. Este protocolo se instrumenta, precisamente, para dar solución a los problemas de diagnóstico etiológico y de la conducta consecuente a seguir en estos pacientes.

Al darle cumplimiento, realizando un diagnóstico preciso y una conducta terapéutica correcta, se logrará un impacto positivo en el paciente, incrementando de forma significativa los niveles de calidad de vida en los mismos. Persigue los objetivos de identificar el tipo de alergia ocular de forma precisa, de acuerdo a la clasificación existente, para desarrollar acciones médicas consecuentes con cada una de ellas; evaluar diversas opciones terapéuticas encaminadas a lograr el control de los síntomas de forma efectiva; y prevenir complicaciones para incrementar el nivel de calidad de vida de los pacientes e identificar el nivel de reducción de los costos, teniendo en cuenta el consumo de medicamentos.

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes de ambos sexos.
  - Pacientes de 19 años en adelante.
  - Con síntomas de alergia ocular y dermatitis atópica.
  - Alergias oculares que no respondan al tratamiento farmacológico convencional.
  - Alergias oculares con compromiso de la agudeza visual y/o con asociación a enfermedades sistémicas de origen inmunológico.
- Criterios de exclusión:
  - Alergias oculares relacionadas con rinitis (rinoconjuntivitis alérgica) que se encuentren controladas.

Clasificación:
- Conjuntivitis alérgica (estacional: CAE o perenne: CAP).
- Queratoconjuntivitis atópica (QCA).
- Queratoconjuntivitis vernal (QCV).
- Conjuntivitis papilar gigante (CPG).
- Dermatoconjuntivitis alérgica de contacto o blefaroconjuntivitis(DAC).

Criterios diagnósticos

Conjuntivitis alérgica estacional y perenne:
- Síntomas: prurito, quemazón, lagrimeo, enrojecimiento (bilaterales, benignos y autolimitados a conjuntiva).
- Signos: hiperemia conjuntival, edema palpebral, secreción acuosa o mucoacuosa filamentosa de mucina.

Queratoconjuntivitis atópica:
- Síntomas: prurito, lagrimeo, enrojecimiento, quemazón, fotofobia, dolor y visión borrosa.
- Signos: eccema palpebral, papilas finas en la conjuntiva tarsal superior o inferior, secreción mucosa extensa, epiteliopatía punteada superficial, úlceras corneales, nódulos de Trantas, neovascularización corneal, cicatrización corneo-conjuntival.
- Queratoconjuntivitis vernal:
- Síntomas: prurito, lagrimeo, secreción mucosa espesa, sensación de cuerpo extraño, fotofobia, blefaroespasmo, ptosis.
- Signos: exceso de secreción de moco, nódulos límbicos y puntos de Trantas, micropannus, epiteliopatía punteada superficial, úlceras en escudo con o sin placa, cicatrización subepitelial, seudogenerontoxon.

Conjuntivitis papilar gigante:
- Síntomas: asociación a lentes de contacto (intolerancia), prurito, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, secreción mucosa, ptosis.
- Signos: son diagnósticos papilas gigantes de al menos 1 mm de diámetro en la conjuntiva tarsal superior, papilas de 0,3 mm asociadas a prurito, intolerancia o encubrimiento del lente de contacto por moco, visión borrosa e inyección conjuntival, epiteliopatía punteada superficial en algunos casos y neovascularización sin afectación corneal grave.

Dermatoconjuntivitis alérgica de contacto:
- Síntomas: prurito, escozor, lagrimeo, inflamación palpebral.
- Signos: eritema y edema de los párpados e incluso ulceración, hiperemia conjuntival con quemosis asociadas, pueden aparecer papilas y secreción mucopurulenta.

Pruebas diagnósticas

Pruebas cutáneas alergológicas:

- Citología lagrimal o conjuntival.
- Determinación de IgE sérica global y en lágrima.
- Conteo global de eosinófilos.
- Exudado conjuntival con cultivo .
- Pruebas de parche.
- Pruebas de provocación conjuntival.
- Test de Schirmer (incluir en la batería primaria por asociación actual entre alergia ocular y ojo seco).[7,8]

Recomendaciones terapéuticas

Medidas generales:

- Evitar el alergeno (medidas de control ambiental orientadas por el especialista a cargo).
- Lavados con lágrimas artificiales o suero fisiológico.
- Aplicación de compresas frías o bolsas de hielo.[9,10]

Tratamiento farmacológico sistémico: El tiempo de tratamiento se determina según evolucione el cuadro clínico, promedio 7 a 14 días.

- Antihistamínicos anti-H_1 clásicos (a criterio médico y en dependencia de la sintomatología).
  - Difenhidramina: (tableta 25 mg) 1 tableta cada 8 h.
  - Dexclorferinamina: (tableta 2 mg) 1 tableta cada 12 h.
  - Meclozina: (tableta 25 mg): 1 tableta cada 8 o 12 h.
  - Ketotifeno: (tableta 1 mg) 1 tableta cada 12 h.
- Antihistamínicos anti-H_1 de segunda generación:
  - Loratadina: (tableta 10 mg) 1 tableta diaria.
  - Ceterizina: (tableta 10 mg) 1 tableta diaria.
- Corticosteroides: prednisona (tableta 5 o 20 mg) 1 mg/kg/día. Reducir 5 mg cada 3 días.

Tratamiento farmacológico tópico:

- Antihistamínicos:
  - Levocavastina: (colirio 0.025 %) 1 gota cada 12 h.
- De acción dual (antihistamínico/estabilizador de la membrana del mastocito):
  - Ketotifeno: (Zaditen) 1 gota cada 12 h.
  - Olopatadina: (Patanol 0,1 %) 1 gota cada 12 h (de elección).
- Esteroides:
  - Prednisolona 1 %: 1 gota cada 8 horas por ciclos limitados en exacerbaciones.
  - Betametasona 0.01 %: 1 gota cada 8 horas.

  - Dexametasona 0,1 %: 1 gota cada 8 horas.
  - Hidrocortisona 0.5 %: 1 gota cada 8 horas.
- Estabilizadores de mastocitos:
  - Cromoglicato de sodio 2 %: 1 gota cada 4 o 6 h (si disponible).
  - Colirios inmunosupresores.
  - Ciclosporina (Papilock) 0,1 %: 1 gota al día.
  - Tracolimus (Talymus) 0,1 %: 1 gota al día.
- Ungüentos oftálmicos esteroideos:
  - Dexametasona sódica 0,05 %: aplicar 1 vez al día antes de dormir.
  - Prednisolona 0,25 %: aplicar 1 vez al día antes de dormir.
- Inmunoterapia alergeno-específica: prescrita por especialista en Alergología en pacientes con conjuntivitis alérgica y queratoconjuntivitis atópica, con pauta individual para cada paciente que lo necesite en relación a la respuesta cutánea.

Las complicaciones más frecuentes son las cataratas subcapsulares anteriores y posteriores (por uso frecuente de esteroides tópicos) y el queratocono.

Referencias bibliográficas

1. Figueroa I, Estruch IM, Ginard A, Ceballos E, Báez JM. Caracterización de pacientes con alergia ocular. Acta Médica. 2020;21(4). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/65
2. Kosrirukvongs P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Bunnag C. Allergic conjunctivitis. Asian Pac J Allergy Immunol. 2001;19(4):237-44 Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12009073/
3. Arej N, Irani C, Abdelmassih Y, Slim E, Antoun J, Bejjani R. Evaluation of allergic sensitization in lebanese patients with allergic conjunctivitis. Int Ophthalmo. 2018; 38(5):2041-2051. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28831678/
4. Fauquert JL. Diagnosing and managing allergic conjunctivitis in childhood: The allergist's perspective. Pediatric Allergy Immunol. 2019;30(4):405-414 Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742722/
5. Navarrete RE, Sienra-Monge JJL, R. Alergia ocular. Rev. Fac. Med. Méx. 2019; 61(3):7-16 Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422018000300007&script=sci_abstract
6. Gómez CM, Herrera CI, Ramírez R, Cardona R. Quality of life and clinical characterization of patients with vernal keratoconjunctivitis in a pediatric population in Colombia. Allergol Immunopathol. 2019;46(4):370-377. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338965/

7. Miranda PA, De la Cruz B. Reactividad cutánea en conjuntivitis alérgica. Rev Alerg Mex. 2019;65(3):208-216. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902018000300128
8. Patel N, Venkateswaran N, Wang Z, Galor A. Ocular involvement in atopic disease: a review. Curr Opin Ophthalmol. 2019; 29(6):576-581. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222657/
9. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Preguntas comunes en alergias. Enfoque práctico para el diagnóstico y manejo en atención primaria. Rev alerg Méx. 2018; 65(3): 197-207. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v65n3/2448-9190-ram-65-03-117.pdf
10. Valenzuela CV, Liu JC, Vila PM, Simon L, Doering M, Lieu JEC. Intranasal corticosteroids do not lead to ocular changes: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2019;129(1):6-12. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30229924/

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 3

Enfermedades respiratorias



Asma de difícil control

Denenke Basanta Bergolla, Ilonka María Estruch Fajardo, Pedro Pino Alfonso

El asma constituye uno de los principales problemas de salud en nuestra población por su elevada prevalencia. Esta enfermedad afecta por igual a ambos sexos y puede comenzar en cualquier etapa de la vida, aunque es más frecuente su debut antes de los 25 años de edad. Se estima que entre el 5 y el 10 % de la población mundial padece esta enfermedad, cifra muy superior a las reportadas 20 o 30 años atrás.[1] El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con diversas variantes clínicas y representa, en muchas ocasiones, una enfermedad compleja con necesidad de un abordaje especializado y multidisciplinar, así como la utilización de múltiples fármacos.[2,3]

Se define asma grave no controlada cuando se mantienen los síntomas a pesar de recibir tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevadas, beta-2 agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA). También cuando requieren glucocorticoides de mantenimiento con duración de 6 meses al año, independientemente de dosis acumuladas de más de 1 g de prednisona o equivalente, sin considerar la duración.[4]

El asma de control difícil se puede definir como el asma insuficientemente (o mal) controlada, a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico. Aunque en la bibliografía anglosajona se emplean los términos de asma refractaria al tratamiento, asma de difícil control o asma difícil resistente al tratamiento, para definir a esta asma más grave, siguiendo criterios de uso apropiado de la lengua española en este protocolo se usará el de asma de control difícil (ACD).[5] Este término aglutina a variantes o fenotipos de la enfermedad tales como el de asma muy grave, de riesgo vital, inestable, dependiente de corticoides o resistente a corticoides.

El diagnóstico se establece cuando se constatan dos criterios mayores, o uno de éstos junto con 2 menores, tras haber descartado una falsa asma de control difícil. Los criterios[6,7] utilizados son:

- Criterios mayores:
  - Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año.
  - Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas: budesonida (o equivalente) mayor de 1200 µg/día, o fluticasona mayor de 880 µg/día, junto a otro fármaco antiasmático, habitualmente un beta-2 adrenérgico de acción prolongada.
- Criterios menores:
  - Necesidad diaria de un beta-2 adrenérgico (de acción corta) de rescate.
  - Volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1) menor del 80 % del teórico, o variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) mayor del 20 %.
  - Una o más visitas a urgencias en el año previo.
  - Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo.
  - Episodio de asma de riesgo vital previo.
  - Rápido deterioro de la función pulmonar.

Causas de falsa asma de control difícil:

- Diagnóstico incorrecto de asma.
- Existencia de comorbilidad con síntomas similares.
- Patología obstructiva de la vía aérea superior (disfunción de cuerdas vocales, estenosis traqueales).
- Síndrome de ansiedad-hiperventilación.
- Hipertiroidismo.
- Nasosinupatía.
- Reflujo gastroesofágico.
- Bronquiectasias.
- Factores agravantes no controlados.
- Exposición a alérgenos (mascotas).
- Asma ocupacional.
- Fármacos (bloqueadores beta, antiinflamatorios no esteroideos).
- Incumplimiento terapéutico.

Diagnósticos que pueden confundirse con asma de control difícil en adultos:

- Fibrosis quística.
- Bronquiectasias.
- Cuerpo extraño inhalado.
- Traqueobroncomalacia.
- Aspiración recurrente.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Fallo cardíaco congestivo.
- Tumores en las vías centrales o que las invaden.

- Bronquiolitis obstructivas.
- Disfunción de cuerdas vocales.
- Amiloidosis bronquial.
- Como parte de la diátesis asmática: aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes eosinofílicos pulmonares.

Los datos disponibles sobre la epidemiología del asma grave son dispares, especialmente en adultos, al carecer de estudios bien diseñados que hayan utilizado una definición homogénea. La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18 % en Europa occidental, 19 % en Estados Unidos y 32 % en Europa central). Se estima que un 50 % de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad.[3]

Además de la respuesta inflamatoria, los pacientes asmáticos con frecuencia presentan cambios estructurales característicos conocidos como remodelación de las vías respiratorias, que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar. Algunos de estos fenómenos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial irreversible en ocasiones. Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o pueden aparecer independientemente del proceso inflamatorio.[3]

Se ingresarán los pacientes adultos que sean remitidos al hospital provenientes de las diferentes áreas de salud de Centro Habana y Habana Vieja, así como de otras instituciones del país. Los criterios de admisibilidad incluyen a aquellos pacientes que tengas síntomas constantes, diarios (día y noche), que requieran medicación de urgencia, al menos una vez por semana, y que están tratados con un esquema terapéutico adecuado (esteroides, al menos 0,5 mg/kg/día y broncodilatadores) con una pobre evolución.

Se excluirán pacientes que tengan criterio de ingreso en unidades de cuidados intensivos con:

- Disnea severa (frecuencia respiratoria mayor de 35/minuto).
- Silencio respiratorio a la auscultación.
- Cianosis y/o hipoxemia demostrada (al menos por pulsioxímetro).
- Agobio respiratorio.

Diagnóstico

Dado que todos los pacientes están catalogados como severos, se impone la necesidad de identificar factores o condicionantes que favorecen una evolución tórpida y la rebeldía al tratamiento. Para esto, a todos los pacientes se les realizaran un interrogatorio minucioso en búsqueda de factores ambientales, así como factores relacionados con la medicación intercrisis (técnica no adecuada para el uso de inhaladores, mala adherencia al tratamiento) y comorbilidades no tratadas que propicien esta evolución.

Se le indicarán estudios indispensables:

- Hemograma completo.
- Conteo de eosinófilos.

- Glicemia, creatinina, ionograma, cituria y electrocardiograma.
- Radiografía de tórax: se buscan lesiones inflamatorias, atelectasia, neumotórax u otro hallazgo.
- Ultrasonido de hemiabdomen superior: buscando movilidad del diafragma u otro hallazgo.
- Flujo pico: a todos los pacientes se les medirá en la mañana y en la noche (8:00 a.m. y 8:00 p.m.) con equipos diseñados para ese fin.
- Pruebas funcionales respiratorias: este estudio se realiza al ingreso y al alta, para evaluar los cambios ocurridos en la función respiratoria durante el periodo de tratamiento. También como referencia para comparar con las espirometrías que se realizarán posterior al alta (véase seguimiento ambulatorio).
- En caso de existir síntomas de reflujo gastroesofágico o empeoramiento de la función respiratoria pospandrial, se indicará manometría esofágica o pHmetría.
- Se buscará sinusitis (radiografía de senos perinasales), en caso de existir rinorrea fétida, dolor cráneo facial entre otros.
- Se solicitará valoración por otorrinolaringología, en caso de existir síntomas respiratorios altos, buscando poliposis nasal, desviación del tabique nasal, etcétera.
- Se indicará tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de pulmón para evaluar complicaciones y causas desencadenantes.

Es por todo ello que se han trazado los siguientes objetivos: confirmar el diagnóstico de asma severa de difícil control; identificar las causas que favorecen dicha enfermedad; establecer investigaciones clínicas y esquemas de tratamiento para estos enfermos; tratar de manera integral al paciente asmático complicado (hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, embarazo, reflujo gastroesofágico, etc.), para obtener una estabilidad en la función respiratoria del paciente, que permita incorporar una terapéutica intercrisis.

Tratamiento

El algoritmo diagnóstico del asma de difícil control se presenta en la figura 3.1.

Medicación de control: contiene corticosteroides inhalados, que se utilizan para reducir la inflamación de la vía aérea, controlar los síntomas, reducir el riesgo futuro de exacerbaciones y la disminución de la función pulmonar.

Medicación de rescate: se utiliza beta-2 adrenérgicos de acción corta y corticosteroides inhalados (formoterol). Se proporciona a todos los pacientes para el alivio de los síntomas según sea necesario, incluso durante el empeoramiento del asma o las exacerbaciones. Estos fármacos también son recomendados en la prevención a corto plazo de la broncoconstricción asociada al ejercicio.[8]

Terapias añadidas para pacientes con asma grave: antimuscarínicos de acción larga, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), azitromicina (adultos), medicamentos biológicos (en asma grave alérgica T2 y asma grave eosinofílica T2).[7,9]

En pacientes con síntomas persistentes y/o exacerbaciones, a pesar de un tratamiento controlador con altas dosis y modificación de los factores de riesgo:

- No se recomienda mantener el tratamiento con corticoides orales por sus efectos adversos cuando hay otras alternativas disponibles.
- Dada la severidad de los síntomas, se priorizará inicialmente la medicación por vía parenteral e inhalatoria, con el objetivo de un tratamiento intensivo inicial hasta conseguir la mejor respuesta posible.
- Oxigenoterapia intermitente mediante cánula nasal o mascarilla tipo Venturi, a un flujo que permita conseguir una saturación superior a 90 % (95 % en embarazadas o patología cardiaca concomitante).
- Metilprednisolona: 125 mg de inicio y continuar con 80 mg cada 6 h o prednisona de 0,5 a 2 mg/kg/día intramuscular o intravenosa.
- Aminofilina: diluida en 1000 mL de suero fisiológico a razón de 0,4 o 0,5 mg/kg/h intravenosa.
  - Pacientes ancianos, cardiópatas o con disfunción hepática, se administra 0,4 mg/kg/h en infusión intravenosa.
  - Pacientes fumadores: 0,7 mg/kg/h.
  - Se dosificará la concentración en sangre tratando de mantener entre 15 y 20 μg/mL.
- Todo esto alterna con aerosol de salbutamol al 0,5 % cada 6 horas. Salbutamol 1 mL en 3 mL de suero fisiológico (equivale a 2,5 a 5 mg). Si el paciente no puede usar salbutamol inhalado (por referir reacciones adversas), se utilizarán una de las siguientes variantes:
- Terbutalina: de 5 a 10 mg en solución salina al 0,9 % cada 4 o 6 h.
- Metaproterenol: 15 mg en solución salina al 0,9 % cada 4 o 6 h.
- Bromuro de ipratropium: 18 μg por aplicación, 2 aplicaciones cada 6 horas, por vía inhalatoria o, de tener disponibilidad, 1 vial cada 6 h en aerosol.
- Si existe componente infeccioso sobreañadido:
  - Azitrominicina: 500 mg el primer día y continuar con 250 mg durante 4 días; o se puede usar 500 mg diarios durante 6 días.
  - Levofloxacino: 500 mg cada 12 horas, de 7 a 10 días, en caso de que este proceso infeccioso no sea severo.

En caso de existir múltiples lesiones neumónicas se preferirá cefalosporina por vía parenteral a las dosis habitualmente recomendadas. Debe existir una mejoría significativa entre el tercer y quinto día de tratamiento, lo que permitirá suspender la medicación parenteral y pasar el tratamiento a vía oral, conservando los medicamentos inhalados.

- Adrenalina: se debe utilizar como tratamiento de una crisis de asma, en el contexto de una reacción anafiláctica o en presencia de un paro cardiorrespiratorio.
- Broncodilatadores:
  - Teofilina: 170 mg cada 6 horas.
  - Controfilina: 200 mg cada 12 horas.

- Esteroides:
  - Prednisona: (5 y 20 mg) 1 a 1,5 mg /kg/día.
  - Dexametasona: 4 a 10 mg/día.
  - Prednisolona: 40 a 60 mg/día.
- En esta etapa se incorporan los esteroides inhalados (asociado a un beta-2 agonista de acción prolongada):
  - Fluticasona (spray): 300 a 600 µg/día.
  - Budesonide (spray): 500 a 1000 µg/día.
  - Beclometasona (spray): 1000 a 2000 µg/día.
- Otros grupos terapéuticos si persiste mal control: anticolinérgicos inhalados (tiotropio) y antagonistas de los receptores de los leucotrienos (con el objetivo de disminuir la dosis de glucocorticoides inhalados).[9]

A partir de la mejoría, se le enseñan ejercicios respiratorios al paciente que comienza a realizarlo con asesoría del personal especializado para esta actividad y que continuará a partir del alta de manera individual.

De igual manera se revisa la técnica inhalatoria de los medicamentos y se actúa según la habilidad del paciente y, de ser necesario, considerar inmunoterapia con alérgenos.

En el asma de difícil control, se debe pensar en fenotipos específicos para el uso de medicamentos biológicos (GEMA 5.1)[5]; el fenotipaje de estos pacientes puede llevar a un tratamiento más concreto y derivar en implicaciones pronósticas. Se han definido dos patrones inflamatorios: T2 (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2. En la práctica se destacan tres fenotipos de asma de control difícil que marcan las decisiones terapéuticas:[7]

- Fenotipo alérgico-T2: supone el 40 % del asma grave y tiene una base atópica. El diagnóstico requiere la demostración de la sensibilización a un alérgeno y el desencadenamiento de la sintomatología con la exposición. La fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) es un buen marcador de esta variante.
- Fenotipo eosinofílico-T2: supone algo más del 25 % del asma grave y se caracteriza por:
  - La presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, a pesar de un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides.
  - Una elevada producción de IL-5 puede explicar la inflamación eosinofílica en ausencia del clásico mecanismo T2 mediado por la alergia.
- Fenotipo no T2: cursa sin eosinofilia, ni en sangre periférica ni en esputo. Con frecuencia muestra perfil paucigranulocítico, neutrofilia, escasa eosinofilia local, niveles bajos de fracción de óxido nítrico exhalado y una pobre respuesta a los glucocorticoides.[7]

Resistencia al tratamiento. Si pasados 5 días no hay respuesta favorable, se aumenta la dosis de esteroides parenteral hasta 2 mg/kg/día. Se reevalúa la efectividad del tratamiento con antibióticos, en caso de existir infección respiratoria asociada, buscando otras

alternativas si se considera necesario. Asociar aerosol de furosemida, 100 mg por nebulización cada 12 horas, alternando con el salbutamol por igual vía.

Si pasados 7 días no existe mejoría, se valora resistencia a los esteroides, teniendo en cuenta la ausencia de efectos esteroideos secundarios y se recomienda:

- Sulfato de magnesio: 1 a 4 g en forma de bolo intravenoso, o diluido en 500 mL de dextrosa 1,5 mL/min/24 h.
- Se pueden valorar algunas de las siguientes alternativas para pacientes que no resuelven con la terapia estándar:
  - Metotrexate: 10 a 25 mg/semana, preferiblemente por vía oral o intramuscular.
  - Ciclosporina: 2 a 4 mg/kg/día intravenoso u oral.

Aportan escaso beneficio terapéutico, que frecuentemente es a costa de graves efectos secundarios, por lo que se desaconseja su empleo.

Tratamiento de situaciones específicas:

Reflujo gastroesofágico. Domperidona (tableta 10 mg) 1 tableta antes del desayuno, almuerzo y comida, asociado a cimetidina, (tableta 200 mg) 400 mg cada 12 h, o ranitidina (tableta 150 mg) 1 tableta dos veces al día. Otra opción son los inhibidores de bomba de protones, omeprazol (tableta 20 mg) 20 mg cada 12 horas.

Rinopatía. Si es infecciosa, se selecciona el antibiótico idóneo, siempre prefiriendo las penicilinas. Las otras patologías se tratan en combinación con otorrinolaringología (desviación del tabique nasal, poliposis, entre otras).

Embarazo. En principio, el tratamiento básico es el mismo, preservando las teofilinas, esteroides y salbutamol como drogas seguras. Se establece seguimiento más cercano en estrecho contacto con el especialista en obstetricia.

Diabetes *mellitus*. Se monitorea con glucemias diarias, manteniendo el tratamiento de base y, si se hace necesario, se usará insulina simple con glicemias elevadas por encima de 13,8 Mmol/L. Se interconsultan estos pacientes con el grupo interdisciplinario de diabetes *mellitus*.

Hipertensión arterial. Se mantienen las drogas antiasmáticas necesarias y, según el comportamiento de la tensión arterial, se valoran:

- Anticálcicos: nifedipino 10 mg cada 8 o 12 h, verapamilo 90 a 480 mg/día,
- Diuréticos: clortalidona 25 mg/día.
- Bloqueadores de los receptores de angiotensina: losartán 50 a 100 mg/día; valsartan 80 a 320 mg/día.

Síndrome de solapamiento EPOC/asma.[10] Se define como la coexistencia en un mismo paciente de tres elementos: tabaquismo, limitación crónica al flujo aéreo y asma. La confirmación diagnóstica se establece cuando un paciente (mayor de 35 años) fumador o exfumador (más de 10 paquetes/año) presenta obstrucción o limitación crónica al flujo aéreo (FEV1/FVC posbroncodilatador menor del 70 %), que persiste tras tratamiento broncodilatador y esteroideo inhalado (incluso oral en casos seleccionados) y diagnóstico objetivo de

asma actual (según criterios GEMA).[5] En los casos en los que este último no se pueda establecer, se aceptará una prueba broncodilatadora espirométrica muy positiva (FEV1 mayor del 15 % y de 400 mL) o una elevada eosinofilia en sangre (mayor de 300 eosinófilos/µL). El tratamiento de elección es la combinación de un glucocorticoides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada. En caso de una respuesta insuficiente, se añadirá tiotropio.[10]

Seguimiento. Consulta a los quince días del alta y posteriormente se evaluará bimensual durante un año. En este periodo se le orienta al paciente asistir a su consulta en la atención primaria también. Pasado este tiempo, si la evaluación es favorable, se incorpora a su área de salud. Se realizarán espirometrías previas a cada consulta en los primeros 4 meses y después cada 4 o 6 meses.

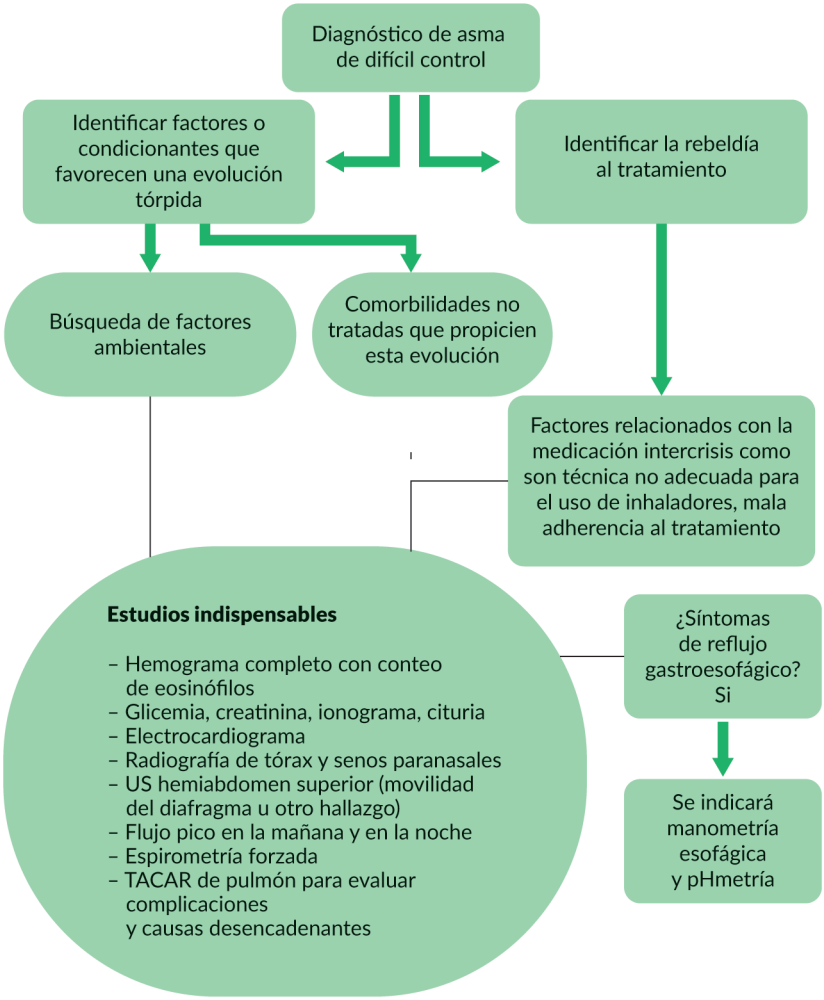


Fig. 3.1. Algoritmo diagnóstico de asma de difícil control. Fuente propia. *Leyenda:* US, ultrasonido. TACAR, tomografía axial computarizada de alta resolución.

Referencias bibliográficas

1. Amaro V, Akiki A, Moreira I, Pinchak C. Características de los pacientes con asma severa y de difícil control asistidos en el Servicio de Neumología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Pediatr Urug. 2021; 92(1):e207. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v92n1/1688-1249-adp-92-01-e207.pdf
2. Al-Moamary MS, Alhaider SA, Alangari AA, Idrees MM, Zeitouni MO, et al. The saudi initiative for asthma - 2021 update: Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children. Ann Thorac Med. 2021;16(1):4-56. DOI: https://doi.org/10.4103/atm.ATM_697_20
3. Alvarez FJ, Blanco M, Plaza V, Cisneros C, García JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave. Actualización 2020. Open Respir Arch. 2020;2(3):158-74. DOI: https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100192
4. Entrenas LM, Entrenas M, Martín S, Palomares AM. Asma. Tratamiento basal. Asma grave no controlada. En: Soto JG. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. 3. ed. Sevilla: Neumosur; 2016. p. 279-388.
5. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Guía española para el manejo del asma. Arch Bronconeumol. 2021;39(Supl 5):1-42. Disponible en: https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/364-gema-5-asma
6. Cisneros C, Melero C, Almonacid C, Perpiñá M, Picado C, Martínez E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. Arch Bronconeumol. 2015;51(5):235–24. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.03.010
7. Larenas D, Salas J, Del Río BE, Luna JA, Navarrete EM, Gochicoa L, et al. MIA 2021, Manejo integral del asma. Lineamientos para México. Rev Alerg Mex. 2021;68 (Suppl 1):1-122. Disponible en: https://acortar.link/FgX08N
8. Sánchez A, Segovia CF, Toral SC, Vázquez J. MIA 2021, Comprehensive Asthma Management. Guidelines for Mexico. Rev Alerg Mex. 2021;68 (Suppl 1):1-122. DOI: https://doi.org/10.29262/ram.v68i5.880
9. Yagua SV, Solano LD. Evidencia de tiotropio en asma. Ciencia y Salud. 2021; 5(3):42-51. Disponible en: https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/281
10. Roman M, Kaplan A. GOLD 2021 strategy report: Implications for Asthma-COPD overlap. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:1709-15. DOI: https://doi.org/10.2147/COPD.S300902



Asma potencialmente fatal

Manuel Lescay Cantero, Jany Ravelo Hernández, Amels Santisteban García

El asma es un síndrome clínico caracterizado por inflamación y capacidad de respuesta aumentada de las vías aéreas ante una variedad de estímulos, que se manifiesta como una obstrucción variable de estas y que resuelve de manera espontánea o como resultado del uso de un broncodilatador. Se sitúa entre las diez enfermedades que con mayor frecuencia afectan al ser humano, con una incidencia que varía entre el 3 y el 9 % en la población adulta.[1]

El termino antiguo estado de mal asmático se ha sustituido por el de agudización grave del asma o asma potencialmente fatal y se define como un ataque de asma de tal severidad que amenaza la vida por asfixia, con extrema obstrucción del flujo aéreo que induce hipoxia, hipercapnea y puede culminar en paro respiratorio. La mortalidad por la enfermedad ha ido en ascenso mundialmente, por lo que reviste gran importancia el reconocimiento precoz de los signos predictores de gravedad y factores relacionados con la mortalidad. En la unidad no se ingresa un número notable de pacientes por la ausencia de servicio de Emergencias en la institución, pero se justifica la adopción de un protocolo de actuación para normar la conducta a seguir ante un paciente con insuficiencia respiratoria aguda por asma bronquial.

Criterios diagnósticos

Criterios clínicos. El cuadro clínico de disnea espiratoria severa y los antecedentes de estar sometido el enfermo a un tratamiento médico correctamente establecido sin lograr restablecer el mismo la mejoría del enfermo, establece ya el diagnóstico de que el paciente está presentando un cuadro de asma grave que de no ser tratada enérgicamente puede tener un desenlace fatal.[2]

Los síntomas y signos de gravedad permiten clasificar a los pacientes en dos categorías:

- Extrema gravedad de inicio en un paciente estable: la presencia de una de las siguientes características indica la existencia de una situación límite en el enfermo que obliga a permeabilizar precozmente la vía aérea:
  - Cianosis.
  - Bradicardia.
  - Confusión.
  - Inconsciencia.
  - Ansiedad extrema.
  - Agotamiento.
- Potencial gravedad: mantenimiento de broncoespasmo severo, con predominio de los estertores bronquiales secos sibilantes.

Existen grupos de poblaciones identificados con factores de alto riesgo para evolución desfavorable con crisis aguda. Dentro de ellos los más importantes son:

- Edad: mayor de 55 años, por la comorbilidad asociada.
- Sexo femenino: presentan episodios más severos y con mayor mortalidad sin explicaciones satisfactorias.
- Hábitos tóxicos: cigarro, alcoholismo.
- Alta hospitalaria o visitas recientes a urgencias.
- Historia de crisis severa con ingresos en UCI.
- Asma persistente cortico dependiente.
- Crisis nocturnas.
- Empeoramiento a pesar de la medicación.
- Uso de altas dosis de agonistas beta-2 adrenérgicos.

Se describen signos que alertan sobre la presencia de crisis severa/grave:

- Alteraciones del estado mental.
- Dificultad para hablar, imposibilidad para acabar las frases.
- Cianosis, hipoxia.
- Taquicardia (mayor de 120) o bradicardia.
- Frecuencia respiratoria mayor de 35.
- Hipotensión.
- Uso de musculatura accesoria.
- Disociación toracoabdominal.
- Diaforesis.
- Pulso paradójico (mayor de 15 mm Hg).
- Silencio pulmonar.
- Hipercapnia.

Criterios espirométricos y hemogasométricos:

- Cuando se utiliza la espirometría forzada, la presencia de obstrucción bronquial se traduce en la disminución del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1), ya que el aumento de las resistencias bronquiales enlentece el vaciado de los pulmones.
- Cuando la obstrucción bronquial es acentuada, la capacidad vital forzada (FVC) también suele disminuir. Esta disminución es por el atrapamiento aéreo secundario a la obstrucción bronquial, lo que ocasiona el aumento del volumen residual del pulmón y, con ello, la disminución de la capacidad vital.
- A medida que aumenta la obstrucción bronquial se acentúan las alteraciones en la ventilación alveolar, puesto que algunas zonas del pulmón están mal aireadas. Si en estas zonas la perfusión se mantiene de manera adecuada, la relación entre la ventilación y perfusión se ve alterada, con el consiguiente desarrollo de hipoxemia.
- Cuando la obstrucción bronquial es extrema, la entrada de aire en la zona de intercambio gaseoso puede ser tan pobre que se llegue a producir hipoventilación alveolar, que acentúa aún más el desequilibrio en el intercambio de gases.
- En fase avanzada la hipoxemia se hace más evidente y aparecen como resultado de la hipoventilación, hipercapnia y acidosis; esta última puede ser mixta ya que al descenso del pH que crea la hipercapnia se le añade la acidosis metabólica consecuencia del desequilibrio ocasionado por el aumento del trabajo respiratorio y disminución del oxígeno que conducen a acidosis láctica.
- La normocapnia y la hipoxemia moderada son signos de alarma y, por consiguiente, se debe considerar que el estado del enfermo es grave.[3]

Clasificación. Por lo ya expresado, el asma grave puede dividirse en dos formas:

- Asma grave de debut: en un paciente que se encontraba estable y que obliga a considerar inmediatamente maniobras extraordinarias que incluyen la ventilación mecánica.[4]
- Con alteraciones de los gases sanguíneos: que pueden llegar a hipoxemia, hipercapnia, o ambas.[4]

Clasificación clínica-hemogasométrica (Bocles). Empleada por mucho tiempo, pero la relación no directamente proporcional entre los signos clínicos y el estado de la función pulmonar, expresado este por la VEF1, ha llevado a establecer en la actualidad, para su mejor análisis, los estadios de severidad de estado de mal asmático como se presentan en la tabla 3.1.[3]

Tabla 3.1. Estadios de severidad del estado de mal asmático

Grado	paO_2 (mm Hg)	$paCO_2$ (mm Hg)	VEF1	pH
I	65 a 80	36-44	< 2	7,40
II	55 a 65*	< 35	1-2	> 7,45
III	45 a 55**	40	< 1	7,40
IV	< 45	> 45	< 1	< 7,35

(*) Depende de la respuesta a la oxigenoterapia. (**) Se supone bajo oxigenoterapia

Fuente propia.

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias:

- A su llegada a la UCI:
  - Radiografía de tórax,
  - Hemoglobina, hematocrito, leucograma,
  - Ionograma,
  - Gasometría,
  - Glucemia,
- Continuar cada 1 h y espaciar a intervalos mínimos de 4 h, según evolución clínica:
  - Ionograma.
  - Gasometría.

Recomendaciones terapéuticas

Medidas generales:

- Reposo con Fowler 30 a 45°.
- O_2 por cánula nasal: 3 a 6 L, para garantizar saturación mayor de 90 % (en la embarazada > 95 %). Si hipoxemia refractaria al suplemento de oxígeno, sospechar y descartar las siguientes complicaciones:
  - Barotrauma.
  - Atelectasia.
  - Sepsis respiratoria.
  - Broncoaspiración.
- Monitorización cardiovascular.
- Oximetría de pulso, capnografía.
- Acceso venoso, de preferencia vía profunda y vena yugular.
- Hidratación, con evaluación particular del estado hidroelectrolítico.[5-10]

Terapia convencional. Es importante iniciar enérgicamente esta primera conducta, pues en innumerables oportunidades se ha comprobado que la crisis severa cede ante la aplicación correcta y precoz de esta terapéutica:

- Aerosol a presión positiva intermitente (PPI) con equipos de la serie Bird, con presión prefijada mayor de 30 cm H_2O.
- Agonistas beta-2 adrenérgicos selectivos: salbutamol (bulbo 5 mL/0,5 %):
  - Inicio: 5 mg /1mL diluido en 3 mL de solución salina 0,9 %.
  - Repetir cada 20 minutos: 2,5 mg/0,5 mL durante la primera hora.
- Reevaluar continuamente para valorar respuesta al tratamiento:
  - Si mejoría: continuar los aerosoles cada 1 h y evaluar la respuesta. De continuar buena evolución, espaciarlos a 4 h como mínimo.
  - Si no mejoría: mantener los aerosoles cada 20 min y evaluar a la hora siguiente la posibilidad de ventilación mecánica artificial (VMA), en caso de no existir respuesta favorable.

- Vigilar estrechamente hipopotasemia y arritmias cardiacas derivadas de este tratamiento.
- Administración de adrenalina, salbutamol e isoproterenol vía intravenosa. Han demostrado similar o menor eficacia que la vía inhalatoria, con mayores efectos colaterales principalmente en el aparato cardiovascular, por lo que no se recomienda esta vía, excepto en pacientes en ventilación mecánica en los que no se pueda administrar a través de aerosoles y a las siguientes dosis:
  - Salbutamol: (ámpula 4 mg) dosis de ataque 4 µg/kg, intravenosa. Mantenimiento: 0,02 a 0,05 µg/kg.
  - Adrenalina (ámpula 1:1000) contraindicada en pacientes con enfermedades cardiacas asociadas o cuando la frecuencia cardiaca sea superior a 140 latidos/min, excepto en agonistas beta-2 adrenérgicos selectivos en mayores de 40 años. Puede usarse en pacientes que no tengan estas contraindicaciones y cuando no exista mejoría clínica con el uso del salbutamol inhalado con dosis inicial 0,3 a 0,5 mg subcutánea. Repetir dosis según respuesta cada 15 min, hasta un total de 3. En infusión continua vía intravenosa 0,01 µg/kg/min.
- Corticoides. Es un componente bien establecido del régimen terapéutico en la agudización grave del asma. Deben administrarse por vía intravenosa, aunque su acción terapéutica no es inmediata (demora entre 6 y 12 h).
  - Hidrocortisona: (bulbo 100 mg) dosis de ataque: 5 mg/Kg. Mantenimiento 1,5 mg/kg/dosis cada 4 hora.
  - Metilprednisolona: (bulbo 500 mg y 1 g) dosis de ataque 1,5 a 2 mg/Kg. Mantenimiento 0,5 a 1 mg/kg/dosis cada 6 a 8 horas.
  - Prednisona (tableta 5 y 20 mg): solo cuando el paciente esté estable puede iniciarse en forma segura el cambio a vía oral, 0,5 a 1 mg/kg/día y evaluar reducción paulatina a las 48 a 72 h.
- Metilxantinas. Medicamento de segunda línea. Se le reconocen efectos potencialmente beneficiosos:
  - Inhibición de sustancias mediadoras que generan broncoespasmo.
  - Mejoría de la contractilidad diafragmática.
  - Aumento del transporte mucociliar y depuración de tapones mucosos.
  - Disminución de las presiones arteriales pulmonares.
  - Prolonga la respuesta interdosis de los beta-2 agonistas.
    Con estos elementos ha sido recomendado su empleo y se contempla dentro del arsenal de fármacos de uso habitual en el servicio.
  - Si no existe antecedente de uso previo de teofilinas: aminofilina (ámpula 250 mg equivale a 200 mg teofilina) dosis inicial 6 mg/kg intravenoso en 20 o 30 minutos.
  - Si ha existido uso previo de teofilinas en las últimas 12 horas: dosis de ataque 3 mg/kg.
  - Mantenimiento: en fumadores 0,9 mg/kg/h; no fumadores 0,5 mg/kg/h; insuficiencia cardiaca congestiva y hepatopatías 0,2 mg/kg/h.
  - Vigilancia estrecha de los efectos adversos.

- Ventilación mecánica. Indicaciones:
  - Manifestaciones de insuficiencia respiratoria aguda (véase protocolo de ventilación).
  - Fatiga de músculos respiratorios.
  - Inestabilidad hemodinámica.
  - Compromiso del medio interno.
  - Disfunción del sensorio.

  Para minimizar el nivel de auto-PEEP (presión positiva al final de la espiración) se recomienda ventilar con:
  - Volumen corriente o Tidal (VT) 6 a 8 mL/kg.
  - Frecuencia respiratoria: 10 a 12 respiraciones/min.
  - Flujo inspiratorio pico alto: 80 a 100 L/min.
  - Prolongar el tiempo espiratorio, con relación 1:3, 1:4.

Estrategia ventilatoria. La modalidad recomendada es volumen control regulado por presión. La modalidad presión control es otra opción y exhibe la ventaja de controlar la presión inspiratoria, pero tiene el inconveniente de hipoventilación cuando el broncoespasmo es severo y las presiones en la vía aérea altas.[4,9] Se recomienda utilizar el volumen control con mucha cautela, en situaciones puntuales donde no se logre la ventilación adecuada con las modalidades previamente señaladas, dado el inconveniente de la modalidad de ofrecer volúmenes constantes, pero presiones variables.

Los niveles bajos de PEEP extrínseca con valores similares al nivel de PEEP intrínseca tienen valor para lograr sincronía paciente-respirador, fundamentalmente durante el proceso de deshabituación de la ventilación artificial.

- Sedación y/o relajación. En caso de ser necesario, esta última para lograr ventilación artificial controlada según protocolo de analgesia y sedación del servicio.
- Deshabituación de la ventilación artificial. Debe efectuarse según protocolo de deshabituación del servicio.

Otras opciones de tratamiento farmacológico:

- Agentes anticolinérgicos:
  - Bromuro de ipratropio: (20 mg/dosis; solución para nebulizar 500 mg/3 mL suero fisiológico) uso muy controvertido. Se reporta que puede ser útil en aquellos pacientes con broncoespasmo inducido por beta-bloqueadores y en pacientes complicados con enfermedad obstructiva crónica. Dosis 40 a 80 µg cada 6 u 8 h, aunque puede aumentarse hasta 120 µg cada 6 h.
  - Sulfato de magnesio: (ámpula al 10 %/1 g) puede tener un efecto aditivo al de los agonistas beta. En la actualidad se plantea que este efecto, aunque mínimo, pudiera ayudar a aquellos pacientes con refractariedad al tratamiento con agonistas beta-2 adrenergicos. Dosis 1,2 a 2 g, intravenosa, administrado en 10 min. En pacientes con

broncoespasmo severo y en ventilación mecánica artificial se puede utilizar de 10 a 20 g en 4 horas por infusión intravenosa.

- Antibióticos: la indicación debe reservarse para aquellos casos con evidencias clínicas de sepsis; no está justificado el empleo profiláctico. Se procederá según política antibiótica de la unidad.

La figura 3.2 muestra las pautas generales de diagnóstico y tratamiento del asma fatal.

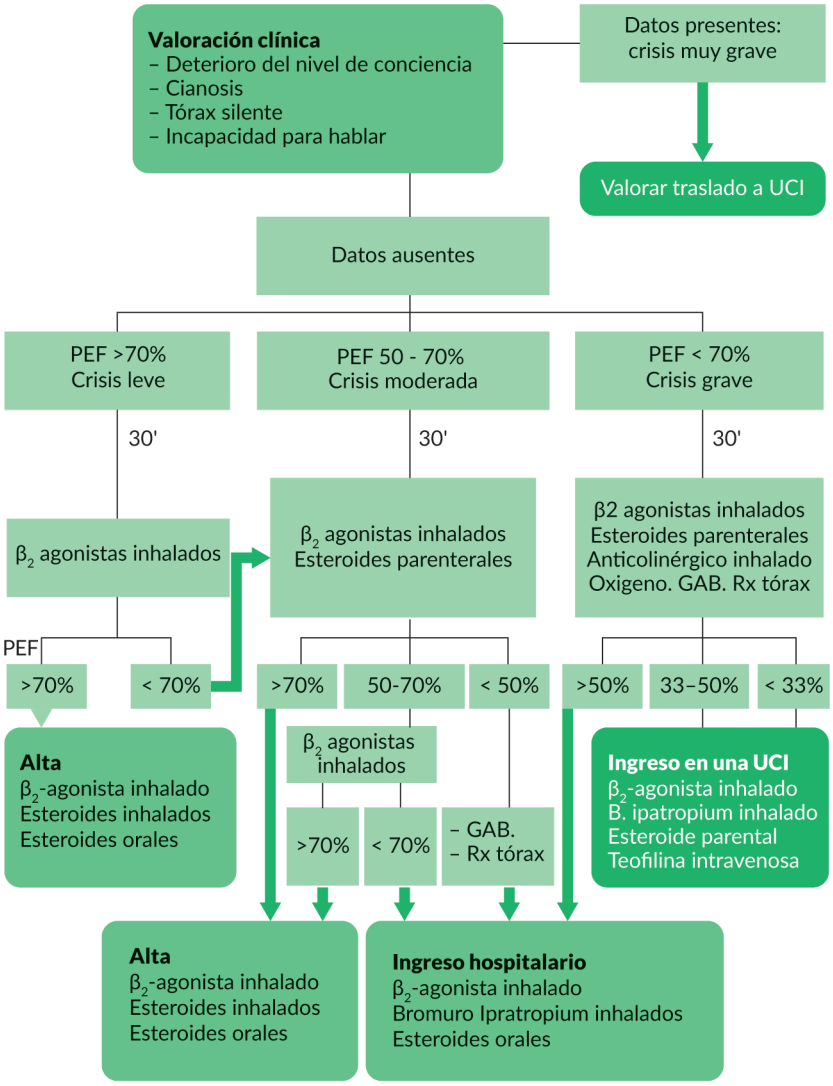


Fig. 3.2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del asma fatal. Fuente propia. *Leyenda*: PEF, flujo espiratorio forzado. GAB, gases en sangre arterial. UCI, unidad de cuidados intensivos.

Referencias bibliográficas

1. Afessa B, Morales I, Cury JD. Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. Chest. 2011;120(5):1616-21. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.120.5.1616
2. Bidder TM. Effective management of adult patients with asthma. Nurs Stand. 2019;34(8):43-50. DOI: https://doi.org/10.7748/ns.2019.e11411
3. Gómez González O, Caballero López A. Capítulo 30. Asma aguda grave. En: Caballero López A. Terapia Intensiva. T.3. 3era ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018. p. 181-215. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva3_urgencias_respiratorias_terceraedicion/terapia_intensiva_tomo3_capitulo30.pdf
4. Lescay M, Larreinaga R. Agudización grave del asma. Servicio Cuidados Intensivos. Manual de Prácticas Médicas [CD-ROOM]. La Habana: Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; 2022.
5. Chakraborty RK, Basnet S. Status asthmaticus. United States: Stat Pearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526070/
6. Greenberger PA. Potentially (near) fatal asthma. Allergy Asthma Proc. 2019;40(6):403-405. DOI: https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4257
7. Kwah JH, Peters AT. Asthma in adults: Principles of treatment. Allergy Asthma Proc. 2019;40(6):396-402. DOI: https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4256
8. Nannini LJ. Overreliance link between asthmatic subjects and short-acting β2 agonists. Pulm Pharmacol Ther. 2018;50:80-81. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.03.003
9. Katsaounau A, Vassilakopoulos T. Severe asthma exacerbation. In: Layon JA, Gabrielli A, Yu M, Wood KE, editors. Civetta, Taylor & Kirby´s: Critical care medicine. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2009.
10. Kostakou E, Kaniaris E, Filiou E, Vasileiadis. Acute severe asthma in adolescent and adult patients: Current perspectives on assessment and management. J Clin Med. 2019;8(9):1283. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm8091283



Rinitis alérgica

Juan Miguel Báez López, Eglis Ceballos Rodríguez, Iglermys Figueroa García

Reacción alérgica local, a nivel de nariz, caracterizada por edema y vasodilatación de la mucosa nasal, con secreción y obstrucción nasal, desencadenada por la inhalación de aeroalergenos.[1] Es un padecimiento crónico que puede aparecer a cualquier edad, pero el inicio casi siempre es durante la infancia o adolescencia.

La nariz es un órgano encargado de importantes funciones tales como el olfato, la modulación del habla, el acondicionamiento del aire inhalado y la protección, tanto física como inmunológica, contra diversos agentes del medio ambiente.[2,3] A pesar de ello, el padecimiento de una rinitis es subvalorado con frecuencia, por lo que es una enfermedad infradiagnosticada y poco tratada.

Su prevalencia está aumentando en todos los países occidentales y la comunidad científica está tomando conciencia del impacto sobre la calidad de vida que sufren los pacientes aquejados de esta enfermedad, así como en el rendimiento laboral de estas personas.[1,4] Numerosas publicaciones demuestran y advierten que un inadecuado tratamiento y control de esta patología puede conducir a diversas e importantes complicaciones: sinusitis, disfunción de la tuba auditiva, otitis media, disminución de la función cognitiva, hipoacusia, apnea del sueño e incremento de la propensión a desarrollar asma.[5,6]

Criterios de admisibilidad

Se evaluarán todos los pacientes con padecimiento de rinitis alérgica remitidos de policlínicos del área, otros servicios del hospital y los ingresados por este motivo. Se incluirán en el protocolo aquellos pacientes que cumplan con los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes de ambos sexos.

- Pacientes de 19 años o más.
- Con síntomas de rinitis, rinoconjuntivitis y asma bronquial.
- Se incluirán rinopatías que no respondan al tratamiento farmacológico convencional.

– Criterios de exclusión:
- Afecciones de otorrino relacionadas con rinitis (sinusitis, poliposis nasal).
- Otras afecciones que puedan confundirse con las alérgicas. Por ejemplo: rinitis eosinofílica no alérgica, rinitis vasomotora, medicamentosa.

Clasificación:

– Según duración de los síntomas:
- Estacional.
- Perenne.

– Según predominio celular:
- Eosinofílica.
- No eosinofílica.

– Según gravedad:
- Intermitente. Menos de 4 días a la semana. Menos de 4 semanas.
- Persistente. Más de 4 días a la semana. Más de 4 semanas.

– Según gravedad de los síntomas:
- Leve.
- Moderada/grave.

Diagnóstico

Conducta a seguir ante la rinitis alérgica:

– Historia clínica detallada por el especialista de alergología designado.
– Examen físico exhaustivo.
– Exploraciones complementarias requeridas según el caso.

Criterios clínicos:

– Antecedentes familiares de enfermedad atópica.
– Antecedentes personales de eccema o de asma.
– Cuadro clínico característico: estornudos, frecuentemente paroxísticos; rinorrea, que a menudo es acuosa y profusa; obstrucción nasal y prurito de la nariz, el paladar, la faringe y los oídos. El drenaje mucoso retronasal origina dolor de garganta, expectoración y tos. En general, existe blefaroconjuntivitis alérgica concomitante, con prurito intenso de conjuntiva y párpados, enrojecimiento, lagrimeo y fotofobia. Pueden aparecer tos y disnea sibilante asmática concomitante. En la forma estacional aparecen los síntomas tras el inicio de la estación del polen, en la forma perenne se mantienen durante todo el año. Relación con los factores desencadenantes.[7]

Criterios de laboratorio:

- Predominio de eosinófilos en el frotis del exudado nasal.
- Pruebas cutáneas positivas (Prick Test).
- Frecuente eosinofilia sanguínea.
- Niveles elevados de IgE sérica total.[6,7]

Diagnóstico diferencial:

- Rinitis eosinofílica no alérgica.
- Rinitis vasomotora.
- Factores mecánicos (desviación del tabique, pólipos nasales, cuerpos extraños, tumores nasales y sinusales, hipertrofia de adenoides).
- Infecciones (infección respiratoria aguda, sinusitis, rinitis infecciosa).
- Misceláneas (rinitis medicamentosa, rinitis atrófica, mastocitosis nasal, rinitis del embarazo).

Pruebas diagnósticas:

- Pruebas cutáneas inmediatas con inhalantes y hongos (Prick Test).
- IgE sérica total.
- Frotis nasal (citológico nasal).
- Recuento global de eosinófilos.
- Radiografía simple senos paranasales.
- Exudado nasal.
- Rinometría.
- Tomografía axial computarizada de tórax.

Tratamiento

La figura 3.3 muestra el algoritmo terapéutico en la rinitis alérgica.

Medidas generales. Evitar el alérgeno (medidas de control ambiental orientadas por el especialista a cargo).[8-10]

Tratamiento farmacológico:

- Esteroides tópicos nasales:
  - Beclometasona (50 mg) spray nasal (BecloRino): 100 mg cada 6 u 8 h.
  - Budesonida (Rhinocort) (100 mg): 100 mg cada 12 h.
  - Fluticasona (Rinosone) (50 mg) 100 mg/día.
  - Mometasona (Nasonex) (50 mg) 100 mg/día.
- Antihistamínicos orales:
  - Loratadina (Clarityne) (tableta 10 mg) 10 mg/día.
  - Ketotifeno (Zaditen) (1 mg) 1 mg c/12 h.
  - Dexclorfeniramina (Polaramine) (tableta 2 mg): 2 mg cada 12 h.

  - Ceterizina (Zyrtec) (tableta 10 mg): 10 mg/día.
- Cromonas tópicas: cromolín (gotas nasales 4 %).
- Antileucotrienos: montelukast (Singulair) (tableta 10 mg): 10 mg/día.
- Anticuerpos monoclonales: omalizumab (solución inyectable 150 mg).
- Inmunoterapia específica (subcutánea o sublingual). Se utilizan productos elaborados por el Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) para ácaros *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*, según las normas establecidas por el Servicio.

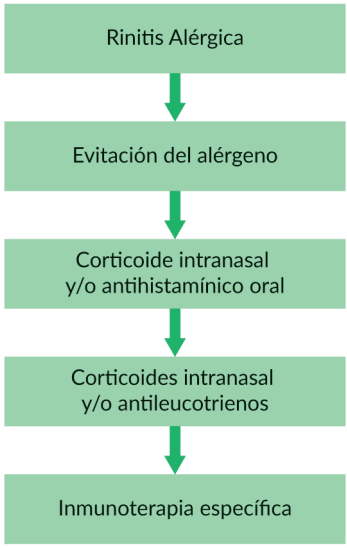


Fig. 3.3. Algoritmo terapéutico en la rinitis alérgica.

Seguimiento. Los pacientes tendrán una programación de consultas para control de la evolución, de acuerdo a su estado clínico y el desarrollo del estudio. La periodicidad varía según el criterio del médico de asistencia. Este coordinará, de forma pertinente, las consultas interdisciplinarias en caso de requerirse.

Los pacientes tendrán acceso a la atención especializada de esta consulta, si es requerida, debido a empeoramiento de la condición u otra situación que se pueda presentar (reacciones adversas de la medicación).

Referencias bibliográficas

1. Báez JM, Ceballos E, Figueroa I, Ginard A, Estruch I. Montelukast en pacientes con rinitis alérgica severa. Rev Act Méd. 2019;20(1). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/7

2. Ceballos E, Báez JM, Figueroa I, Estruch I, Ginard A. Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos: conocimientos y tendencias actuales. Rev Act Méd. 2020; 21(3). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/99
3. Drazdauskaitė G, Janice A, Layhadi, Mohamed H. Shamji. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2021;21(1):2. DOI: https://doi.org/10.1007/s11882-020-00977-7
4. Ginard A, Ceballos E, Báez JM, Figueroa I, Estruch I. Caracterización de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por el uso de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos. Rev Act Méd. 2019; 20(1) Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/2
5. Ginard A, Ceballos E, Báez JM, Figueroa I, Estruch Fajardo I. Sensibilidad cutánea a ácaros en pacientes ancianos con enfermedad respiratoria alérgica. Rev Act Méd. 2020; 21(3) Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/68
6. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) Phase 4: Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(3):864-879. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.049
7. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawauchi H, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. Allergol Int. 2020;69(3):331-345. DOI: https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.04.001
8. Savouré M, Bousquet J, Jaakkola JJK, Jaakkola MS, Jacquemin B, Nadif R. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. Clin Transl Allergy. 2022;12(3):e12130. DOI: https://doi.org/10.1002/clt2.12130
9. Peter Small, Paul K. Keith, Harold Kim. Allergic rhinitis. Allergy asthma Clin Immunol. 2018;14(Suppl 2):51. DOI: https://doi.org/10.1186/s13223-018-0280-7
10. Ceballos E, Báez JM, Figueroa I, Estruch I, Ginard A. Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos: conocimientos y tendencias actuales. Rev Act Méd. 2020;21(3). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/99



Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa

Laura Hernández Moreno, Pedro Pablo Pino Alfonso, Drialis Díaz Garrido

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es ahora una de las tres principales causas de muerte en todo el mundo y el 90 % ocurre en países de ingresos medio/bajo. Entre los datos mundiales relevantes a consideran en esta enfermedad se encuentran los siguientes:

- Más de 3 millones de personas murieron de EPOC en 2021, lo que representa el 6 % de todas las muertes.
- Constituye un importante desafío de salud pública que se puede prevenir y tratar.
- Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad crónica.
- Muchas personas padecen esta enfermedad desde hace años y mueren prematuramente a causa de ella o de sus complicaciones.
- Se prevé que la carga de EPOC aumente en las próximas décadas debido a la exposición continua a sus factores de riesgo y al envejecimiento de la población.

Presenta una morbilidad elevada, derivada de las frecuentes consultas de los pacientes, que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento. A su vez, las frecuentes exacerbaciones, en torno a tres por año, son motivo de consultas ambulatorias y a los servicios de urgencias, generando frecuentes ingresos hospitalarios. Todo esto se traduce en unos altos costes económicos directos e indirectos.

El principal factor de riesgo asociado a esta entidad es, sin duda, el humo del tabaco. Es una enfermedad prevenible y tratable, con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la gravedad en pacientes individuales. Se caracteriza por una obstrucción del flujo aéreo que no es totalmente reversible, en general progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas o gases nocivos.[1]

Teniendo en cuenta lo anterior y al ser una enfermedad respiratoria infradiagnosticada en la que ya se reconocen fenotipos clínicos, se precisa mantener un protocolo de actuación. Este persigue los objetivos de diagnosticar a los pacientes con EPOC severa y muy severa; clasificarlos en aras de conocer el deterioro funcional de los pacientes; identificar las causas más frecuentes de exacerbación y disminuir, en lo posible, la aparición de complicaciones; y personalizar el tratamiento de acuerdo a las características de cada paciente con EPOC severa y muy severa complicada.

Diagnóstico

Sospecha clínica. En la primera consulta, el paciente es interrogado y examinado, se define si es fumador o exfumador, el riesgo laboral, comorbilidades y escala de disnea. El diagnóstico de EPOC se sospecha por la anamnesis y la exploración física, pero es el estudio de la función pulmonar el que permite confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de la enfermedad (fig. 3.4).

Síntomas y signos:

- Disnea y sus grados (es progresiva a lo largo de la evolución de la enfermedad). Se utiliza la clasificación del Consejo de Investigación Médica (Medical Research Council; MRC).[2]
  - Grado 0: ausencia de disnea, excepto al realizar ejercicio intenso.
  - Grado 1: disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada.
  - Grado 2: incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso.
  - Grado 3: tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano.
  - Grado 4: la disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.
- Tos y expectoración crónica y sus características.
- Presencia de estertores roncos y sibilantes.
- Edemas, cianosis distal y dedos hipocráticos.
- Fiebre, taquiarritmia, hepatomegalia y soplos cardiacos.

Identificación de fenotipos y formas clínicas:

- Fenotipo no agudizador (con enfisema o bronquitis crónica).
- Fenotipo mixto EPOC/asma. Se define como la obstrucción no completamente reversible del flujo aéreo, acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada a la obstrucción. Para el diagnóstico se deben cumplir 2 criterios mayores, o uno mayor y 2 menores.
  - Criterios mayores: prueba broncodilatadora muy positiva (incremento del FEV1 mayor del 15 % y 400 mL). Eosinofilia en esputo. Antecedentes personales de asma.

  - Criterios menores: cifras elevadas de IgE total. Antecedentes personales de atopia. Prueba broncodilatadora positiva en al menos 2 ocasiones (incremento del FEV1 mayor del 12 % y 200 mL).
- Fenotipo agudizador. Se define como todo paciente con EPOC que presente 2 o más agudizaciones moderadas o graves al año, o aquellas que precisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos. Estas exacerbaciones han de estar separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la exacerbación previa.
- Fenotipo agudizador con enfisema. Incluye aquellos pacientes con EPOC más diagnóstico clínico, radiológico y funcional de enfisema, que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes.
- Fenotipo agudizador con bronquitis crónica. Incluye a los pacientes con EPOC en los que la bronquitis crónica es el síndrome predominante.[2,3]

Conducta exploratoria. Incluye espirometría basal y posbroncodilatación, electrocardiograma, ecocardiograma, radiografía de tórax, oximetría de pulso, hemograma completo, glucemia, creatinina, lipograma, ionograma, gasometría arterial. Esputos seriados (3) BAAR, bacteriológico, micológico y citológico. Tomografía axial computarizada de pulmón y ultrasonido de hemiabdomen superior. Pruebas de esfuerzo: test de la marcha de 6 minutos con pulsioxímetro. Determinación de las concentraciones de alfa-1-antitripsina sérica, sobre todo en los casos con fenotipo enfisema.

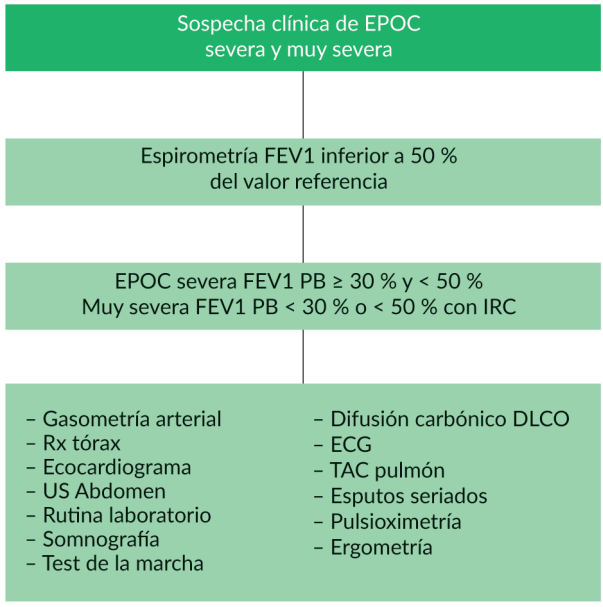


Fig. 3.4. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Fuente propia. Leyenda: FEV1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PB, posbroncodilatador. IRC, insuficiencia respiratoria crónica. US, ultrasonido. DLCO, difusión de carbónico. ECG, electrocardiograma. TAC, tomografía axial computarizada.

Clasificación según la severidad:

Teniendo en cuenta los resultados del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC), se considera obstrucción del flujo aéreo a la presencia de FEV1/FVC inferior a 0,7 posbroncodilatador. Este valor se determina por debajo del límite inferior de la normalidad en sujetos mayores de 60 años. Se considera insuficiencia respiratoria crónica cuando PaO_2 es inferior a 60 mm Hg con o sin hipercapnia y $PaCO_2$ igual/mayor de 50 mm Hg a nivel del mar, respirando aire ambiente.

Niveles de gravedad:

- EPOC leve: igual/mayor del 80 %.
- EPOC moderada: entre 50 y 80 %.
- EPOC severa: entre 30 y 50 %.
- EPOC muy severa: menor del 30 %; o menor del 50 % en presencia de insuficiencia respiratoria crónica.

Los pacientes que presentan las dos últimas categorías serán incluidos en este protocolo de atención.[3] Se evaluará al paciente con el grupo de trasplante cuando la puntuación del índice de BODE (tabla 3.2) sea mayor de 5. Este índice es una escala multidimensional que refleja el impacto de los factores pulmonar y extrapulmonar en el pronóstico y la sobrevida.

Tabla 3.2. Índice de BODE

	Puntuación en el índice			
	0	**1**	**2**	**3**
FEV1 (% del teórico)	≥ 65	50 - 64	36 - 49	≤ 35
Distancia en 6 minutos (metros)	≥ 350	250 - 349	150 - 249	≤ 149
Escala disnea	0 - 1	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

Se establece el estado de la enfermedad según:

- Enfermedad controlada: síntomas mínimos o libres de síntomas bajo tratamiento.
- Enfermedad exacerbada: se detecta aparición de un deterioro de la situación clínica del paciente que cursa con aumento de la expectoración, disnea, esputo purulento o combinaciones de estos síntomas.
- Enfermedad complicada: se detectan complicaciones como *cor pulmonale*, apnea durante el sueño (síndrome de solapamiento), desaturación nocturna de la oxihemoglobina, neumotórax, bulas gigantes.[4]

Exacerbaciones en la EPOC:

Conducta exploratoria en la exacerbación: hemograma, gasometría arterial e ionograma, determinación plasmática de urea, creatinina y glucemia. Electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma. Monitoreo cardiovascular para valorar traslado a UCI. Valoración de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso. Tomografía axial

computarizada simple de pulmón de alta resolución, examen contrastado solo si es necesario. Hemocultivos. Es aconsejable la recogida de una muestra de esputo para cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

Las causas más frecuentes de exacerbaciones en la EPOC son:

- Infección: bronquitis aguda, neumonía.
- Depresión del centro respiratorio: antipsicóticos y ansiolíticos, administración de O_2 a altas concentraciones.
- Enfermedades Respiratorias sobreañadidas: tromboembolismo pulmonar, neumotórax, derrame pleural, traumatismo torácico.
- Alteraciones cardiovasculares: insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos del ritmo cardiaco, *shock*.
- Enfermedades abdominales: cirugía, procesos inflamatorios (pancreatitis, colecistitis, etc.), ascitis.
- Alteraciones sistémicas: alcalosis metabólica, sepsis, desnutrición.

La gravedad de estos episodios es muy variable, aunque en la mayoría de los casos son de carácter leve y pueden tratarse en régimen ambulatorio. En ocasiones, sobre todo cuando la enfermedad está muy avanzada, los episodios de exacerbación pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria grave que requiere el ingreso hospitalario, incluso en unidades de cuidados progresivos.[4,5]

Criterios de ingreso hospitalario:

- Incapacidad para toser.
- Obnubilación.
- Respiración paradójica.
- Taquipnea más de 30 respiraciones por minuto.
- PaO_2 menor de 35 mm Hg.
- pH inferior a 7,2.
- Anemia y/o insuficiencia cardiaca.
- EPOC complicada.
- Fracaso respiratorio agudo.
- *Cor pulmonale* agudo.
- Exacerbación de los síntomas.
- Comorbilidad descompensada que implique riesgo (cardiopatía, diabetes).

EPOC severa y muy severa con:

- Comorbilidad asociada grave.
- Taquipnea (más de 30 respiraciones por minuto).
- Uso de músculos accesorios.
- *Cor pulmonale* descompensado.

- Cianosis.
- Signos clínicos de encefalopatía hipercápnica.
- Imposibilidad de llevar tratamiento ambulatorio.
- Necesidad de descartar otras enfermedades (carcinoma pulmonar, tromboembolismo pulmonar, infarto agudo de miocardio, etcétera).
- Mala evolución en una visita de seguimiento de la agudización.

Criterios de alta hospitalaria. Se considerará cuando se haya producido una mejoría clínica que permita alcanzar una situación próxima a la basal del paciente. Si esto no es posible, puede plantearse el alta, siempre que haya estabilidad clínica y gasométrica, y que el paciente sea capaz de controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persistan la hipoxemia y/o la hipercapnia.

Tratamiento

Las pautas generales del tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se muestra en la figura 3.5.

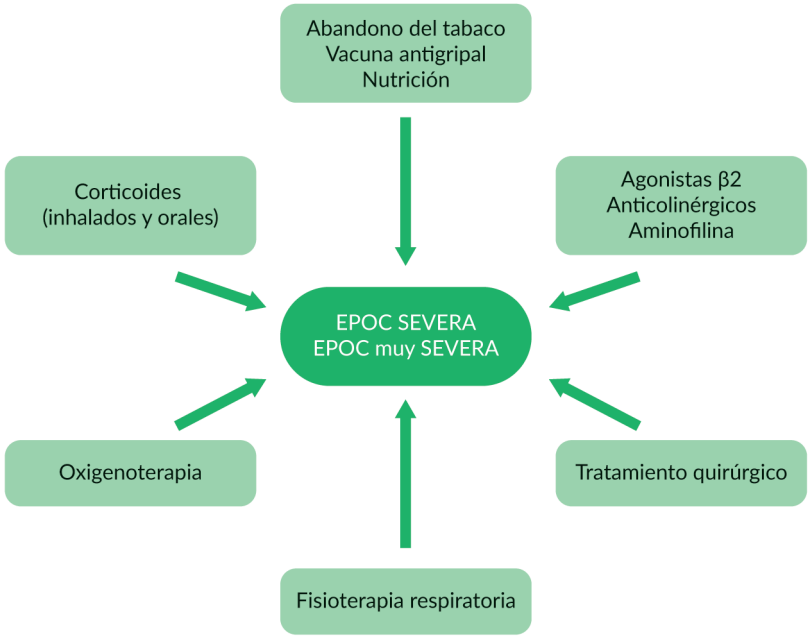


Fig. 3.5. Algoritmo de tratamiento en la enfermedad obstructiva crónica.

Medidas generales:

- Supresión del tabaco
- Vacunas: la vacuna antigripal ha demostrado reducir las hospitalizaciones por neumonía y gripe, así como la mortalidad.

Tratamiento farmacológico:

- Broncodilatadores.[5]
- Agonistas beta-2.
- Anticolinérgicos.
- Metilxantinas (teofilina): de preferencia las formulaciones de acción prolongada. Aumenta FEV1 y PO_2 y disminuye la PCO_2. Se deben realizar determinaciones de teofilina en sangre, tratando de mantener en valores entre 5 a 15 µg/mL. Se ajustan las dosis de fármacos si durante las exacerbaciones se utilizan macrólidos o quinolonas y cimetidina.
- Corticoides:
  - Corticoides inhalados: se observa su utilidad cuando el FEV1 es inferior a 50 %, o si se producen 2 o más exacerbaciones al año que precisen uso de antibióticos o corticoides orales, por lo que podrían prescribirse en estas situaciones.
  - Corticoides orales: utilizar la dosis útil más baja posible y evaluar el riesgo de osteoporosis para recomendar la profilaxis adecuada, sobre todo si el paciente tiene más de 65 años.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (IPD 4): fármacos antiinflamatorios orales que actúan mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa 4 y previenen las agudizaciones en pacientes con EPOC grave que presentan tos y expectoración crónica con agudizaciones frecuentes. Incremento significativo del FEV1, Indicado en el fenotipo agudizador con bronquitis crónica.
- Agentes mucolíticos (N-acetilcisteína, carbocisteína): reducen el número de exacerbaciones, los síntomas y el riesgo de hospitalización, aunque no varían los parámetros de función pulmonar ni la necesidad de uso de otros broncodilatadores. Por esas razones, este tratamiento debe considerarse en pacientes con tos productiva crónica y se mantendrá de forma crónica si disminuye la frecuencia de tos y la producción de esputo.
- Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina (AAT) en los pacientes con enfisema pulmonar con un déficit de AAT grave y con fenotipo homocigótico PiZZ o variantes raras deficitarias.[5,6]

Oxigenoterapia. Es la única medida que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con EPOC. Está indicada en:

- Pacientes con PO_2 menor de 55 mm Hg.
- PO_2 entre 55 y 60 mm Hg en situación estable y policitemia.
- Hipoxemia nocturna (saturación de O_2 menor de 90 % en 30 % del periodo nocturno evaluado).
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- *Cor pulmonale* crónico.

Además, deberá valorarse en:

- Todos los pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo.
- Pacientes con obstrucción moderada.
- Pacientes con policitemia.

- Pacientes con clínica sugestiva de hipertensión pulmonar.
- Pacientes con saturación de O_2 menor/igual que 92 %.

Su indicación se realizará con el paciente en situación estable (pasados 3 meses desde la última reagudización, si es que la tuvo) y tras la realización de dos gasometrías arteriales separadas entre sí al menos 3 semanas. Los beneficios de la oxigenoterapia se obtienen utilizándola al menos 15 horas diarias y son mayores si su uso se amplía a 20 horas.[6]

Tratamiento de la depresión y ansiedad. Son dos patologías con una elevada prevalencia en los pacientes con EPOC y que se deben tener en cuenta principalmente en pacientes con nivel de saturación de O_2 inferior a 92 %, con disnea severa o que hayan precisado ingreso hospitalario. El tratamiento, en estos casos será el convencional.

Apoyo nutricional. Tanto la obesidad como la desnutrición son frecuentes en la EPOC. En la obesidad es importante ayudar al paciente a perder peso con dieta hipocalórica y ejercicio, mejorando la disnea y disminuyendo la probabilidad de presentar síndrome de apnea del sueño asociado. Un IMC menor de 20 es predictor de mortalidad, sobre todo en pacientes con FEV1 menor del 50 %, por lo que es necesario valorar los factores que contribuyan a la pérdida de peso y favorecer una nutrición adecuada.

Ventilación mecánica no invasiva (CPAP, BIPAP). Aunque es una técnica utilizada preferentemente en pacientes con EPOC durante las exacerbaciones, existen estudios que indican que, junto con la oxigenoterapia, reduce la disnea de reposo, mejora la calidad de vida y disminuye la PCO_2 diaria. En pacientes correctamente tratados, que durante las exacerbaciones precisaron de ventilación invasiva o no invasiva, o aquellos que tienen hipercapnia o acidosis con oxigenoterapia domiciliaria, podrían ser evaluados para indicarles ventilación no invasiva en su situación estable.

Rehabilitación pulmonar. Los programas de rehabilitación pulmonar deben incluir un abordaje multidisciplinario: entrenamiento físico (fuerza y resistencia de extremidades, de los músculos respiratorios), educación sanitaria, tratamiento nutricional y psicoterapia. Existen estudios que demuestran que mejoran la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la capacidad máxima al mismo y reducen la disnea. Ni la edad del paciente, ni el FEV1 serán contraindicaciones para participar en estos programas, que suelen iniciarse en el hospital en régimen ambulatorio y duran entre 8 y 12 semanas con 3 o 4 sesiones semanales, seguidos de programas domiciliarios.

Tratamiento quirúrgico. En situaciones muy específicas puede plantearse el tratamiento quirúrgico del paciente con EPOC. Las técnicas tienen una elevada morbimortalidad posoperatoria, por lo que la selección de los pacientes ha de ser muy cuidadosa. Estas técnicas mejoran el FEV1, la disnea y la calidad de vida, pero todavía no se ha demostrado su efecto sobre la supervivencia de los pacientes. Pueden realizarse 3 tipos de intervenciones:

- Bulectomía: recomendada cuando existe una sola bula que ocupa 1/3 del hemitórax, con un FEV1 menor del 50 % y evidencia de restricción sobre el pulmón normal, en

pacientes que mantienen un nivel normal de PCO_2 y un aceptable, difusión de carbónico (DLCO).
- Cirugía de reducción de volumen pulmonar: puede valorarse esta posibilidad en pacientes que, estando con tratamiento a dosis máxima (que incluye rehabilitación pulmonar), presentan FEV1 menor del 20 %, PCO_2 menor de 55 mm Hg, presencia de enfisema severo, difusión de carbónico (DLCO) menor del 20 % respecto al de referencia.
- Trasplante pulmonar: puede ser uni- o bipulmonar y, para su valoración, influye la comorbilidad de cada paciente, así como los protocolos de cada área de trasplante. Ha de valorarse siempre edad del paciente, FEV1, PCO_2, presencia de enfisema y de hipertensión pulmonar.
- Válvulas intrabronquiales: es una técnica alternativa segura y menos invasiva, en fase de investigación, que ha demostrado mejoría en la calidad de vida. No está disponible por el momento en la institución.[7]

Tratamiento de la EPOC severa estable:

Broncodilatadores de acción corta a demanda. Asociar uno o más broncodilatadores de acción prolongada. Si se mantiene sintomático y/o presenta exacerbaciones repetidas (3 exacerbaciones en el último año) añadir glucocorticoides inhalados (asociados a broncodilatadores de acción prolongada). Se puede realizar un ensayo terapéutico con corticoides orales y, si existe mejoría, aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados o continuar con dosis bajas de corticoides orales. Inclusión en programa de rehabilitación.

Tratamiento de la EPOC muy severa estable:

Mantener el tratamiento de la categoría anterior. Asociar oxigenoterapia continua, si existe insuficiencia respiratoria. Tratamiento de las complicaciones. Evaluar la severidad del enfisema pulmonar. Si es severo, considerar la posibilidad de cirugía de reducción de volumen pulmonar. En pacientes menores de 65 años, considerar el trasplante pulmonar.[8]

Tratamiento de las exacerbaciones:

La oxigenoterapia es la piedra angular del tratamiento hospitalario de las exacerbaciones de la EPOC. Mantener el tratamiento habitual. Optimizar el tratamiento broncodilatador (tabla 3.3) por vía inhalatoria: combinar anticolinérgico y agonista-beta-2 de acción corta a dosis altas (2,5 a 10 mg agonista beta-2 y 0,5 a 1,0 mg de bromuro de ipratropio cada 4 o 6 h). Considerar el empleo de nebulizador. En casos especiales (pacientes comatosos) se puede utilizar salbutamol intravenoso, a dosis de 1 a 10 µg/min (disolución 2,5 a 250 mg/mL, a ritmo de goteo de 6 a 60 mL/hora). Puede ser de interés la administración adicional de aminofilina intravenosa, con dosis inicial de 2,5 a 5,0 mg/kg, administrada en 30 min, seguida de una perfusión a 0,2 a 0,5 mg/kg/h (no administrar la dosis inicial si el paciente utiliza teofilinas en su tratamiento habitual). La utilización de aminofilina requiere determinar niveles plasmáticos de teofilina para asegurar la concentración terapéutica del fármaco.

Tabla 3.3. Características de los fármacos broncodilatadores para el tratamiento de la EPOC

Grupo farmacológico	Principio activo	Presentación	Dosis recomendada	Dosis máxima	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de acción
Beta-2 adrenérgicos	Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4 – 6 h	1600 µg/día	40 - 50 s	15 - 20 min	3 - 6 h
	Terbutalina	TH: 500 µg/inh	500 µg/6 h	6 mg/día	40 - 50 s	15 - 30 min	4 - 6 h
	Salmeterol	ICP: 25 µg/inh AH: 50 µg/inh	50 µg/12 h	200 µg/día	20 min	3 - 4 h	12 h
	Formoterol	ICP: 12 µg/inh TH: 9 µg/inh AL: 12 µg/inh	12 µg/12 h	48 µg/día	1 - 3 min	2 h	12 h
	Indacaterol	BH: 150 mg/inh BH: 300 µg/inh	150 µg/día	300 µg/día	1 - 3 min	2 h	24 h
Anticolinérgicos	Bromuro de Ipatropio	ICP: 20 µg/inh	20 - 40 µg/6 - 8	320 µg/día	15 min	30 - 60 min	4 - 8 h
	Bromuro de tiotropio	HA: 18 µg/inh RM: 5 µg/inh	18 µg/día 5 µg/día	18 µg/día 5 µg/día	30 min	3 h	24 h
	Aclidinio	GF: 322 µg/inh	322 µg/12 h	644 µg/día	15 - 30 min	2 h	12 h
	Glicopirronio	BH: 44 µg/día	44 µg/día	44 µg/día	5 min	2 h	24 h
Metilxantinas	Teofilina	p.o. 100-600 mg	5 - 6 mg/kg carga	2 - 7 mg/kg/12 h mantenimiento	3 h	6 h	12 h

Leyenda: ICP, Inhalador en cartucho presurizado. TH, Turbuhaler®. AH, Accuhaler®. AL, Aerolizer®. BH, Brrezhaler®. HA, Handihaler®. RM, Respimat®. GE, Genuair®. v.o., vía oral. inh.: inhalación.

En la institución se utilizan esquemas iniciales de terapéutica antimicrobiana con ciprofloxacino, amoxicillina, azitromicina, ceftriaxone (tabla 3.4). Los anti-pseudomónicos son utilizados según criterio microbiológico evolutivo y disponibilidad del medicamento.

Tabla 3.4. Empleo de antibióticos en pacientes con EPOC

Grupo	Definición	Factores de riesgo más probable	Microorganismo de elección	Antibiótico	Alternativas del tratamiento	Duración (Días)
I	EPOC con FEV1 > 50 % (leve o moderada)	Sin comorbilidad	*H. influenzae* *S. pneumoniae* *M. catarrhalis*	Amoxicilina –ácido clavulánico	Cefditoren	5 - 7
		Con comorbilidad	*H. influenzae* *S. pneumoniae* Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina –ácido clavulánico	5 - 7
II	EPOC con FEV1 ≤ 50 % (severa o muy severa)	Sin riesgo de infección por *Pseudomona aeruginosa*	*H. influenzae* *S. pneumoniae* Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina –ácido clavulánico	5 - 7
		Con riesgo de infección por *Pseudomona aeruginosa*	Los anteriores más *Pseudomona aeruginosa*	Levofloxacino Ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a P. *aeruginosa*	10

Glucocorticoides por vía sistémica. En las exacerbaciones de la EPOC que requieran ingreso hospitalario, es aconsejable administrar glucocorticoides desde el inicio, a dosis de 0,4 a 0,6 mg/kg de metilprednisolona cada 6 h por vía sistémica, u otro glucocorticoide equivalente durante 3 o 4 días, y se reducirá posteriormente de forma progresiva.

Otros. Prevención de la enfermedad tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular. Diuréticos, si el paciente presenta insuficiencia cardiaca derecha. Soporte nutricional. Control del balance hídrico y electrolítico. Valorar ingreso hospitalario si no se obtiene mejoría en las 12 h inmediatas.[8,9]

Las dosis y frecuencias recomendadas para la administración de los broncodilatadores y esteroides inhalados para el tratamiento de la EPOC se presentan en la tabla 3.5. El tratamiento farmacológico de la EPOC según fenotipos y niveles de gravedad (III-IV) se muestran en la tabla 3.6.

Tabla 3.5. Dosis y frecuencia de los medicamentos que se emplean en la EPOC

Tipo	Presentación	Dosis media	Duración acción
Combinación LABA/EI			
Formoterol/Budesonida	IPS: 4,5/160 µg/inh	9/320 µg cada 12 h	+ 12
	IDM: 4,5/160 µg/inh		
Salmeterol/Fluticasona	IPS: 50/100 µg/inh	50/250 - 500 µg/inh	+ 12
	IDM: 50/500 µg/inh		

Leyenda: IDM, inhalador de dosis medida o aerosol. IPS, inhalador de polvo seco. LABA, 2-agonistas de acción prolongada. EI, esteroide inhalado.

Tabla 3.6. Tratamiento farmacológico de la EPOC según fenotipos y niveles de gravedad (III-IV)

Fenotipo	Estadio de gravedad	
	III	IV
No agudizador	LAMA + LABA	LAMA + LABA + teofilina
Mixto EPOC-asma	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina o IPE4 si expectoración y agudizaciones)
Agudizador con enfisema	LAMA + LABA + CI	LAMA + LABA + CI (valorar añadir teofilina)
Agudizador con bronquitis crónica	LAMA + LABA + (CI o IPE4) (LAMA o LABA) + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína)	LAMA + LABA + (CI o IPE4) LAMA + LABA + CI + IPE4 (valorar añadir carbocisteína) Valorar añadir teofilina Valorar añadir antibiótico

Leyenda: CI, corticosteroide inhalado. IPE4, inhibidor de la fosfodiesterasa 4. LABA, beta-2 agonista de larga duración. LAMA, anticolinérgico de larga duración.

Complicaciones. Las complicaciones que pueden presentarse son derivadas de la propia enfermedad, del desarrollo de su curso natural y derivadas del tratamiento necesario para el control de los síntomas. Por lo general, estás complicaciones provocan una exacerbación aguda de la enfermedad y se tratan según lo planteado en el acápite correspondiente a las exacerbaciones. Siempre en ingreso hospitalario.

Además, se tienen en cuenta algunas particularidades según el caso:

- Infecciones: medidas generales, tratamiento de los síntomas y antibióticos, según gérmenes más frecuentes (esquema reflejado en manejo de las exacerbaciones).
- Neumotórax: medidas generales y valoración por cirugía.

Tromboembolismo pulmonar. Administración de fármacos anticoagulantes: Heparina sódica por vía intravenosa, a dosis de 5000 U cada 4 h (1 mg equivale a 100 U) durante los 5 o 10 primeros días. En los pacientes con elevado riesgo de hemorragia puede emplearse la heparina sódica en perfusión continua mediante bomba de infusión (24 000 U/día). No existe unanimidad en cuanto a la necesidad de monitorizar la anticoagulación con heparina sódica y de qué forma. Se aconseja disponer siempre de pruebas de coagulación antes del inicio del tratamiento y realizar control una hora antes de la segunda dosis para ajustar la posología, de forma que se mantenga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) entre 1,5 y 2,5 veces respecto al control. Una vez ajustada la dosis, no es imprescindible realizar más controles.

En los pacientes con dificultades en la vía intravenosa, la heparina cálcica, a dosis de 0,1 mL/10 kg por vía subcutánea cada 12 h, o bien la heparina de bajo peso molecular (HBPM) es una alternativa aceptable.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son tan eficaces y seguras como la heparina convencional en el tratamiento del tromboembolismo pulmonar con hemodinámica estable. La ventaja de éstas es que se administran en dosis fijas, ajustadas al peso, una o dos veces al día por vía subcutánea y no requieren controles hematológicos. Las dosis a administrar dependen del tipo de HBPM que se utilice.

Al cabo de 5 a 10 días de la heparinización, se inicia el tratamiento con anticoagulantes orales (dicumarínicos), que se prolonga durante 3 y 6 meses; se debe mantener el índice normalizado internacional (INR) entre 2 y 3.

No existe consenso en la duración de la anticoagulación, pero en los pacientes con tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda se recomienda un mínimo de 6 meses y 3 meses en los que sólo presentan trombosis venosa profunda.

En casos de recidiva de enfermedad tromboembólica venosa y/o neoplasias es aconsejable alargar la anticoagulación un año o más.

La complicación principal del tratamiento con heparina es la hemorragia (10 % de los casos). Sus localizaciones más frecuentes son tubo digestivo, vías urinarias, tejido subcutáneo, retroperitoneo y sistema nervioso central. En caso de hemorragia, debe suspenderse la heparina y administrar su antídoto, el sulfato de protamina (1 mg de protamina neutraliza 1 mg de heparina). Otra complicación frecuente es la trombocitopenia.

Fibrinolíticos (estreptocinasa, urocinasa y activador tisular del plasminógeno) aunque no ha alcanzado una aceptación general en el tromboembolismo pulmonar, su indicación parece clara en los casos masivos y en los pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Paralelamente al tratamiento anticoagulante deben corregirse las alteraciones hemodinámicas (fármacos vasodilatadores e inotrópicos como la dopamina) y respiratorias (oxigenoterapia, broncodilatadores). Un aspecto no desdeñable que se ha de tener en cuenta en el tratamiento son las recidivas embólicas sintomáticas, que se producen hasta en el 5 % de los casos, a pesar de la correcta anticoagulación. En estos casos debe procederse a la implantación de un filtro en la vena cava, por debajo de las venas renales, para interrumpir el flujo sanguíneo.[9]

Hipertensión pulmonar, cor pulmonar e insuficiencia cardiaca:

- Dieta hiposódica, restricción de líquidos si *cor pulmonale* e insuficiencia cardiaca.
- En la hipertensión pulmonar de estos pacientes, aparte de los tratamientos habituales en la EPOC avanzada, no hay estudios que hayan avalado de forma clara el uso de nuevos fármacos, incluso pueden ser perjudiciales.
- Oxigenoterapia: la corrección de la hipoxemia (causa más importante de la hipertensión pulmonar) es el mejor tratamiento del *cor pulmonale*.
- Diuréticos para tratar el edema (aunque tienen poco efecto sobre el problema primario).
- Corrección de los trastornos hidroelectrolíticos ya que la pérdida de cloro y potasio induce alcalosis metabólica que disminuye el estímulo sobre el centro respiratorio.
- Empleo de digital (digoxina): se restringe solo a la existencia de arritmias supraventriculares y a los casos con insuficiencia ventricular izquierda.
- Vasodilatadores (nitritos o antagonistas del calcio): no se aconseja su uso en el *cor pulmonale* de estos enfermos, no han demostrado beneficios adicionales a largo plazo cuando se asocian a la oxigenoterapia.

Insuficiencia respiratoria aguda, crónica o crónica agudizada. El tratamiento de la insuficiencia respiratoria comprende dos apartados. En primer lugar, el tratamiento de la enfermedad de base causante de la insuficiencia respiratoria (neumonía, tromboembolismo pulmonar, EPOC, etc.) y, en segundo lugar, el tratamiento específico de la insuficiencia respiratoria aguda. Este último incluye:

- Medidas generales:
  - Asegurar la permeabilidad de la vía aérea (retirar cuerpos extraños, incluidas prótesis dentales, aspirar secreciones, etc.) y, si fuera preciso, la intubación orotraqueal.
  - Monitorización de constantes vitales y saturación de O_2.
  - Canalización de vía venosa profunda.
  - Nutrición e hidratación adecuadas.
  - Tratamiento de fiebre, agitación o cualquier situación que conlleve un aumento del consumo de O_2.
  - Tratamiento, si existe, de la anemia y de la hipotensión para mejorar el transporte de O_2.
  - Protección gástrica si precisa.
  - Profilaxis de la enfermedad tromboembólica.
- Oxigenoterapia: cuando las circunstancias lo permiten, realizar gasometría arterial antes de iniciar la oxigenoterapia. En los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica agudizada o con tendencia a la hipercapnia, se debe tratar de mantener una saturación de O_2 sobre el 90 % o PO_2 sobre 60 mm Hg. No se debe olvidar que, para mejorar la hipoxia tisular, también hay que asegurar el gasto cardiaco y el transporte de O_2 adecuados (por ejemplo, evitando la anemia, aunque estos pacientes por lo general tienen poliglobulia).
- Ventilación no invasiva (VNI). Ha demostrado su eficacia en pacientes con EPOC agudizada, con acidosis e hipercápnica, y frecuencia respiratoria mayor de 24 respiraciones por minuto.

Carcinoma de pulmón: realizar protocolo de sombra pulmonar, valoración en consulta multidisciplinaria de pulmón y tratamiento oncoespecífico, de ser posible.

Cushing medicamentoso (uso de esteroides): disminuir dosis de esteroides en la medida de lo posible.

Gastritis medicamentosa:

- Suspender la administración de fármacos por vía oral, sobre todo aquellos que son identificados como los causantes del problema.
- Tratamiento dietético. Se pueden emplear medicamentos protectores de la mucosa gástrica (sucralfato), antagonistas de los receptores H_2 de la histamina (cimetidina, ranitidina famotidina y nizatidina), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol lansoprazol y pantoprazol).

Desnutrición y fatiga muscular:

- Dieta: El problema fundamental a la hora de pautar un soporte nutricional en un paciente con EPOC es evitar el exceso de calorías no proteicas, premisa aún más importante que la composición y/o la distribución de los macronutrientes. El aporte de hidratos de carbono representará del 25 al 30 % del aporte calórico, las grasas supondrán del 50 al 55 % del aporte energético. Este tratamiento dietético debe ir asociado a ejercicio mediante un programa reglado de rehabilitación (tanto respiratoria como muscular). En el aporte de micronutrientes es fundamental el de potasio, fosfatos y magnesio. Vitaminas C, E y el betacaroteno. En presencia de *cor pulmonale* se recomienda la restricción hídrica y de sodio.

Trastornos durante el sueño: episodios de apneas/hipopneas durante el sueño (síndrome *overlap*). Los dos pilares básicos del tratamiento son las medidas higiénico-dietéticas del sueño y la presión positiva de la vía aérea superior (CPAP). La cirugía de reconstrucción de la vía aérea superior es una opción a considerar, especialmente en aquellos casos con claras anomalías otorrinolaringológicas (amígdalas hipertróficas) o craneofaciales.

- Medidas generales. Una buena higiene de sueño (dormir horas suficientes con un horario regular), abstinencia alcohólica, pérdida de peso en sujetos obesos, tratamiento de la obstrucción nasal y tratamiento postural durante el sueño, evitando el decúbito supino. Se considera aconsejable la supresión de fármacos depresores del sistema nervioso central (benzodiazepinas, narcóticos y barbitúricos).
- Tratamiento farmacológico. Su eficacia es escasa en el tratamiento de apneas/hipopneas durante el sueño. Los más empleados han sido la protriptilina y la medroxiprogesterona.
- Dispositivos intraorales. Estos sistemas producen un discreto desplazamiento de la mandíbula hacia adelante, con lo que aumenta el espacio retrofaríngeo y se evita la caída de la mandíbula y lengua hacia atrás durante el sueño. Sus resultados iniciales en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño leve/moderado parecen prometedores.

- Tratamientos quirúrgicos. Consisten en la cirugía de la vía aérea superior y la cirugía maxilofacial en presencia de alteraciones anatómicas. La traqueostomía es de utilización excepcional.
- Presión positiva continua de la vía aérea superior (nasal). Su empleo durante el sueño, constituye actualmente el tratamiento de elección. En la mayoría de los casos graves es prioritario iniciar este tratamiento que, al actuar a modo de válvula neumática, impide el colapso de la vía aérea superior. No es un tratamiento curativo, lo que implica que su aplicación debe ser continuada durante toda la noche. La mayoría de los pacientes la tolera perfectamente, con una gran mejoría de su sintomatología clínica.
- Otras estrategias terapéuticas. Consisten en la cirugía gástrica de reducción de peso y la estimulación eléctrica de los músculos de la vía aérea superior. El inicio del tratamiento con cualquiera de las opciones terapéuticas mencionadas debe ir siempre precedido de la aplicación de medidas higiénicas del sueño y pérdida de peso, si procede.[10]

Tiempo de recuperación y seguimiento. La recuperación de los síntomas y la función pulmonar después de una EPOC es lenta y puede ser superior a un mes en algunos pacientes. Durante la EPOC es importante instruir al paciente para que consulte nuevamente si no presenta mejoría en las primeras 72 h. Se recomienda una consulta control dentro de los siguientes 15 días.

Información a pacientes y familiares. Los pacientes y familiares serán informados acerca de la severidad de la enfermedad, el pronóstico, los riesgos, la importancia de la disciplina en el régimen terapéutico con el apoyo necesario de la familia, fundamentalmente la fisioterapia y el abandono del tabaco. Serán instruidos en cómo detectar precozmente las exacerbaciones y sobre el automanejo de los recursos terapéuticos, así como el apoyo de las diferentes especialidades vinculadas: Psicología, Grupo de atención nutricional, Cardiología, entre otras; así como las posibilidades de ser candidato al tratamiento quirúrgico de la enfermedad.[9]

Referencias bibliográficas

1. García E, Vargas G, García J, López A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Open Respir Arch. 2022;4(2):1-50. DOI: https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100171
2. Cushen B, Sulaiman I, Greene G, MacHale E, Mokoka M, et al. The Clinical Impact of different adherence behaviors in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(12):1630-1633. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2469LE
3. Gea J. La terapia de la EPOC, más allá de la farmacología clásica. Arch Broconeumol. 2020;56(6):343-344. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.06.023
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Strategy for

the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557-582. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP

5. Izquierdo Jl, Morena D, González Y, Paradero JM, Pérez F, Graziani D, et al. Manejo clínico de la EPOC en situación de vida real. Análisis a partir de big data. Arch Bronconeumol. 2021;57(2):94-100. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.12.025
6. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378(18):1671–1680. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901
7. López JL, Fernández A, Calero C, López C, Represas C, et al. Exposición laboral y a biomasa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: resultados de un análisis transversal del estudio On-Sint. Arch Bronconeumol. 2017;53(1):7-12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.04.013
8. Miravitlles M, Soler JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC). Arch Bronconeumol. 2017;53(6):324-35. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018
9. Rodríguez C, Solier A, Marín M, Tenes A, Durán D, Retegui A, et al. Significado pronóstico de los diagnósticos alternativos a la TEP hallados en la tomografía computarizada de tórax de pacientes ingresados por agudización de la EPOC: Subanálisis predefinido del ensayo SLICE. Arch Bronconeumol. 2022;58(5):412-414. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.02.007
10. Sahin H, Varol Y, Naz I, Tuksavul F. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Clin Respir J. 2018;12(4):1439-1446. DOI: https://doi.org/10.1111/crj.12680



Enfermedades intersticiales del pulmón

Ileidy Vega Rodríguez, Pedro Pablo Pino, Eugenio Sollet Soto

Las enfermedades intersticiales pulmonares constituyen un grupo heterogéneo de desórdenes, localizados en la porción inferior del aparato respiratorio. Se consideran como un solo grupo ya que tienen en común diversas características clínicas, radiológicas y fisiológicas; además de compartir algunos mecanismos patogénicos y rasgos histopatológicos.

Con la utilización de la biopsia de pulmón se evidenció que son procesos inflamatorios crónicos caracterizados por una acumulación crónica y en gran número de células inflamatorias y efectoras inmunes dentro de las estructuras alveolares (alveolitis), así como una alteración del colágeno intersticial (fibrosis) y de las células del parénquima pulmonar, con una desorganización progresiva de las unidades alveolocapilares. Independientemente de la causa, todas estas enfermedades siguen un mismo esquema general de patogénesis, pasando por los estadios de alveolitis, alteración de las unidades alveolocapilares y fibrosis pulmonar.[1]

En la actualidad se admite que la alveolitis es la alteración inicial y mediadora de los otros estadios, considerándose como lesión reversible, y la fibrosis como un cambio permanente. Se pueden agrupar en tres grandes grupos: neumonía intersticial idiopática, de causa conocida o asociada, y primarias o asociadas a otras enfermedades no bien definidas.[1] Las más comunes son la sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, las asociadas a enfermedades del colágeno, las neumoconiosis y las secundarias a fármacos.

Estas entidades son un problema en la práctica clínica, ya que su diagnóstico sigue siendo difícil porque se precisa obtener una muestra de parénquima pulmonar. Sus curso y tratamiento también son problemáticos debido a que, por lo general, son enfermedades progresivas que evolucionan

en brotes y al ignorarse en ocasiones la etiología no es posible aplicar un tratamiento específico.[2]

Teniendo en cuenta que la fibrosis pulmonar idiopática y la sarcoidosis son las dos entidades más frecuentes en este medio hospitalario, este protocolo de actuación tiene como objetivo unificar criterios diagnósticos y terapéuticos en pacientes con alta sospecha de enfermedades pulmonares intersticiales difusas.

Criterios de admisibilidad

Paciente adulto con síntomas respiratorios, fundamentalmente disnea y uno de los siguientes patrones radiológicos:

- Patrón radiológico nodular.
- Patrón radiológico reticular.
- Patrón radiológico retículo-nodular.
- Patrón radiológico alveolar.

Se han empleado numerosos términos para describir a las enfermedades intersticiales. Uno de los más utilizados es el de enfermedades intersticiales difusas del pulmón, debido a que la mayoría tiene una evolución lenta (meses o años). Un término empleado erróneamente es el de fibrosis pulmonar para reflejar el hecho de que las enfermedades intersticiales difusas del pulmón pueden conducir en algunos casos a la formación de esta fibrosis.[1,2]

Scadding propuso denominarlas alveolitis fibrosante, con el fin de destacar la presencia de inflamación (alveolitis) que determina la aparición de fibrosis pulmonar.[2] Liebow sugirió el término neumonías intersticiales y, basándose en criterios anatomopatológicos, las que clasificó en cinco tipos:[1,2]

- Neumonía intersticial descamativa.
- Neumonía intersticial clásica o usual.
- Neumonía intersticial con bronquiolitis obliterante.
- Neumonía intersticial linfoide.
- Neumonía intersticial con células gigantes.

Actualmente, la terminología más aceptada es la de enfermedades intersticiales difusas del pulmón, considerándose la clasificación de Liebow como descripción anatomopatológica. Estas no guardan relación alguna con la fibrosis peribroncovascular, que consiste en fibrosis localizada, consecutiva a la organización de exudados fibrinosos (fibrosis cicatrizales postuberculosas, posabceso pulmonar).[2]

Las enfermedades pulmonares intersticiales se descubren tras analizar una radiografía de tórax realizada como consecuencia de síntomas respiratorios, (especialmente disnea) o como examen de rutina ante la sospecha de un desorden sistémico.

Diagnóstico

La evaluación inicial de los pacientes debe incluir los siguientes apartados:

- Historia clínica: fundamental, puede llevar al diagnóstico en un número estimable de casos.[3]
  - Historia ocupacional, hábitos y entretenimientos personales (asbestosis, silicosis, alveolitis alérgica extrínseca).
  - Uso de medicamentos (amiodarona, bleomicina, ácido acetilsalicílico, nitrofurantoína, ciclofosfamida).
  - Padecimientos de enfermedades con capacidad de afectar el parénquima pulmonar (colagenosis).
  - Antecedentes familiares de enfermedades que pueden manifestarse con modelos intersticiales (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, Niemann-Pick, Gaucher).
- Examen físico: tiene interés porque en ocasiones permite evidenciar discrepancias entre la sintomatología y la extensión de las hallazgos radiológicos.[1]
  - Pobreza de síntomas en comparación con la extensión de las imágenes radiológicas (silicosis, sarcoidosis, histiocitosis x).
  - Existencia de acropaquías (indica fibrosis avanzada), no se acompaña de osteoartropatía hipertrófica (asbestosis, fibrosis pulmonar idiopática).
  - Lesiones cutáneas (sarcoidosis, histiocitosis x, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, colagenosis).
  - Crepitantes en la auscultación del tórax, con la característica de aparecer al final de la inspiración y no modificarse con la tos (fibrosis pulmonar idiomática, asbestosis).
  - Hepatoesplenomegalia y adenopatías (sarcoidosis).

Afectación sistémica en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas:

- Afectación dermatológica:
  - Eritema nudoso: sarcoidosis, enfermedades del colágeno.
  - Neurofibromas y manchas “café con leche”: neurofibromatosis.
  - Nódulos subcutáneos: artritis reumatoide, neurofibromatosis, sarcoidosis.
  - Exantema heliotropo: dermatomiositis.
  - Albinismo: síndrome de Hermansky-Pudlak.
- Afectación ocular
  - Escleritis: lupus, esclerodermia, sarcoidosis.
  - Queratoconjuntivitis seca: síndrome de Sjögren.
  - Uveítis: sarcoidosis.
  - Aumento de la glándula lacrimal: sarcoidosis.
- Afectación musculoesquelética:
  - Miositis: enfermedades del colágeno.
  - Artritis: sarcoidosis, enfermedades del colágeno.
  - Afectación ósea: histiocitosis X, sarcoidosis.

- Afectación neurológica:
  - Sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, enfermedades del colágeno.
- Afectación renal:
  - Angiolipomas: linfangioleiomiomatosis.
  - Síndrome nefrótico: amiloidosis, lupus.
  - Glomerulonefritis: enfermedades del colágeno.
- Afectación digestiva:
  - Hepatoesplenomegalia: sarcoidosis, histiocitosis X, enfermedades del colágeno, amiloidosis.
  - Diarrea crónica: enfermedad inflamatoria intestinal.
  - Disfagia: esclerosis sistémica, dermatomiositis/polimiositis.
- Afectación cardíaca:
  - Miocardio: sarcoidosis.
  - Pericardio: enfermedades del colágeno.
- Afectación endocrina:
  - Diabetes insípida: sarcoidosis, histiocitosis X.

Exámenes de laboratorio: las determinaciones hematológicas y bioquímicas no ofrecen peculiaridades diagnósticas específicas a nivel individual.[1,3,4] Se puede encontrar:

- Policitemia en pacientes con cianosis e instauración de oxígeno.
- Factor reumatoide y factor antinuclear: mayor del 50 % de los casos.
- Precipitinas: positivas en neumonitis por hipersensibilidad.
- Eosinofilia: presente en las eosinofilias pulmonares.
- Aumento de lactato deshidrogenasa: proteinosis alveolar y otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas.
- Enzimas musculares (creatinfosfocinasa, aldolasa): dermatomiositis y polimiositis.
- Anticuerpo anti-Jo-1: dermatomiositis y polimiositis.
- Factor reumatoide: artritis reumatoide.
- Anticuerpos antitisulares: lupus eritematoso sistémico.
- Anticuerpo anti antígeno extraíble del núcleo, anticentrómero: esclerosis sistémica.
- Precipitinas séricas: alveolitis alérgica extrínseca.
- Esputos: citológico, bacteriológico y BAAR (bacilo ácido alcohol resistente), para descartar otras entidades.

Pruebas de función respiratoria: el perfil funcional de la enfermedad pulmonar intersticial viene dado por volúmenes pulmonares reducidos, falta de obstrucción de la gran vía aérea y deterioro de los intercambios gaseosos.[5]

- Alteración ventilatoria restrictiva: descenso de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total.
- Ausencia de obstrucción de la vía aérea: normal volumen espiratorio máximo en un segundo/capacidad vital.

- Alteración del intercambio gaseoso: descenso de la difusión del monóxido de carbono y aumento del gradiente alveolo arterial de oxígeno con el ejercicio.
- El empeoramiento de la función pulmonar supone empeoramiento de la enfermedad; pero la normalidad de las pruebas funcionales pulmonares no supone que la enfermedad pulmonar intersticial esté inactiva, ya que puede existir una alveolitis importante.[5]

Estudio radiológico del tórax: permite detectar la existencia de enfermedad pulmonar intersticial al observar los infiltrados distribuidos difusamente por ambos pulmones.[6] No obstante, es necesario señalar que:

- Radiografías previas pueden estimar la cronicidad y velocidad de progresión de los hallazgos radiológicos.
- En el 10 % de los casos puede existir una radiografía de tórax normal con una evidencia patológica de severa enfermedad intersticial (sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca).
- Puede realizarse una aproximación diagnóstica en base a la consideración de los modelos radiológicos, la distribución de las lesiones en los pulmones y la existencia de anomalías adicionales:
  - Patrón radiológico nodular (silicosis).
  - Patrón radiológico reticular (asbestosis y fibrosis pulmonar idiopática).
  - Patrón radiológico reticulonodular (sarcoidosis y procesos granulomatosos).
  - Patrón radiológico alveolar (síndrome hemorragia pulmonar, neumonía eosinófila y proteinosis alveolar).

No obstante, estos modelos radiológicos no tienen especificidad diagnóstica ya que algunas enfermedades pueden manifestarse a través de todas las categorías.[5,6] Una mejor aproximación diagnóstica se puede lograr al considerar junto con el modelo radiológico, la distribución de las lesiones en los pulmones y la existencia de alteraciones adicionales.

Afectación radiológica según enfermedad intersticial:

- Afectación predominante de los campos pulmonares inferiores:
  - Fibrosis pulmonar idiopática.
  - Enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a enfermedades del colágeno.
  - Neumonía intersticial no específica.
  - Asbestosis.
- Afectación predominante de los campos pulmonares superiores:
  - Silicosis.
  - Alveolitis alérgicas extrínsecas.
  - Sarcoidosis.
  - Histiocitosis X.
  - Neumonía eosinófila.

- Adenopatías hiliares o mediastínicas:
  - Frecuentes: sarcoidosis.
  - Infrecuentes: neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis.
  - Calcificadas en cáscara de huevo: silicosis, sarcoidosis.
- Derrame y/o engrosamiento pleural:
  - Linfangioleiomiomatosis.
  - Neumonitis por fármacos (nitrofurantoína).
  - Sarcoidosis.
  - Neumonitis por radioterapia.
  - Enfermedades del colágeno (excluyendo la dermatomiositis).
  - Asbestosis (engrosamientos y placas pleurales, derrame pleural).
- Tamaño de los campos pulmonares normal o aumentado:
  - Histiocitosis X.
  - Linfangioleiomiomatosis.
  - Enfisema pulmonar asociado.
  - Sarcoidosis.
  - Alveolitis alérgicas extrínsecas.
  - Neurofibromatosis.
- Líneas B de Kerley:
  - Linfangioleiomiomatosis.
- Neumotórax:
  - Histiocitosis X.
  - Linfangioleiomiomatosis
- Calcinosis subcutánea:
  - Esclerosis sistémica.
  - Dermatomiositis.

Tomografía axial computarizada: muestra en mayor detalle el parénquima pulmonar que la radiografía de tórax, ofrece las siguientes ventajas:[6]

- Detecta la enfermedad intersticial en etapas más tempranas.
- Ayuda a detectar enfermedad intersticial en pacientes con radiografía de tórax normal en casos de asbestosis, silicosis, esclerodermia y sarcoidosis.
- Ayuda a diagnosticar la enfermedad intersticial específica y permite precisar el grado.
- Más recientemente, permite el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática según hallazgos en la misma, sin necesidad de realizar biopsia de pulmón.
- Permite identificar el sitio más conveniente para realizar la biopsia transbronquial o a pulmón abierto.

Ecocardiograma: el estudio de la función cardiovascular es muy importante en la evaluación inicial de los pacientes y en la evaluación periódica, pues se debe conocer las dimensiones, morfología y estado funcional del hemicardio derecho y el tronco de la arteria pulmonar. Medir la presión media en el TAP es relevante, pues la aparición de hipertensión pulmonar ha demostrado ser un factor de mal pronóstico. En estos pacientes son frecuentes complicaciones cardiovasculares como la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale*.[7]

Procedimientos diagnósticos: ocasionalmente la causa de la enfermedad intersticial resulta evidente de la historia clínica o forma parte de un proceso sistémico que puede afectar al tracto respiratorio (colagenosis) que hace innecesaria la puesta en práctica de procedimientos diagnósticos invasivos.[7] Sin embargo, por lo general, resulta necesario obtener tejido pulmonar para estudio.

Los procedimientos diagnósticos más habituales son:

- Lavado broncoalveolar.
- Biopsia pulmonar: transbronquial o biopsia abierta de pulmón.

En la actualidad, el lavado broncoalveolar constituye una extensión de la técnica endoscópica, no añadiendo riesgos a la misma. Consiste en el lavado del tracto respiratorio inferior mediante el broncofibroscopio y solución salina estéril, con la finalidad de obtener células inflamatorias e inmunes, así como componentes solubles que cubren la superficie epitelial del parénquima pulmonar. Su validez se basa en el concepto de que las células y proteínas derivadas de la superficie epitelial alveolar son similares en tipo, proporción y función a los componentes efectores dentro del intersticio alveolar. El recuento diferencial de células en el lavado broncoalveolar resulta útil en el diagnóstico de las enfermedades intersticiales, pero no patognomónico.[7]

Enfermedades en las que posee un valor diagnóstico:

- Proteinosis alveolar: material proteináceo PAS positivo y azul alcián negativo; cuerpos lamelares en microscopia electrónica.
- Histiocitosis X: células CD1+ mayor del 5 %, gránulos de Birbeck en microscopia electrónica.
- Eosinofilias pulmonares: eosinofilia.
- Enfermedades en las que posee un valor orientativo.
- Sarcoidosis: linfocitosis, cociente linfocitos T CD4+/CD8+ mayor de 3,5.
- Alveolitis alérgicas extrínsecas: linfocitosis, mastocitos, inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+, linfocitos con fenotipo CD3+, CD8+, CD56+, CD57+, CD16–.
- Fibrosis pulmonar idiopática: neutrofilia con o sin eosinofilia.

- Asbestosis: neutrofilia con o sin eosinofilia, cuerpos de asbesto.
- Neumonitis inducida por fármacos: fórmula variable, inversión del cociente linfocitos T CD4+, CD8+.
- Neumonía organizada criptogenética: linfocitosis con moderada neutrofilia/eosinofilia, inversión del cociente linfocitos T CD4+/CD8+.
- Neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria/fibrosis pulmonar idiopática, macrófagos pigmentados.

Biopsia pulmonar. La biopsia transbronquial es el método usado más habitualmente para obtener tejido pulmonar con finalidad diagnóstica en la enfermedad pulmonar intersticial.[6,7] La mayor limitación que posee es el pequeño tamaño del tejido removido, que la muestra proviene de áreas periféricas del pulmón y evita las zonas centrales; además de diversas estructuras importantes como arterias, venas y pequeñas vías aéreas no están incluidas habitualmente en el espécimen.[8]

Por otro lado, esta técnica tiene una bajísima morbilidad y un alto rendimiento diagnóstico en determinadas enfermedades pulmonares intersticiales como sarcoidosis, histiocitosis x, neumonía eosinófila, linfangioleiomiomatosis, síndrome de hemorragia pulmonar, proteinosis alveolar, silicosis y alveolitis alérgica extrínseca.[8]

Biopsia abierta de pulmón. Permite un diagnóstico en el 92 % de los casos. Es el mejor medio para estimar el grado de alveolitis y la severidad de la fibrosis, pero conlleva molestias y riesgos. Por ello se utiliza una sola ocasión en el curso de la enfermedad.

Fibrosis pulmonar idiopática

Se define como una forma específica de neumonía intersticial fibrosante crónica limitada al pulmón y asociada a la apariencia histológica de neumonía intersticial usual (NIU) en la biopsia quirúrgica pulmonar abierta. Por tanto, se puede asumir un diagnóstico final en presencia de un patrón de neumonía intersticial usual, siempre y cuando se hayan excluido otras causas de enfermedad pulmonar intersticial, las pruebas de función respiratoria demuestren restricción y/o alteración del intercambio gaseoso y se puedan observar anormalidades compatibles en la radiografía simple o en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR).[5,6,7]

Sin embargo, la biopsia pulmonar abierta es una técnica invasiva, no exenta de complicaciones, que no siempre es fácil de realizar. En esos casos, el diagnóstico resulta difícil de confirmar. Se han propuesto algunos criterios diagnósticos clínicos, para alcanzar un diagnóstico correcto de fibrosis pulmonar idiopática y distinguirla de otras enfermedades intersticiales en ausencia de biopsia pulmonar abierta (fig. 3.6).[7]

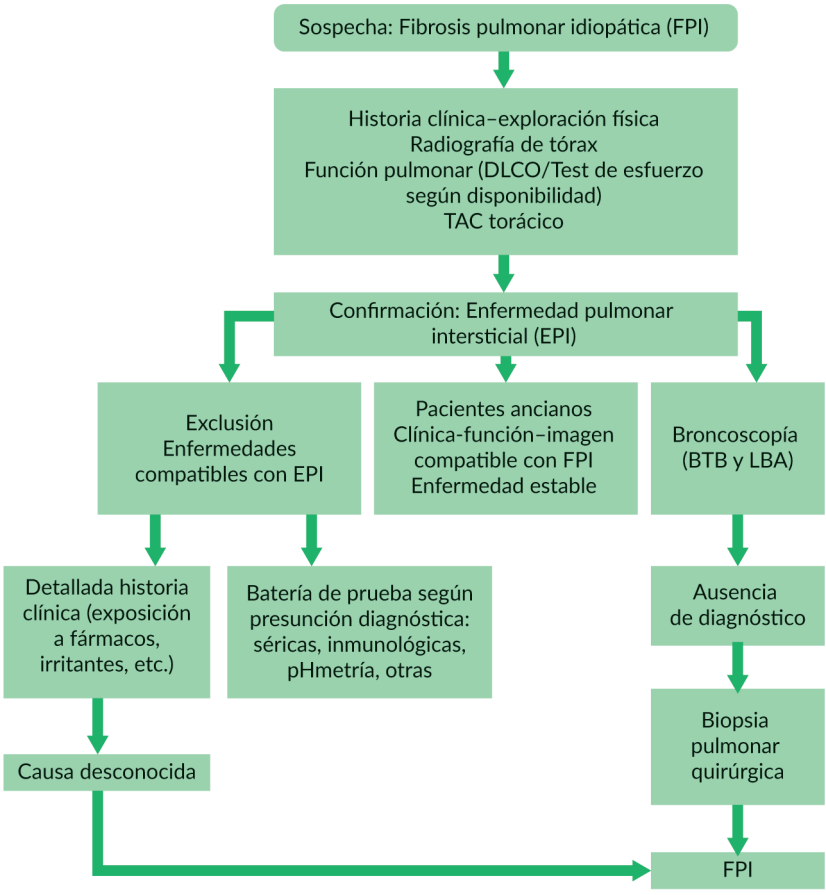


Fig. 3.6. Algoritmo diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática.

Leyenda: BTB, biopsia transbronquial. LBA, lavado broncoalveolar. DLCO, difusión de carbónico. TAC, tomografía axial computarizada.

Diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática en adultos inmunocompetentes:

- Criterios diagnósticos:
  - Exclusión de otras causas conocidas de enfermedad intersticial difusa (por ejemplo, exposiciones ambientales domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conjuntivo y toxicidad a fármacos)
  - Patrón de neumonía intersticial usual en la tomografía computarizada de alta resolución, en pacientes a quienes no se haya realizado biopsia pulmonar
  - Combinación de características específicas de neumonía intersticial usual en tomografía computarizada de alta resolución y biopsia pulmón.
- Sospecha clínica:
  - Esta enfermedad suele diagnosticarse entre 40 y 60 años de edad.

- Más frecuente en hombres.
- Disnea insidiosa de esfuerzo y tos seca no productiva.
- Estertores finos al final de la inspiración en bases pulmonares.
- Acropaquias en el 50 al 60 % de los pacientes.
- En etapas avanzadas, cianosis y datos semiológicos de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* crónico.

– Conducta exploratoria:
  - Eritrosedimentación acelerada.
  - Gasometría arterial: normal o hipoxemia secundaria a una desigualdad entre la ventilación y la perfusión.
  - Factor reumatoide positivo.
  - Títulos de anticuerpos antinucleares aumentados con bajos niveles de complementos.
  - Crioglobulinas e inmunocomplejos positivo.
  - Exploración funcional pulmonar: la fibrosis pulmonar idiopática presenta las alteraciones propias de unos pulmones de consistencia aumentada, con escasa distensibilidad, que condiciona un patrón ventilatorio con la característica y clásica restricción: disminución de los volúmenes pulmonares, capacidad pulmonar total, capacidad vital y un índice de Tiffeneau conservado o elevado. Las alteraciones más sensibles del funcionalismo pulmonar y del intercambio gaseoso en la fibrosis pulmonar idiopática incluyen descenso de la PaO_2, aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno al esfuerzo y disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en respiración única (DLCO). Aunque la determinación de la DLCO no predice el grado de extensión de la enfermedad, ni tampoco con exactitud la evolución clínica o la respuesta al tratamiento, un descenso acusado (inferior al 50 % sobre el valor teórico) parece asociarse a hipertensión pulmonar y a un gradiente alveolo-arterial de oxígeno aumentado al esfuerzo.[8]

Por otra parte, se ha observado que, excepto en el estadio de enfermedad avanzada, existe una pobre correlación entre la afectación radiológica y los estudios de función pulmonar, incluyendo la espirometría y la capacidad de difusión de monóxido de carbono en respiración única. Se describen casos de pacientes con extensos infiltrados radiológicos y leves alteraciones en la función pulmonar.[8]

- Gammagrafía con galio 67: la captación se relaciona con indicadores de alveolitis, se debe a un receptor de transferrina presente únicamente en los macrófagos alveolares, no así en los linfocitos. El cuadro radiológico característico es un patrón reticular o retículo-nodular fino, a predominio basal bilateral. En fases avanzadas el patrón reticular se hace más grosero, circunscribiendo espacios hiperclaros de 0,5 a 1 cm de diámetro, conformando el denominado patrón en panal. La progresión radiológica de la enfermedad origina una pérdida progresiva de volúmenes. Del 7 al 10 % de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.[7]

- Tomografía axial computarizada: muestra la distribución parcheada de las opacidades reticulares de localización predominantemente periférica, con zonas próximas de parénquima pulmonar normal. Todo ello está en concordancia con la distribución histológica de las lesiones. También sirve al cirujano para evitar las zonas del pulmón en panal, donde se realizan biopsias con frecuencia por ser subpleurales y cuya discriminación mediante la radiología convencional no es precisa.[8,9]
- TACAR: muestra alteraciones características, que se consideran criterio diagnóstico. Su sensibilidad diagnóstica se ha estimado en el 90 %. Consisten en imágenes reticulares, engrosamientos septales irregulares, bronquiectasias de tracción e imágenes en panal de abeja, bibasales, subpleurales y simétricas. Para considerar la TACAR como criterio diagnóstico, las lesiones no deben predominar en los lóbulos superiores o medios, no deben observarse micronódulos parenquimatosos, nodulillos broncovasculares, quistes, consolidaciones parenquimatosas, ni áreas extensas en vidrio deslustrado. Las alteraciones de la TACAR se correlacionan con las alteraciones funcionales.[8,9]

Criterios por TACAR en fibrosis pulmonar idiopática:

- Patrón usual. Subpleural, predominio basal. Anormalidades reticulares panal de abeja, con o sin bronquiectasias de tracción. Ausencia de las características que figuran como incompatibles (ver adelante).
- Posible patrón neumonía intersticial usual. Subpleural, predominio basal, anormalidades reticulares, ausencia de las características que figuran como incompatibles (ver adelante).
- Incompatible (cualquiera de las siete características). Predominio de lóbulos altos o medios. Predominio peribroncovascular. Extensivo vidrio despulido (extensión mayor a las anormalidades reticulares). Micronódulos (bilateral en lóbulos superiores). Discretos quistes (múltiple bilateral lejanas del panal de abeja). Atenuación en mosaico (bilateral, en tres o más lóbulos). Consolidación de segmentos/lóbulos broncopulmonares.
  - Lavado broncoalveolar: el recuento celular demuestra un incremento de 2 a 5 veces en el número de células por mililitro, con predominio notable de neutrófilos y macrófagos, aumentos menores de linfocitos y eosinófilos. En raras ocasiones pueden predominar estas últimas estirpes celulares.[8]
  - Biopsia transbronquial: ofrece muestras muy pequeñas, que no resultan válidas para el diagnóstico. Sin embargo, es un paso previo necesario en el diagnóstico diferencial de un patrón intersticial, al ayudar a descartar otros procesos (infecciones, neoplasias, granulomatosis).[7]
  - Biopsia abierta de pulmón: proporciona diagnóstico de certeza. La biopsia pulmonar abierta por toracotomía o minitoracotomía es más confiable en la confirmación diagnóstica de la fibrosis pulmonar idiopática. Es relativamente segura, con poca morbilidad y menos del 1 % de mortalidad. Habitualmente se contraindica en pacientes ancianos o que padecen una enfermedad cardiovascular severa. La biopsia a pulmón abierto es de elección a causa de la gran cantidad de tejido que permite obtener y a la

posibilidad de poder efectuarla en más de un lugar, discriminando áreas macroscópicamente patológicas, con otras de apariencia normal. La biopsia pulmonar por videotoracoscopia permite la obtención de biopsias pulmonares con buenos resultados y un mayor grado de comodidad para el paciente.[7]

En la práctica clínica diaria se puede aceptar el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática cuando coexista un cuadro clínico, radiológico, fisiopatológico, celular del lavado broncoalveolar y de imagen de tomografía compatibles en pacientes con potencial morbilidad para técnicas diagnósticas más cruentas.

Las características histológicas específicas del patrón neumonía intersticial usual, que establecen el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática en la biopsia son:

- Patrón neumonía intersticial usual (todos los criterios):
  - Evidencia de fibrosis marcada/distorsión de la arquitectura.
  - Panal de abeja de predominio.
  - Subpleural/distribución paraseptal.
  - Presencia de parches de pulmón y fibrosis.
  - Presencia de focos de fibroblastos.
  - Ausencia de características en contra del diagnóstico de neumonía intersticial usual.
- Probable neumonía intersticial usual:
  - Evidencia de fibrosis marcada, distorsión de la arquitectura o panal de abeja.
  - Ausencia de cualquier parche o focos de fibroblastos, pero no ambos.
  - Ausencia de características en contra de neumonía intersticial usual o sólo cambios de panal de abeja.
- Posible neumonía intersticial usual:
  - Parche o involucro difuso del parénquima pulmonar por fibrosis, con o sin inflamación intersticial.
  - Ausencia de otros criterios para neumonía intersticial usual.
  - Ausencia de características en contra de neumonía intersticial usual.
- No neumonía intersticial usual:
  - Membrana hialina.
  - Neumonía organizada.
  - Granulomas.
  - Marcada inflamación lejos de la panalización centrado a la vía aérea.
  - Otras características sugestivas de un diagnóstico alternativo.

Conducta terapéutica

Dada la notable variabilidad en la evolución de este proceso, no parece correcto establecer unas pautas terapéuticas uniformes en todos los pacientes. De hecho, existen casos de fibrosis pulmonar idiopática en los que, por ausencia de síntomas y por la mínima alteración de la función pulmonar, solo es aconsejable un control cada 3 o 6 meses, para vigilar la evolución y en caso de progresión iniciar la terapéutica (fig. 3.7).[9]

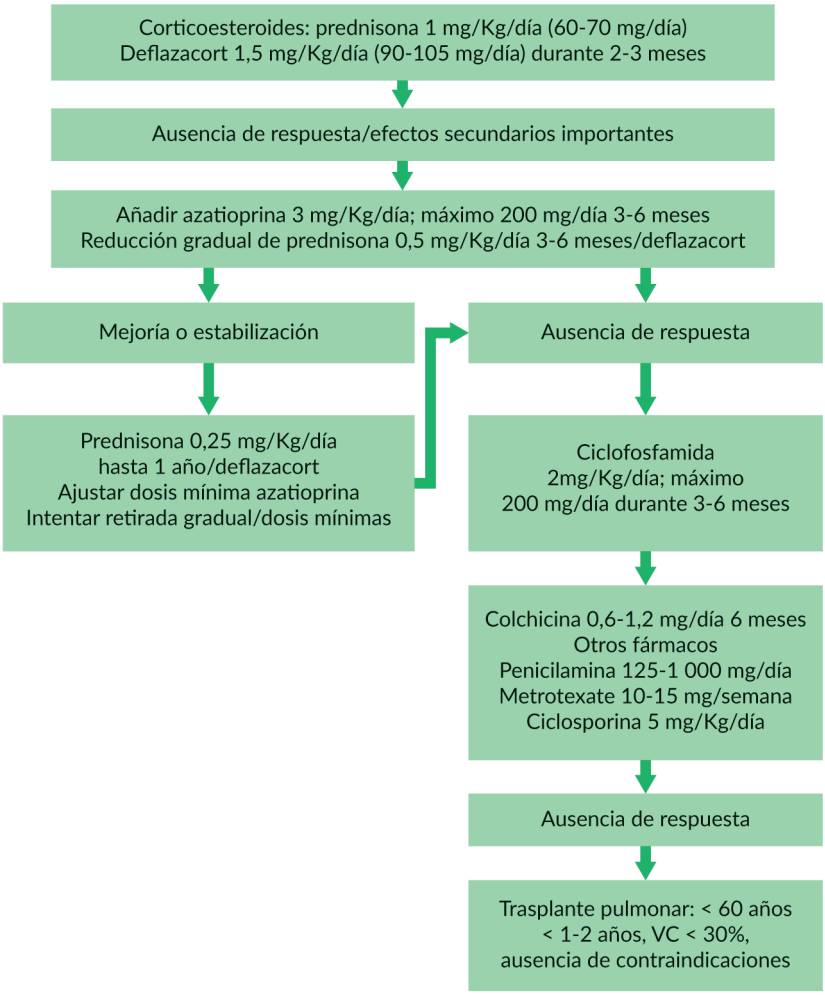


Fig. 3.7. Tratamiento farmacológico clásico en la fibrosis pulmonar idiopática.

Los pacientes ancianos con una fibrosis muy evolucionada y alteraciones notables de la función pulmonar deben tratarse con objeto de evaluar las posibilidades de reversibilidad. Si en 12 a 16 semanas no hay respuesta, el tratamiento debe ser suspendido.[9]

El tratamiento persigue disminuir la reacción inflamatoria y prevenir la instauración de la fibrosis. Se emplean tradicionalmente corticoesteroides y fármacos inmunosupresores, principalmente ciclofosfamida y azatioprina. Debe aplicarse tan pronto como sea posible, antes de que la inflamación inicial (alveolitis) deje paso a un depósito de la matriz, ya que actualmente se desconoce algún fármaco eficaz contra las lesiones histológicas de la fibrosis pulmonar. Se están realizando ensayos clínicos con diferentes interferones, con resultados satisfactorios.[9]

Antes de plantear un tratamiento farmacológico, es importante valorar los factores pronósticos y las comorbilidades. Actualmente existen varias opciones terapéuticas:

- Tratamiento antifibrótico.
- Evitar las causas agravantes de la enfermedad (reflujo gastroesofágico, infecciones respiratorias, abandono del tabaco).
- Tratar los síntomas, sobre todo la tos y la disnea.
- Tener siempre presente el trasplante pulmonar en aquellos casos en los que cumplan criterios.
- Tratamiento paliativo en la fase final de la enfermedad.

Antifibróticos. son los tratamientos recomendados en la actualidad. Los fármacos que han demostrado eficacia son pirfenidona y nintedanib. La N-acetilcisteína no ha demostrado eficacia frente a placebo en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.[9]

- Pirfenidona: su indicación se concreta en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática con deterioro funcional leve/moderado (FVC 50 al 90 % y DLCO ≥ 35 %).[9]
- Nintedanib: es un inhibidor de los receptores tirosinaquinasa que presenta actividad anti-factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), anti-factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y anti-factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). La dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día.[9]

El alto costo de esta terapéutica hace imposible implementarla como terapia en los pacientes de Latinoamérica, por lo que se hace necesario continuar con el esquema propuesto años atrás (tratamiento clásico) y modificarlo según la respuesta individual.

- Prednisona: 60 a 70 mg/día (1,5 a 2 mg/kg/día, no excediendo una dosis única total de 100 mg/día) durante un periodo de al menos 2 o 3 meses. Posteriormente, si el paciente presenta mejoría o estabilización, se reduce de 1 a 2 mg/semana hasta la dosis de mantenimiento de 0,5 mg/día, que se prolonga por un periodo de 3 a 6 meses. Se puede elevar la dosis hasta niveles previos si persiste el deterioro clínico-funcional. No existen pautas claras en cuanto a la duración del tratamiento, que suele ser de por vida, con la dosis de mantenimiento lo más baja posible (0,25 mg/kg/día) que evite los efectos secundarios.[9]

En pacientes con enfermedad severa progresiva puede emplearse corticoesteroides parenterales a dosis altas y de forma intermitente (con una dosis de 2 g/semana de metilprednisolona junto a 0,25 mg/kg/día) que presenta mayor efectividad, pero la posibilidad de más complicaciones (retención de líquidos, hiperglicemia, inmunosupresión, osteoporosis).[9] Los pacientes que no responden a los corticoesteroides, o desarrollan efectos secundarios severos, pueden ser tratados con otros fármacos inmunosupresores, como azatioprina, ciclofosfamida, penicilamina, ciclosporina, colchicina, entre otros.[10]

La ciclofosfamida es un fármaco alquilante de segunda línea, dosis de 2 mg/kg/día, máximo 200 mg/día, durante 3 a 6 meses. Puede mantenerse hasta 9 o 12 meses en aquellos pacientes responden al tratamiento. Entre sus efectos secundarios se incluyen cistitis hemorrágica, supresión de la médula ósea, azoospermia.[10]

La azatioprina puede ser útil en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática con menor efectividad que la ciclofosfamida, pero con unos efectos secundarios más controlables, dosis 3 mg/kg/día sin exceder de 200 mg/día. También se recomienda un ensayo de al menos 3 a 6meses de duración.[10]

Otras alternativas:

- Colchicina: 0,6 a 1,2 mg/día, al menos durante 6 meses.
- Penicilamina: 125 a 1000 mg/día.
- Metotrexate: 10 a 15 mg/semana.
- Ciclosporina A: 5 mg/kg/día.

La ciclofosfamida, el interferón-A-1b (IFN-A-1b) y la N-acetilcisteína son fármacos con propiedades antifibróticas que pueden representar una alternativa en los pacientes con mala tolerancia a glucocorticoides, aunque estos no han demostrado aportar beneficios significativos a la supervivencia de los enfermos.[10]

Se ensayan otros fármacos relativamente novedosos en el manejo de la enfermedad como son: mesilato de imatinib, antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (como el etanercept), antagonistas de la endotelina 1 (bosentán). Este último se utiliza actualmente para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y es bien tolerado por esta población de pacientes.[10]

El futuro de la fibrosis pulmonar idiopática involucrará el desarrollo de terapias multinivel y terapias personalizadas, acorde a los mecanismos fisiopatológicos desarrollados por cada individuo. No obstante, debe señalarse que su manejo va más allá del uso de terapias farmacológicas específicas. Es necesario garantizar un enfoque de atención integrado y multidisciplinario para los pacientes, por medio de la evaluación en clínicas especializadas, con el manejo de las comorbilidades y la rehabilitación pulmonar, intervenciones que pueden mejorar la calidad de vida y el cuidado paliativo de los síntomas.

Se debe tener en cuenta también el tratamiento no farmacológico en esta patología, que, si bien no influye directamente en el desarrollo de fibrosis, mejora la capacidad ventilatoria frente al ejercicio físico.[10] En este se incluyen la supresión del tabaco y el oxígeno suplementario.

Hay pocos datos en la literatura para avalar esta indicación y por lo menos un estudio retrospectivo no encuentra ventajas en la supervivencia. El consenso 2011 marca el uso de oxígeno como una recomendación fuerte, pero sin unanimidad. En algunos pacientes que presentan apnea durante el sueño, con bruscas caídas de la saturación de oxígeno, es conveniente usarlo al dormir.[10]

Rehabilitación pulmonar. Puede generar ganancia en el control de los síntomas, mejoría en el desempeño de actividades cotidianas, en el ejercicio, así como mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, a pesar de los cambios en la función pulmonar que presentan estos pacientes. Los programas de rehabilitación pulmonar incluyen ejercicio de acondicionamiento aeróbico, sesiones de educación, intervención nutricional y soporte psicosocial.[10]

Trasplante pulmonar. La experiencia mundial y de varios centros en Latinoamérica demuestran que la supervivencia del trasplante pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es del 50 al 60 % a los 5 años.[10] Estas cifras superan largamente las expectativas medias de supervivencia en los pacientes con fibrosis pulmonar que progresan y, por lo tanto, avalan el valor de esta indicación. El trasplante pulmonar, sin embargo, es una terapia cara, que se realiza en pocos centros y que requiere que el candidato permanezca cerca del lugar donde se realiza el procedimiento, antes y después del trasplante, por largos períodos.

Se valora la indicación de trasplante pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática en:

- Fibrosis pulmonar idiopática avanzada, con escasa expectativa de vida (menor de 2 años).
- Edad inferior a 65 años.
- Insuficiencia respiratoria con clase funcional III-IV.
- Actividad diaria muy limitada.
- Tratamiento médico ineficaz y sin alternativas.
- VC menor del 30 % del teórico; hipoxemia, hipertensión pulmonar secundaria.
- Función cardiaca aceptable (ausencia de cardiopatía isquémica).
- Adecuado estado nutricional.
- Estatus psicosocial adecuado.
- Ausencia de contraindicaciones (enfermedades malignas, tabaquismo activo, drogodependencia).

Criterios de respuesta al tratamiento:

- Reducción de síntomas.
- Mejoría radiológica.
- Incrementos del 25 % en capacidad pulmonar total/volumen corriente (TLC/VC) y difusión de carbónico del 40 %.
- Normalización de saturación de O_2 al ejercicio.
- Incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno mayor de 10 mm Hg.

Ausencia de respuesta:

- Persistencia y agravamiento de los síntomas.
- Disminución de la difusión de carbónico del 15 % y/o capacidad vital forzada del 10 %.

Tratamiento de complicaciones y enfermedades asociadas

Exacerbaciones agudas. Usualmente se recomiendan altas dosis de corticoides, específicamente 1 g/día de metilprednisolona por tres días consecutivos, para continuar con altas dosis de corticoides orales, pero con progresiva reducción de las dosis. La recomendación es débil, sin evidencias más que anecdóticas y justificada por la alta mortalidad del cuadro.[9]

Hipertensión pulmonar. Se ha utilizado el epoprostenol y bosentán en pequeñas series de pacientes y no se cuenta con suficiente experiencia. Por otra parte, el sildenafil en un grupo pequeño de pacientes ha mostrado mejorar la prueba de caminata y la hemodinamia pulmonar. El consenso de 2011 sugiere una prueba de terapia vasomoduladora en hipertensiones severas, pero como una débil recomendación, por la pobre calidad de la evidencia disponible.[9]

Enfermedad por reflujo gastroesofágico. La recomendación del consenso internacional no es concluyente al respecto, pero con una débil indicación sugiere tratar a la mayoría de los pacientes, aun a los asintomáticos. Hay fundamentos muy pobres en la literatura y riesgo potencial de neumonías y osteoporosis con el tratamiento crónico con inhibidores de la bomba de protones. Es un terreno con mucha discusión, aunque recientemente se publicó un trabajo polémico retrospectivo sobre pacientes con terapia anti-reflujo, que mostró una asociación con mejor sobrevida en fibrosis pulmonar idiopática.[9]

Evaluación y control

Lavado broncoalveolar: aumento de linfocitos que se asocia a una buena respuesta al tratamiento con esteroides, mientras que si la elevación es de neutrófilos y eosinófilos hay una tendencia al fracaso. La eosinofilia del lavado broncoalveolar se asocia frecuentemente con una etapa más avanzada clínicamente, pero no siempre implica ausencia de respuesta terapéutica, especialmente si se asocia a la linfocitosis.

Exploración funcional respiratoria: las pruebas de esfuerzo son más sensibles para la evaluación del curso clínico que las alteraciones funcionales demostradas en reposo. Durante el ejercicio, el gradiente alveolo-arterial de O_2 se hace patológico y desciende la presión arterial O_2. La presión arterial pulmonar en reposo es normal hasta fases avanzadas, puede elevarse durante el esfuerzo en fases iniciales.

Tomografía axial computarizada: puede resultar útil en el control evolutivo, ya que la existencia de fibrosis subpleural importante haría imposible para la radiología simple detectar posibles focos inflamatorios centrales.

Tratamiento: existen diversos factores que se asocian a una buena respuesta al tratamiento y ausencia de esta (mencionados anteriormente).

Sarcoidosis pulmonar

La conducta a seguir en los casos con sarcoidosis se esquematiza en la figura 3.8.

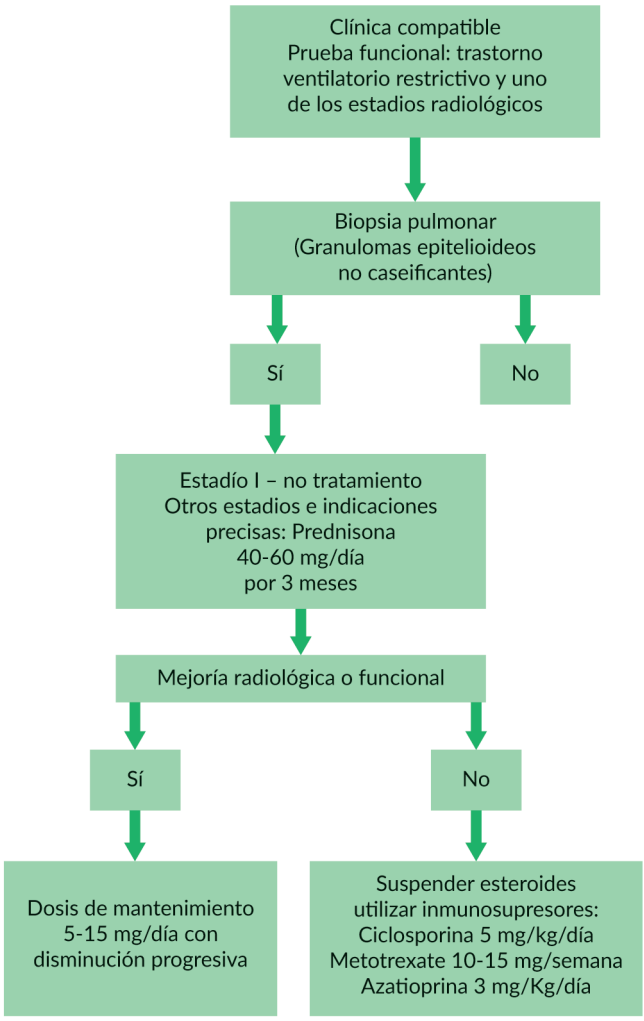


Fig. 3.8. Algoritmo diagnóstico y tratamiento de la Sarcoidosis.

Estadios radiológicos de la sarcoidosis:

- Estadio 0: en un 10 % de los pacientes se diagnostica sarcoidosis extrapulmonar con radiología de tórax normal, en algunos de ellos existe afección ganglionar mediastínica o parenquimatosa pulmonar demostrable por biopsia.
- Estadio I: presentan linfadenopatía hiliar simétrica. En algunos hay además adenopatías paratraqueales, pero se respeta el espacio de hiperclaridad pulmonar que existe entre el hilio y la silueta cardiaca. Este estadio no siempre indica fase precoz. El 10 % de los enfermos tienen lesiones extratorácicas que indican cronicidad. En el 75 % de los pacientes se encuentran granulomas en el hígado o en los ganglios escalénicos, sin que haya indicios clínicos de afecciones, aunque aparece afección parenquimatosa

pulmonar demostrable por biopsia. Las adenopatías hiliares unilaterales o solitarias paratraqueales son infrecuentes. Los pacientes en este estadio presentan una resolución espontánea, especialmente los que presentan eritema nudoso.

- Estadio II: se caracteriza por la existencia de patología pulmonar radiológica (intersticial y/o alveolar) asociada a linfadenopatía hiliar. El patrón radiológico puede ser retículo-nodular, de nódulos grandes e incluso acinar. El 40 % de estos pacientes evolucionan a la resolución radiológica, calcificándose un pequeño porcentaje de las adenopatías y prácticamente nunca las lesiones parenquimatosas.
- Estadio III: presencia de infiltrados pulmonares sin ganglios intratorácicos visibles. Como forma de presentación inicial de la enfermedad, este estadio se observa entre el 5 y el 15 % de los casos. Es importante diferenciar los patrones aún evolutivos potencialmente tratables de las lesiones residuales, fibróticas, indiferenciables de los estadios finales de otras enfermedades y que algunos llaman estadio III o IV. La sarcoidosis extratorácica acompaña más veces a este estadio que a los anteriores, en forma de quistes óseos, lesiones cutáneas y oculares crónicas. Solo el 15 % muestra tendencia a la remisión en esta fase.

Diagnóstico. El diagnóstico de la sarcoidosis no es clínico, radiológico o histológico únicamente, sino que debe estar basado en un conjunto de criterios:

- Cuadro clínico-radiológico compatible.
- Histología con granulomas epitelioideos no caseificantes.
- Descartar otras enfermedades granulomatosas.

Evolución y pronóstico. Establecido el diagnóstico, la máxima importancia radica en determinar el grado de actividad de la enfermedad y prever cuál será su evolución.

- Enzima conversora de la angiotensina sérica (ECA): se eleva en el 83 % de los pacientes con sarcoidosis.
- Galio 67: se utiliza como índice de la intensidad de la alveolitis.
- Lavado broncoalveolar: intensa linfocitosis (T4), aunque cuando la enfermedad evoluciona al estado de fibrosis puede aparecer neutrofilia.

Las distintas pruebas exploran áreas diferentes. El galio señala la presencia de inflamación (macrófagos activados); el ECA refleja el número de células epitelioides y el lavado broncoalveolar orienta sobre el grado de alveolitis y directamente puede dar cifras del número de linfocitos T presentes en ella. La forma más difundida de valorar la celularidad es usando lavado broncoalveolar y una determinación semicuantitativa de galio. Se establece, por tanto, dos grupos diferentes:

- Alveolitis de alta intensidad (linfocitos T en el lavado broncoalveolar mayor que el 28 % y galio positivo).
- Alveolitis de baja intensidad (linfocitos T menor que el 28 % y galio negativo).

Si uno de los parámetros fuera negativo, ya no sería necesario utilizar el otro, teniendo únicamente que seguir control evolutivo cada 6 meses.

Pronóstico. La sarcoidosis tiene un buen pronóstico. De los casos clínicamente evidentes, el 60 % presenta una resolución completa o con mínimas secuelas, y del 25 al 30 % sigue un curso progresivo o recurrente, en general de lenta evolución a lo largo de una o varias décadas. Del 5 al 10 % mueren por insuficiencia respiratoria progresiva y *cor pulmonale*.[10]

La aparición aguda con síntomas constitucionales, fiebre o eritema nudoso tiene un buen pronóstico. Por el contrario, el desarrollo insidioso de la enfermedad, la edad avanzada, la raza negra, la presencia de lesiones extratorácicas (óseas o cutáneas), la disnea o la tos persistente sugieren evolución crónica con posible desarrollo de fibrosis pulmonar. El 65 % de los casos en estadio I radiológico presenta una resolución completa de la enfermedad. El 50 % en estadio II y el 20 % en estadio III resolverán completamente.[10]

Conducta terapéutica

La sarcoidosis es una enfermedad potencialmente autolimitada, que no requiere tratamiento si no hay afectación orgánica que pueda ocasionar disfunción. El tratamiento de elección son los corticoesteroides, con indicaciones absolutas para estos:[10]

- Afectación ocular (vía tópica en la uveítis anterior y sistémica en la uveítis posterior y neuropatía óptica).
- Afecciones cutáneas.
- Lupus pernio.
- Alteraciones endocrinas e hipotalámicas.
- Pancitopenias por hiperesplenismo.
- Sarcoidosis de las vías respiratorias altas graves que ocasionen obstrucción.
- Sarcoidosis endotorácica en estadios II, si los pacientes están sintomáticos y/o presentan alteración funcional y/o la radiología, empeora durante el seguimiento.
- Los pacientes en estadio III se tratan, aunque no presenten síntomas ni alteración funcional, y los casos que al diagnóstico presentan signos de fibrosis, estadio IV, si se demuestra actividad con alguno de los marcadores.

Se han propuesto varios regímenes terapéuticos en relación al tipo de corticoesteroide, duración y vías de administración. Las pautas más usadas son: prednisona 1 mg/kg/día durante 3 meses, con descenso hasta una dosis de mantenimiento mínima necesaria para lograr la mejoría o la remisión sin recurrencia, dicha dosis se debe administrar de 1 a 2 años.[10]

Otras alternativas son los inmunosupresores:

- Ciclosporina: 5 mg/kg/día.
- Metotrexate: 10 a 15 mg/semana.
- Azatioprina: 3 mg/kg/día.

Referencias bibliográficas

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2018;188(6):733-48. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST
2. Raghu G, Remy M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198 (5):44-68. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST
3. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Pérez ERF, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180077. DOI: https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2018
4. Lederer DJ, Martínez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2018;378(19):1811-1823. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751
5. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the usual interstitial pneumonia pattern: differentiating connective tissue disease-associated interstitial lung disease from idiopathic pulmonary fibrosis. AJR Am J Roentgenol. 2018;210(2):307-313. DOI: https://doi.org/10.2214/AJR.17.18384
6. Shioya M, Otsuka M, Yamada G, Umeda Y, Ikeda K, Nishikiori H, et al. Poorer prognosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis compared with idiopathic pulmonary fibrosis in advanced stage. Can Respir J. 2018:6043053. DOI: https://doi.org/10.1155/2018/6043053
7. Romagnoli M, Colby TV, Berthet J-P, Gamez AS, Mallet J-P, Serre I, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(10):1249-1256. DOI: https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1947OC
8. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-1727. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681
9. Ferrara G, Luppi F, Birring SS, Cerri S, Caminati A, Sköld M, et al. Best supportive care for idiopathic pulmonary fibrosis: current gaps and future directions. Eur Respir Rev. 2018;27(147):170076. DOI: https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2017
10. Spagnolo P, Rossi G, Trisolini R, Sverzellati N, Baughman RP, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis. Lancet Respir Med. 2018;6(5): 389-402. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30064-X



Complicaciones pulmonares por COVID-19

Denenke Basanta Bergolla, Pedro P Pino Alfonso, Ileidy Vega Rodríguez

La COVID-19 es una enfermedad sistémica causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2). La descripción de las primeras cepas de este virus en Wuhan, China, a fines de 2019, y su rápida transmisibilidad a nivel global condicionó que, en marzo de 2020, la OMS declarara la pandemia.[1]

El virus SARS-CoV-2 entra a la célula utilizando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), al igual que el virus coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Sin embargo, la afinidad del SARS-CoV-2 por la ACE-2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV.

La ACE-2, una exopeptidasa de membrana presente en mayores cantidades en el riñón, los pulmones y el corazón, participa en la trasformación de la angiotensina I en angiotensina[1-9], y de la angiotensina II en angiotensina[1-7]. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores que reducen la presión arterial, con efecto protector frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II altos y que sus niveles se correlacionan con la carga viral y el daño pulmonar.[2]

El curso de la enfermedad es variable, va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal. Las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular e hipertensión, entre otras.[1]

Después de un tiempo de incubación promedio de alrededor de 5 días (rango entre 2 y 14 días),[2] los autores plantean que el 97,5 % de los que desarrollan

síntomas lo harán dentro de los 11,5 días de la infección (rango entre 8,2 y 15,6 días). Menos del 2,5 % de las personas infectadas mostrarán síntomas dentro de 2,2 días.[3] Se han descrito una gran cantidad de síntomas, lo que indica que la COVID es una enfermedad compleja, que de ninguna manera consiste únicamente en una infección respiratoria. Muchos síntomas son inespecíficos, por lo que el diagnóstico diferencial abarca una amplia gama de infecciones, enfermedades respiratorias y otras patologías.[4]

La mayoría de los pacientes sobreviven con recuperación funcional y estructural completa. Un grupo menor de pacientes desarrolla complicaciones pulmonares por COVID-19, que pueden ser intersticiales, vasculares, pleurales, bronquiales o miopáticas Esto plantea un nuevo reto a los neumólogos, que deben identificar a tiempo este subgrupo de pacientes, enrolarlos en un seguimiento clínico, funcional e imagenológico individualizado, que permita ofrecerles las mejores opciones diagnósticas y terapéuticas, con el objetivo de minimizar el daño a corto, mediano y largo plazo. Las secuelas respiratorias tienen gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en algunos casos condicionan daño orgánico irreversible.[5]

Entre las complicaciones respiratorias se encuentran el tromboembolismo pulmonar, infiltrados pulmonares intersticiales, neumonía organizada, neumonía intersticial no específica y fibrosis *like*. En casos raros se puede encontrar panalización, engrosamientos pleurales, atelectasia, bronquiectasia, neumotórax, neumomediastino, apnea obstructiva del sueño, sobreinfecciones bacterianas, micóticas e hipertensión arterial pulmonar en caso de eventos trombóticos.[6]

La definición de pos-COVID son los síntomas y signos que se desarrollan durante y después de la infección por COVID-19, persisten por más de 12 semanas y no son explicables por un diagnóstico alternativo. Esta definición se basa en un criterio temporal, COVID persistente (*long COVID*): afectación leve/moderada en la fase aguda que, pasadas las 4 a 12 semanas, siguen con sintomatología variada, fluctuante, que puede ser incapacitante, sin diagnóstico alternativo que lo explique.[1]

Secuelas pos-COVID

En general con afectación severa en la fase aguda, hospitalización, especialmente en UCI, y que presentan síntomas derivados de secuelas por daño estructural.[1] Se ha propuesto como objetivo identificar a los pacientes que requieren seguimiento, para evitar las secuelas pulmonares a mediano y largo plazo de la neumonía por COVID-19. Individualizar la conducta diagnóstica y terapéutica para prevenir e identificar las complicaciones graves a largo plazo como: fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar tromboembólica, alteraciones funcionales permanentes. También iniciar un programa de rehabilitación respiratoria para optimizar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio de estos pacientes.

Se propone el seguimiento por el especialista en neumología de aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar afectación respiratoria persistente. Los pacientes que requerirán evaluación son aquellos que:

- Se encontraron en estado crítico y/o grave.
- Que hayan requerido hospitalización por COVID-19.
- Neumonía leve.
- Neumonía grave.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- Sepsis.
- Síndrome de choque séptico.
- Persistencia de síntomas respiratorios por más de 4 semanas del inicio del cuadro clínico.
- Aparición de síntomas respiratorios luego de 4 semanas posterior al alta.
- Agravamiento de enfermedades respiratorias de base.

Luego del alta, se debe valorar los pacientes antes mencionados a las 4 semanas y se les realizará:

- Consulta 1:
  - Radiografía de tórax para evaluar persistencia de lesiones; de existir, se procede a la indicación de TACAR pulmón.
  - Espirometría para evaluar la función pulmonar y prueba de difusión pulmonar con monóxido de carbono (DELCO) para evaluar integridad de la membrana alveolo capilar. Se indica también a los pacientes que mantengan síntomas de disnea y tos, sin alteraciones radiológicas, previo test de antígeno.
  - Oximetría de pulso para evaluar indicación de oxigeno domiciliario; si saturación menor a del 93 %, se indica gasometría arterial basal.
  - Si lesiones sugestivas de tromboembolismo pulmonar, considerar realizar Angio-TAC y ecocardiograma, para descartar hipertensión arterial pulmonar.
  - De ser negativo lo anterior, se da el alta.
- Consulta 2: se realizará al mes de la anterior para evaluar respuesta clínica y valorar los estudios complementarios indicados.
- Consulta 3: se realizará a los 3 meses y se indicarán:
  - Radiografía de tórax para evaluar persistencia de lesiones; de existir, se procede a la indicación de TACAR pulmonar a los 3 meses.
  - Espirometría para evaluar la función pulmonar y DELCO para evaluar integridad de la membrana alveolo capilar.
  - El estudio de fuerzas musculares (PIM y PEM). Se reserva en pacientes con estadía prolongada en UCI y/o persistencia de fatiga muscular importante.
  - Analítica completa (incluye marcadores de inflamación LDH, PCR, dímero D, ferritina, fibrinógeno).
  - Si persistencia de la disnea grado 3 o 4, se indicaran pruebas de esfuerzo, (test de la marcha 6 minutos o 1 min *sit-to-stand test*).
  - Si lesiones sugestivas de tromboembolismo pulmonar, considerar realizar Angio-TAC y ecocardiograma, para descartar hipertensión arterial pulmonar.

- Si persistencia de disnea, sin alteración en la TACAR ni en la espirometría, realizar ecocardiograma para descartar hipertensión arterial pulmonar.

La frecuencia de seguimiento en consulta dependerá de los hallazgos encontrados, que puede oscilar entre 3 y 6 meses. Una vez que se diagnostique la fibrosis pulmonar irreversible, se llevará a cabo el protocolo de enfermedad pulmonar intersticial difusa (fig. 3.9).

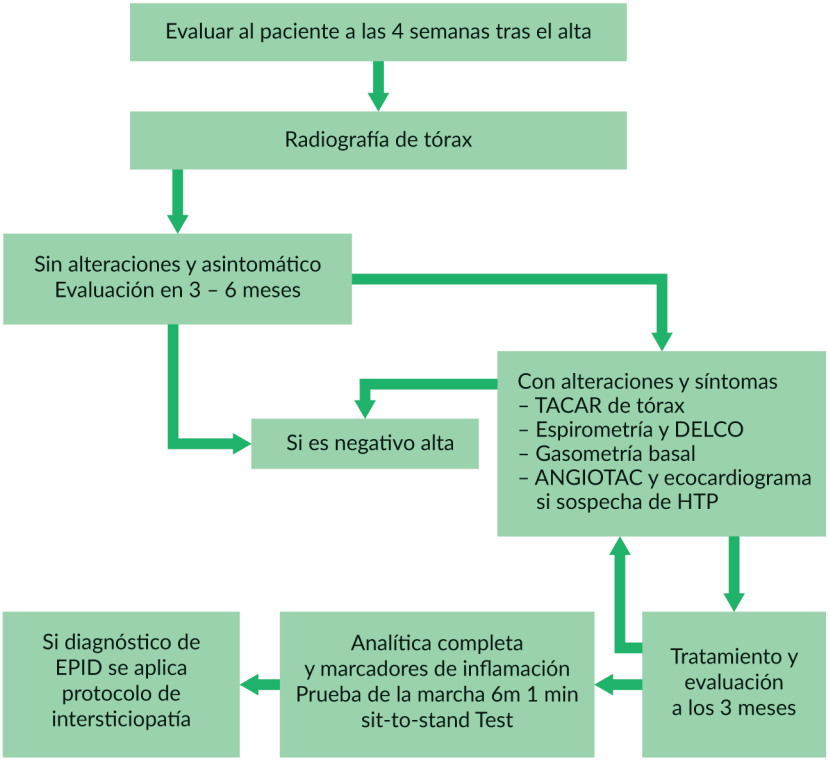


Fig. 3.9. Algoritmo de evaluación de paciente pos-COVID-19, 4 semanas posterior al alta. Fuente propia. *Leyenda:* TACAR, tomografía axial computarizada de alta resolución. HTP, hipertensión pulmonar. EPID, enfermedad pulmonar intersticial difusa.

Otra clasificación posible de las consecuencias de la COVID 19 es la basada en la severidad de estas.

- Leve: aquellos síntomas persistentes, pero reversibles sin necesidad de tratamiento específico, y que remiten en el plazo de 3 a 6 meses.
- Moderada: requieren una intervención activa, tanto de diagnóstico como de tratamiento, generalmente tratables y reversibles.
- Severa: no son reversibles y pueden ser progresivas, condicionando falla orgánica crónica tanto a nivel renal, cardiovascular o respiratorio.[7]

Los síntomas del síndrome pos-COVID tienen gran variedad entre las diferentes series, e incluso entre las personas. La mayoría de los estudios reportan persistencia de síntomas como fatiga, tos no productiva, fiebre de bajo grado, disnea, cefalea, dolor torácico, pérdida de peso, anosmia, ageusia, palpitaciones, artralgia.[8] El síndrome pos-COVID le agrega a los desafíos actuales la necesidad de implementar cuidados en salud sustentables y de alta calidad a largo plazo.

El síntoma más frecuente durante el seguimiento de pacientes con neumonitis pos-COVID-19 es la disnea de esfuerzo persistente. Un grupo de pacientes desarrolla compromiso intersticial pulmonar, que puede ponerse de manifiesto por desaturación en reposo o al esfuerzo. Se destaca la importancia de evaluar la desaturación al esfuerzo en busca de hipoxemia silente.[6]

La prueba de esfuerzo que con más frecuencia se realiza es el test de la marcha de los 6 minutos, pero también se puede realizar 1 min *sit-to-stand test* (1minSTST) que consiste en sentarse y levantarse de una silla sin apoyar las manos, tantas veces como sea posible durante 1 minuto, con el paciente conectado al oxímetro de pulso. Se cronometra el minuto, se cuenta el número de repeticiones realizadas, se observa el valor de la oximetría de pulso y la frecuencia cardíaca y se espera 1 minuto tras el ejercicio para observar la recuperación de los parámetros basales.

Antes de hacer la prueba, se informará al paciente en qué consiste el ejercicio y de que puede parar en el momento que crea necesario (se le pide que informe el motivo por el que lo hace), así mismo, se marca el inicio de la prueba. Se recomienda observar la SpO_2 durante 1 minuto después del ejercicio, pues en algunos casos la desaturación aparece tras este.[1]

Tratamiento

El tratamiento deberá ser individualizado, caso a caso, y se propone en los pacientes con síntomas y alteraciones de intercambio gaseoso persistentes (en general por más de 4 a 6 semanas), alteraciones sugestivas de neumonía organizada en la tomografía de tórax, una vez excluida o tratada la posibilidad de sobreinfección bacteriana o micótica. Aunque un porcentaje menor de pacientes desarrollan esta afección, el crecimiento exponencial de pacientes infectados por SARS-CoV-2 podría representar una carga importante de enfermedad respiratoria, cuyo diagnóstico y tratamiento a tiempo puede evitar el desarrollo de fibrosis e insuficiencia respiratoria progresiva en la evolución.

Se recomienda comenzar con una dosis de prednisona de 0,5 mg/kg día, basado en el protocolo habitual de neumonía organizada de otras causas.[9] El descenso de la dosis puede ser rápido a lo largo de 3 semanas, ajustando a la respuesta clínica, funcional y tomográfica.

Los clínicos deben estar atentos a la necesidad eventual de implementar el uso de pulsos altos de corticoides, requeridos para tratar formas muy agresivas de neumonía organizada, o neumonía fibrinosa y organizativa aguda, que se dan en algunos pacientes con

curso rápido y progresivo, condicionando el desarrollo de fibrosis aún en etapas tempranas. Esta fibrosis fulminante, demostrada en autopsias, fue la responsable de las muertes antes que se adoptara el uso sistemático de corticoides en la neumonía por COVID.[1]

La decisión del tratamiento debe contemplar el riesgo/beneficio del tratamiento corticoide propuesto, máxime tomando en cuenta las comorbilidades frecuentes como sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial o diabetes que tienen estos pacientes. De igual forma, se debe instrumentar la profilaxis necesaria (*Pneumocystis j*, infección de tuberculosis latente, osteoporosis), sabiendo que la inmunosupresión vinculada al tratamiento con corticoides depende de la dosis y la duración del mismo. Hasta el momento, se desconoce la incidencia de enfermedad intersticial fibrosante progresiva y no hay sustrato científico que avale el uso de antifibróticos en la evolución de la infección por SARS-CoV-2. Los ensayos clínicos en curso podrán eventualmente demostrar su rol en el manejo de la fibrosis pulmonar por SARS-CoV-2.

Otro elemento a tener en cuenta es la broncodilatación con salbutamol 100 µg en nebulización, en caso de disnea persistente, y el uso de antibióticos, en caso de infección sobreañadida. Además, se estima conveniente al desescalar los esteroides orales, continuar con esteroides inhalados, fluticasona 125 µg, 2 aplicaciones cada 12 h; o budesonida 400 µg, 2 aplicaciones cada 12 h, para persistencia de síntomas y lesiones menores en la tomografía.

Ejercicio y rehabilitación respiratoria pos-COVID-19. Otro pilar en el tratamiento de las secuelas es la rehabilitación en pacientes que han tenido una enfermedad grave, estancia hospitalaria prolongada y/o síntomas persistentes, será pautar un plan de ejercicio y/o rehabilitación respiratoria, de acuerdo a la demanda y severidad individual. Es muy probable que muchos de estos pacientes no tengan una enfermedad pulmonar crónica previa, por lo que el objetivo de la rehabilitación será facilitar la recuperación completa.[9]

Se debe realizar al menos 6 u 8 semanas luego del alta, hay que vigilar constantemente el patrón respiratorio y nivel de oxigenación. La actividad física temprana en pacientes anticoagulados con trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar es segura. Después de 4 semanas de anticoagulación terapéutica, se puede considerar la rehabilitación supervisada con ejercicio de intensidad moderada/alta. No debe realizarse en caso de continuar con síntomas: fiebre, tos, dificultad para respirar; en su domicilio ni durante su estancia hospitalaria, ni con comorbilidad inestable. Se recomienda retrasar la rehabilitación respiratoria durante, al menos, seis meses en pacientes con COVID-19 que se recuperan de una miocarditis, con previa reevaluación clínica para determinar la seguridad del entrenamiento físico.[9,1]

Estructura de la rehabilitación:

- Son componentes fundamentales del programa el ejercicio, la fisioterapia respiratoria, la educación del paciente y su familia, el soporte nutricional y el soporte psicosocial.

- Duración: mínimo 12 semanas de programa estructurado.
- Ejercicios individualmente diseñados, con sesiones de 2 a 3 veces por semana, de 1 h de duración que incluya:
  - Ejercicio aeróbico (de acuerdo con preferencias, bicicleta, cinta o caminata), aumentando diariamente el tiempo de las sesiones, o hasta lograr 30 minutos.
  - Respiración labios fruncidos.
  - Técnica de manejo de las secreciones logrando una tos efectiva.
  - Reeducación abdomino-diafragmática.
  - Respiración costal: ejercicios de expansión torácica.
  - Uso del incentivador volumétrico.
  - Soplar de manera sostenida con ayuda de una botella, con presión positiva al exhalar.
  - Ejercicios terapéuticos activos libres de cuello.
  - Ejercicios terapéuticos activos libres de hombros.
  - Ejercicios terapéuticos activos libres de miembros inferiores.

Referencias bibliográficas

1. Kierszenbaum M, Gutiérrez M, Musetti A, Gruss AI, Fernández L, Chao C, et al. Recomendaciones para el seguimiento respiratorio de los pacientes con complicaciones pulmonares por covid19. Rev Med Urug. 2021;37(Supl 1):78-92. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/biblio-1367352
2. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-582. DOI: https://doi.org/10.7326/M20-0504
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032
4. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-582. DOI: https://doi.org/10.7326/M20-0504
5. Sibila O, Molina M, Valenzuela C, Ríos A, Arbillaga A, Torralba Y, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. Open Respir Arch .2020;2(4):278–283. DOI: https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.09.002
6. Alarcon J, Fernandez M, Ureñas A, Martin JJ, Rigual JA, Jaurequizar A, et al. Manejo y seguimiento del paciente post COVID -19. Radiologia. 2021; 63(3):258-269. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rx.2021.02.003

7. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. Pulm Med. 2020;2020:6175964. DOI: https://doi.org/10.1155/2020/6175964
8. Hernando J. Criterios de seguimiento de los pacientes con afectación respiratoria grave por SARS-CoV-2. FMC. 2021;28(5):266-272. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fmc.2020.10.007
9. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: Clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. Chest. 2011;139(4):893–900. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.10-0883
10. García Saugar M, Jaén Jover C, Hernández Sánchez S, Poveda Pagán EJ, Lozano Quijada C. Recomendaciones para la rehabilitación respiratoria extrahospitalaria en pacientes con COVID persistente. Anales Sis San Navarra. 2022;45(1):e0978. Disponible en: https://dx.doi.org/10.23938/assn.0978.



Sombra pulmonar

Pedro Pablo Pino Alfonso, Drialis Díaz Garrido, Eugenio Sollet Soto

El cáncer de pulmón continúa siendo un problema de salud en todo el mundo: es la principal causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial. El estimado de muertes por esta enfermedad en el hombre se cree sea 3 veces superior; similar en las mujeres ocurre que el estimado de cáncer de mama es alrededor de 2,5 veces mayor que el de pulmón, pero el índice de mortalidad para este último es dos veces mayor. Se señala que la supervivencia global a los 5 años, entre los años 2016 al 2021, fue del 17 % en hombres y 20 % en mujeres. Aproximadamente el 80 % son de histología de células no pequeñas y la mayoría de los pacientes se presenta en estadio avanzado de la enfermedad (estadio IIIB) o en fase de enfermedad metastásica (estadio IV).[1]

Los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico con intención curativa presentan una tasa de supervivencia del 50 al 80 %, lo que implica la necesidad de mejores tratamientos sistémicos para curar las micro-metástasis ocultas.[2] La mayoría de los pacientes que se presentan con enfermedad avanzada requieren quimioterapia y/o radioterapia, lo que hace que el pronóstico global para los pacientes con cáncer pulmonar sea sombrío, a pesar de los avances tecnológicos introducidos en la práctica médica actual. Esto representa un alto costo en términos económicos y, desde el punto de vista social y humano, representa un gran número de enfermos por año que podrían salvarse.

El cáncer de pulmón ha sido identificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los mayores problemas de salud que enfrentó la humanidad en el siglo XX y que enfrenta en el siglo actual. En Cuba, según datos del Anuario Estadístico, ésta es la entidad que aporta el mayor número de defunciones por cáncer desde los años 1970 a la actualidad, como la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos. En la institución se diagnostican alrededor de 300 pacientes con esta enfermedad anualmente; de ellos, sólo alrededor de la quinta parte son tributarios de tratamiento quirúrgico al momento del diagnóstico.[3]

Por este motivo se creó este protocolo de actuación, que persigue los objetivos de diagnosticar de forma precoz a los pacientes con sospecha epidemiológica, clínica y radiológica de cáncer de pulmón, así como incrementar las tasas de supervivencia y control del cáncer de pulmón en la institución. Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente, lograr reducir las complicaciones de los tratamientos oncoespecíficos a través de medidas de intervención y promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad en Cuba, así como en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen la calidad de vida de los enfermos.

Criterio de admisibilidad. Todo paciente con sospecha o diagnóstico de cáncer de pulmón, que se remita a la consulta especializada del hospital.

Conducta diagnóstica ante la sospecha de cáncer del pulmón

La conducta a seguir ante una imagen sospechosa de cáncer de pulmón (sombra pulmonar) se sintetiza en la figura 3.10. Los diferentes pasos se muestran a continuación:

- Ingreso del paciente.
- Confección de la historia clínica.
- Evaluar radiografía de tórax postero-anterior y lateral.
- Electrocardiograma.
- Extracción de sangre para los estudios protocolizados (ver más adelante).
- TAC de pulmón simple y contrastado.
- TAC de cráneo contrastado (de ser necesario).
- TAC de abdomen simple y contrastado (de ser necesario).
- RMN de columna o cráneo (de ser necesario).
- Ultrasonido de hemiabdomen superior.
- Ultrasonido de rastreo ganglionar.
- Ultrasonido torácico.
- Ultrasonido de otros órganos de ser necesario (próstata, testículos, tiroides, mama, entre otras).
- Ecocardiograma.
- Prueba funcional respiratoria (espirometría forzada, con cálculo quirúrgico).
- Fibrobroncoscopia flexible con lavado bronquial citológico, cepillado bronquial, biopsia con fórceps y/o biopsia aspirativa con aguja fina transbroncoscópica, según se requiera, en lesiones endobronquiales.
- BAAF de ganglios periféricos o lesiones metastásica sospechadas.
- Biopsia transtorácica con sistema de aguja *tru-cut* con control angiográfico, fluoroscopio, tomográfico o por ultrasonido torácico.
- Radiografía de tórax evolutiva pos-biopsia.

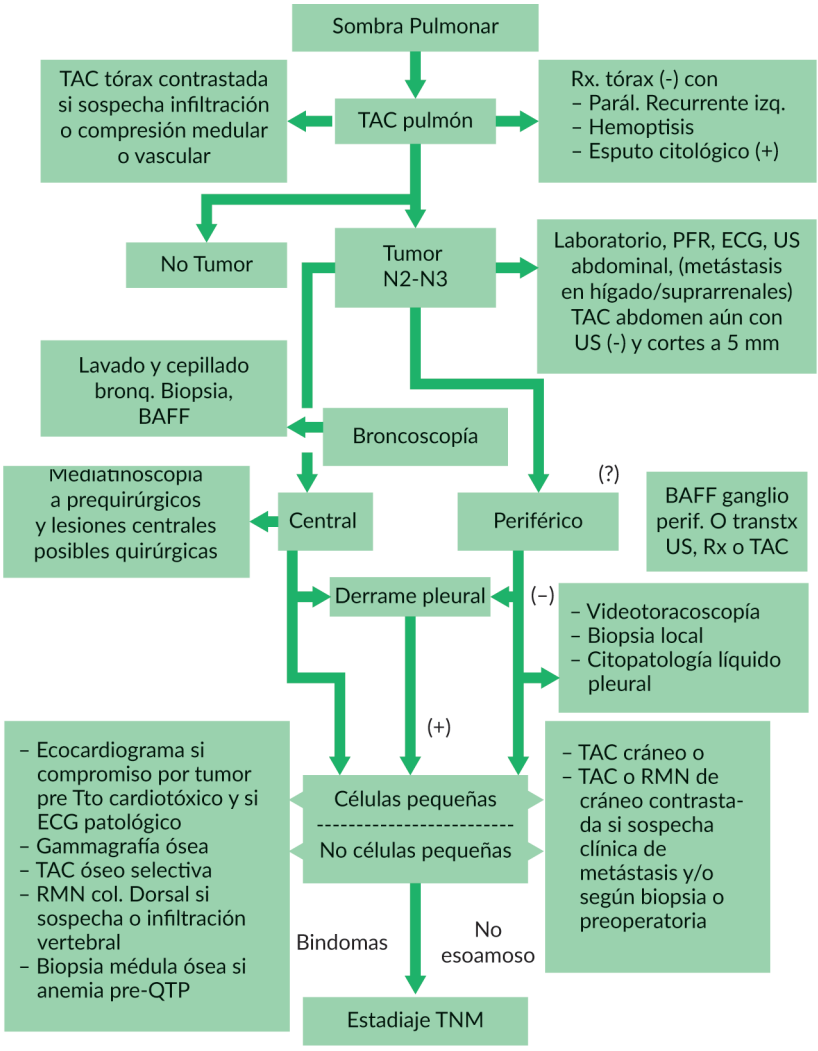


Fig. 3.10. Algoritmo diagnóstico ante una sombra pulmonar. *Leyenda:* TAC, tomografía axial computarizada. Rx, radiografía. PFR, pruebas funcionales respiratorias. ECG, electrocardiograma. US, ultrasonido. BAAF, biopsia por aspiración con aguja fina. Transx US, ultrasonido trastorácico, Rx, radiografía. RMN, resonancia magnético nuclear. QTP, quimioterapia.

Recolección de los resultados y análisis de los mismos para la toma de decisiones. Se tendrá en cuenta la clasificación de la extensión anatómica del carcinoma broncógeno derivada de la evaluación según TNM actual. La clasificación por grados de diferenciación histopatológica también se incluye. Estos elementos permiten el estadiaje del cáncer de pulmón (tabla 3.7).

Tabla 3.7. Clasificación por estadios del cáncer de pulmón

Parámetros	Clasificación/Características		
T: ligados al tumor	T	Tumor primario	
	Tx	Tumor primario no puede ser evaluado Con evidencias de células malignas en esputo o lavado bronquial no es visualizado por imagenología o broncoscopia	
	T0	No evidencias de tumor primario	
	Tis	Carcinoma *in situ*	Carcinoma de células escamosas *in situ* (SCIS)
			Adenocarcinoma *in situ* (AIS)
			Adenocarcinoma con patrón lepídico puro, ≤ 3 cm en su diámetro mayor
	T1	Tumor ≤ de 3 cm en su diámetro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión proximal más allá del bronquio lobar (ej. no en el bronquio principal)	
		T1mi:	Adenocarcinoma mínimamente invasivo: adenocarcinoma (≤ de 3 cm en su diámetro mayor) con patrón predominante lepídico y ≤ de 5 mm de invasión en su diámetro mayor
		T1a	Tumor ≤ 1cm en su diámetro mayor Tumor de diseminación superficial (infrecuente), de cualquier tamaño, componente invasivo limitado a la pared bronquial y puede extenderse proximalmente al bronquio principal
		T1b	Tumor > 1 cm, pero ≤ 2 cm en su mayor dimensión
		T1c	Tumor > 2 cm, pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión
	T2	Tumor > 3 cm, pero ≤ 5 cm o con: Invasión del bronquio principal sin considerar distancia a la carina, pero sin infiltrarla Invasión de pleura visceral (PL1 o PL2) Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta el hilio pulmonar y compromete parte o todo del pulmón	
		T2a	Tumor > 3 cm, pero ≤ 4 cm en su mayor dimensión
		T2b	Tumor > 4 cm, pero ≤ 5 cm en su mayor dimensión
	T3	Tumor > 5 cm, pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión o con invasión directa: pleura parietal (PL3), pared torácica (incluye tumores del surco superior), nervio frénico, pericardio parietal, o tumor separado o nódulo(s) en el mismo lóbulo del tumor primario	
	T4	Tumor >7 cm o de cualquier tamaño con invasión de una o varias de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina Tumor separado o nódulo (s) en un lóbulo ipsilateral distinto al del tumor primario	

Tabla 3.7. Continuación.

Parámetros	Clasificación/Características		
N: ligados a las adenopatías regionales	Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
	N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales	
	N1	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales peribronquiales y/o perihiliares e intrapulmonares, incluyendo su implicación por extensión tumoral directa	
	N2	Metástasis en ganglios mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales	
	N3	Metástasis en ganglios mediastinales o hiliares contralaterales, o en ganglios supraclaviculares o escalenos ipso o contralaterales	
M: ligados a las metástasis	Mx	Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas	
	M0	No metástasis a distancia	
	M1	Metástasis a distancia	
		M1a	Tumor o nódulo(s) en un lóbulo contralateral, tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrames pleurales o pericárdicos malignos
		M1b	Metástasis única extratorácica en un único órgano (incluye la metástasis ganglionar única no regional)
		M1c	Múltiples metástasis extratorácicas en un órgano único o en múltiples órganos
G: diferenciación histopatológica	GX	No puede evaluarse el grado de diferenciación	
	G1	Bien diferenciado	
	G2	Moderadamente diferenciado	
	G3	Pobremente diferenciado	
	G4	Indiferenciado	

En conjunto con la clasificación de estirpes histológicas, es el sistema más utilizado para la planificación terapéutica y para la estimación pronóstica. El tratamiento lo decidirá el grupo multidisciplinario compuesto por neumólogo, cirujano, oncólogo y radioterapeuta. El único tratamiento que, en general, puede tener una intención curativa es la cirugía, cuya ejecución debe proponerse siempre que sea posible. Dicha reunión multidisciplinaria puede tomar tres conductas posibles:

Traslado a cirugía. Para exploración mediastinal por mediastinoscopia, mediastinostomía y/o toracoscopia cuando, pese a otros estudios, persisten dudas en cuanto a la extensión mediastinal o pleural del tumor (M1A) o la presencia de N2 masivo, para decidir operar o no al paciente. Excepcionalmente es necesario realizar alguno de estos procederes para obtener una muestra, si el diagnóstico histológico no ha podido establecerse por otros medios.

Traslado a sala de Oncología. Si ha de recibir el tratamiento con quimioterapia de forma inmediata.

Alta y remisión al grupo de tratamiento ambulatorio de quimioterapia y/ o radioterapia, si es ésta la conducta terapéutica decidida por el grupo multidisciplinario.

Con toda la información recolectada y analizada, se procede a la reunión con cada paciente y/o sus familiares para informarles, cumpliendo los principios éticos, el resultado final de los estudios realizados, es decir, diagnóstico histológico, estadiaje, pronóstico, estado cardiorrespiratorio y físico en general, elementos estos fundamentales a la hora de decidir las opciones terapéuticas específicas para cada paciente a la vez que recoge su consentimiento.

Criterios diagnósticos

- Anamnesis. Por medio del interrogatorio se debe precisar factores de riesgo:
  - Hacer énfasis en los antecedentes de hábito tabáquico y calcular el índice paquete/año (IPA).
  - Exposición a agentes nocivos ambientales e industriales vía antecedentes laborales (minero, contacto mantenido con asbesto).
  - Antecedentes patológicos personales (enfermedades pulmonares esclerosantes).
  - Antecedentes patológicos familiares de primera línea de cáncer.
  - Exposición a radiaciones o quimioterapia. El riesgo es mayor en mujeres fumadoras con antecedentes de cáncer de mama, sobre todo si recibieron radioterapia por su neoplasia mamaria; o para los sobrevivientes de un linfoma de Hodgkin, por la radioterapia y tal vez la quimioterapia, sobre todo si son fumadores.
- Sintomatología:
  - Síntomas iniciales, secuencia y tiempo de aparición de los mismos: tos, expectoración, hemoptisis y características de la misma, dolor torácico, disnea, disfonía.
  - También otros como: anorexia, pérdida de peso, síndrome de vena cava superior, dolor extratorácico, síndromes neurológicos, hepatomegalia y dolores óseos.
  - Manifestaciones paraneoplásicas, como neuromiopatías, síndrome de Cushing, osteoartropatía, presencia de adenopatías metastásica o lesiones subcutáneas, etcétera.
- Evaluación funcional de la capacidad física que realiza el paciente siguiendo la escala de Karnosfsky, OMS o ECOG.
- Examen físico. Valorar estado general y nutricional, presencia de metástasis a distancia, posibles manifestaciones de síndromes paraneoplásicos (endocrino-metabólicos, cutáneos, osteomusculares, cardiovasculares, neurológicos u otros):
  - Examen detallado del sistema respiratorio.
  - Examen de posibles sitios metastásica: cuello, hígado, piel, tejido celular subcutáneo.
- Exámenes complementarios
  - Estudios de laboratorio clínico. Hemograma. Leucograma con diferencial. Eritrosedimentación. Plaquetas. Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina. Grupo y factor sanguíneos. Serología para HIV y VDRL. Glicemia. Creatinina. TGO, TGP. Fosfatasa alcalina. LDH. Ionograma. Calcio y fósforo séricos. Ácido úrico. Bilirrubina total y directa. Proteínas totales. Albúmina. Cituria. Marcadores tumorales según orientación etiológica.

La LDH será indicada en el carcinoma de células pequeñas, donde se considera un marcador tumoral: se encuentra elevada en el 33 al 57 % de estos tumores en enfermedad limitada y hasta 85 % en enfermedad extendida. Los demás exámenes informan de posible repercusión sobre órganos y sistemas del organismo de la lesión pulmonar y su naturaleza.

- Estudios de esputo. Citología, bacteriología, BAAR directo y cultivo para tuberculosis.
- Electrocardiograma (si es necesario, realizar ergometría). Preoperatorio, en casos que recibirán quimioterapia potencialmente cardiotóxica.
- Ecocardiograma. Si compromiso cardiaco por el tumor, previo al tratamiento con drogas cardiotóxicas, Si electrocardiograma patológico.
- Radiografía tórax (vistas postero-anterior y lateral): se mantiene como el procedimiento básico más importante (con una eficacia global entre el 70 y 88 %) para el diagnóstico de sospecha de la enfermedad. Hasta 5 % de los casos se descubren de forma casual, cuando se realiza este examen de rutina a un paciente asintomático. Permite valorar la localización del tumor, tamaño, contornos, cavitación, abscesos, otros elementos asociados (adenopatías mediastinales, atelectasia, derrame pleural, retracción o desplazamiento mediastinal, etcétera).
- Ultrasonido de abdomen: para evaluar presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales.
- Tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN):
  - De tórax (TAC): aporta información más detallada sobre las características de la lesión, su localización y la relación con estructuras vecinas. Es superior a la radiografía de tórax en la evaluación de los hilios, mediastino y pared torácica. Se indica cuando haya sospechas de infiltración o compresión medular o vascular, para precisar localización y relación con las estructuras del mediastino o extensión a la pared torácica. Será contrastada si se sospecha adenopatías mediastinales, para facilitar evaluar el tamaño y extensión de los ganglios mediastinales. Útil para guiar la toma de muestra de biopsia transtorácica.
  - De columna dorsal (RMN): si hay sospecha de infiltración de columna vertebral.
  - De abdomen: aún con ultrasonido de abdomen negativo, para evaluar presencia de metástasis hepáticas y suprarrenales (muy necesaria en el carcinoma de células pequeñas). La TAC detecta lesiones en aproximadamente el 35 % de pacientes con carcinoma de células pequeñas en su presentación). Los cortes se harán de 5 mm, más estrechos según particularidades de cada caso y de determinadas zonas abdominales.
  - De cerebro contrastada (TAC): ante sospecha clínica, por su sintomatología, de metástasis, en aquellos casos en que se ha decidido llevar al salón y/o según resultados anatomopatológicos; su indicación es importante en el carcinoma de células pequeñas, y es de valor también en los carcinomas de células no pequeñas (variedades adenocarcinoma y carcinomas de células grandes) en pacientes en que se valora la cirugía, y en los estadios avanzados en que se hará tratamiento con quimio y radioterapia (por la elevada frecuencia de metástasis cerebrales).

- Gammagrafía ósea: solo en el carcinoma de células pequeñas y en casos con dolores óseos sospechosos de metástasis.
- Otros exámenes diagnósticos:
  - Fibrobroncoscopia flexible: permite precisar la localización del tumor, el estadiaje T y obtener muestras para diagnóstico del tipo celular: por lavado o cepillado bronquial (en los casos con lesiones visibles endoscópicamente) y biopsia endobronquial si el tumor es visible o biopsia por punción transbronquial, mediante la cual puede obtenerse muestra de un tumor extrabronquial y de ganglios mediastinales, en particular del grupo subcarinal (estadiaje N). Además, facilita los estudios bacteriológico, micológico y BAAR de secreciones bronquiales.
  - Pruebas funcionales ventilatorias (espirometría forzada): permite conocer la capacidad funcional respiratoria y es de vital importancia para evaluar al paciente y decidir una resección pulmonar o radioterapia. El estudio principal es la espirometría. Ante resultados dudosos o en pacientes que no logran realizar bien la espirometría, las pruebas prácticas (caminar una distancia o subir escaleras) constituyen una valiosa ayuda. También la espirometría posejercicio y la gammagrafía ósea con galio en pacientes con alto riesgo quirúrgico y en estadio temprano.
  - Exploración mediastinal (mediastinoscopia y/o mediastinostomía paraesternal): a todos los pacientes con criterio quirúrgico y lesiones centrales sin diagnóstico final, pese a otros estudios, y potencialmente quirúrgicas. No se realizará a pacientes con tumores periféricos, o que no sean candidatos a la cirugía o con BAAF de ganglio mediastinal positiva previo a la operación. Es muy útil para evaluar la extensión mediastinal del tumor (T4) y confirmar la presencia de N2 y N3 cuando existen ganglios mayores de 1 cm.
  - Toracoscopia: útil para el estadiaje, toma de muestras (citopatología o biopsia), valoración de resecabilidad (hilio pulmonar, mediastino) y para evaluar el tórax ante un derrame pleural con citología negativa.
- Estudios de anatomía patológica:
  - Biopsia de la lesión, ya sea tomada por broncoscopia con fórceps, o biopsia aspiratoria con aguja fina transbroncoscópica, o biopsia percutánea transtorácica, según se requiera. En lesiones submucosas, periféricas o del espécimen quirúrgico; en este último debe precisar tamaño del tumor, margen de resección, número de ganglios positivos y su localización anatómica (previamente clasificados por el cirujano).
  - Estudios citopatológicos (CAAF) en ganglios periféricos, lesiones subcutáneas sospechosas de ser metástasis, líquido pleural o material de alguna otra posible localización extratorácica.
  - Citología aspirativa con aguja fina (CAAF) transtorácica del tumor en lesiones periféricas no visibles endoscópicamente y en casos sin comprobación histológica por otros

medios. Puede realizarse bajo control fluoroscópico (lo más común), ultrasonográfico (si hay contacto parietal), o por TAC, según lo decida el radiólogo.

- Biopsia de médula ósea, en pacientes con anemia previa al tratamiento con quimioterapia y en casos seleccionados entre portadores de carcinoma de células pequeñas.

La confirmación citohistológica es obligatoria. Constituye un indicador de calidad en los centros de excelencia de atención de este tipo de tumores. Se utilizará la clasificación histológica de los tumores malignos del pulmón (OMS).

En la práctica, se agrupa al carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes bajo la categoría de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en oposición al carcinoma de células pequeñas. Esto se debe a que los tres primeros comparten un comportamiento biológico que permiten unificar su estadiaje, tratamiento y pronóstico.[4]

En el carcinoma de células pequeñas en la actualidad se puede realizar el estadiaje de la misma manera que el carcinoma de células no pequeñas, o utilizar un esquema más práctico, que lo divide en enfermedad limitada y enfermedad extendida:[6]

- Enfermedad muy limitada (EML): subgrupo dentro de la categoría de enfermedad limitada en que el tumor se presenta como un nódulo pulmonar solitario (estadio I-II) sin evidencias de compromiso ganglionar mediastinal comprobado por mediastinoscopia.
- Enfermedad limitada (EL): limitada a un hemitórax, el mediastino o hasta la fosa supraclavicular homolateral (áreas comprendidas dentro de un campo de radioterapia). Incluye las etapas I, II, III-A y parte de la III-B.
- Enfermedad extendida (EE): se extiende más allá de los límites señalados para enfermedad limitada (etapas III-B IV).

Tratamiento

Principios generales para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón:

- No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la confirmación cito o histológica de carcinoma pulmonar y hasta que no se haya completado el estadiaje del caso.
- El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente y bajo su pleno consentimiento.
- El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las tres semanas.
- La calidad del tratamiento se incrementa, al aumentar el número de pacientes tratados por el grupo interdisciplinario (cifra óptima: no menos de 50 casos nuevos/año).[7]

Carcinoma de células pequeñas y no pequeñas: Estrategia general de tratamiento según etapa clínica y clasificación (tabla 3.8).

Tabla 3.8. Estrategia general de tratamiento del carcinoma pulmonar según clasificación y etapa clínica

Etapa	Tratamiento en carcinoma	
	Células no pequeñas	Células pequeñas
I	Cirugía ± QTP ± RTP *	Cirugía + QTP (RTP) **
II	Cirugía ± QTP ± RTP *	Cirugía + QTP (RTP) **
III A	Cirugía + RTP (QTP) RTP y/o QTP ⟹ Cirugía	QTP (RTP) (+ cirugía en T3N1)
III B	RTP y/o QTP (Cirugía)	QTP y/o RTP
IV	QTP y/o RTP, o sintomático	QTP y/o RTP, o sintomático

Leyenda: RTP, radioterapia. QTP, quimioterapia. *adicional si dudas sobre borde de sección o ganglios mediastinales. **Si se diagnostica antes de operar, se prefiere tratamiento neoadyuvante con quimioterapia.

Tumor de Pancoast. Con frecuencia se clasifica como un tumor con posibilidades de ser resecado, por lo que en caso de su diagnóstico se realizará interconsulta con el servicio de cirugía para su tratamiento quirúrgico con intención curativa. Debe tener una evaluación funcional previa con espirometría y determinados los criterios de resecabilidad y operabilidad en el paciente. En algunos casos, se emplea la radioterapia previa.[7]

Tratamiento en recaída en carcinoma de células pequeñas y no pequeñas:[9,10]

- Obstrucción bronquial:
  - Laserterapia.
  - Braquiterapia.
  - Radioterapia externa.
- Nódulo tumoral resecable:
  Resección quirúrgica.
- Obstrucción de la vena cava superior:
  Radioterapia externa.
- Hemoptisis:
  - Radioterapia externa.
- Metástasis a distancia:
  - Radioterapia sobre sistema nervioso central.
  - Tratamiento de soporte.
- Metástasis óseas sintomáticas:
  - Radioterapia.
  - Tratamiento del dolor.
- Metástasis múltiples:
  - Tratamiento paliativo (sintomático).
- Derrame pleural o pericárdico:
  - Cirugía paliativa (toracoscopia, ventana pericárdica).

Referencias bibliográficas

1. Martina C, Sánchez A, Gimeno E, Suárez M, Curull V. Hipercaptación ósea en F-FDG-PET/TC en paciente con cáncer de pulmón, ¿es siempre una metástasis? Arch Bronconeumol. 2020;56(1):47–62. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7180740
2. Rodriguez R, Hernandez J, Cascon J. Clasificación de los tumores broncopulmonares. Manual SEPAR. 2019;65-71.
3. Haura EB. Treatment of advanced non-small cell lung cancer: A review of current randomized clinical trials and examination of emerging therapies. Cancer Control. 2001;8(4):326-36. DOI: https://doi.org/10.1177/107327480100800404
4. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The multicenter Italia lung cancer in the elderly study (Miles) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2018;95(5):362-72. DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/95.5.362
5. Saraguro B, Torres O, Ruedo M, Menéndez D. Broncoscopia virtual como herramienta diagnóstica de cáncer de pulmón periférico. Respirar. 2022;14(3):171-176. Disponible en: https://respirar.alatorax.org/index.php/respirar/article/view/121
6. Hoffman RM, Sanchez R. Lung cancer screening. Med Clin North Am. 2017;101(4):769–85. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.03.008
7. Inage T, Nakajima T, Yoshino I, Yasufuku K. Early lung cancer detection. Clin Chest Med. 2018;39(1):45-55. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccm.2017.10.003
8. Hernández J, Segovia M. Clasificación de los tumores broncopulmonares. En: Casan P, Álvarez JL. Neumología clínica. 2. ed. España: Elsevier; 2017. p. 462-465.
9. Cervera J, Barrios M, Penalver JC, Martínez E, Sandiego S, et al. Cribado de cáncer de pulmón: Supervivencia en un amplio programa de detección precoz en España (I-ELCAP). Arch Bronconeumol. 2021;58(5):406-411. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.10.005
10. Posadas T, Ferrando JR, Briones A. Actinomicosis broncopulmonar: simuladora de cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2022;56(8):522. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.07.007

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 4

Enfermedades cardiovasculares

Hipertensión arterial resistente

Jorge Luis León Álvarez, Michel Curbelo López,
Manuel Delfín Pérez Caballero

La hipertensión arterial (HTA) constituye un problema de salud a nivel mundial, es el factor de riesgo más prevalente en relación con la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y renal crónica.[1] En el mundo, la prevalencia de la HTA oscila entre el 30 y el 45 % de la población adulta, independiente de la zona geográfica o el nivel económico del país. En Cuba, según datos de la I Encuesta Nacional de Salud, se registró que el 37,3 % de la población con 15 años o más padecen de HTA.[2]

A pesar de los avances en el diagnóstico, tratamiento y control de la HTA durante los últimos 30 años, en un número considerable de hipertensos aún no se logra el objetivo principal del control de la presión arterial (PA); se requiere para ello el uso de 3 o más fármacos. Estos individuos presentan resistencia al tratamiento antihipertensivo, elevado riesgo de lesión en órganos diana, morbilidad y mortalidad cardiovascular.[3] Aunque parezca arbitrario con respecto al número de antihipertensivos requeridos, al definir la HTA resistente (HTA-R) se pueden identificar pacientes con alto riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, que suelen presentar mayor riesgo de efectos adversos a los hipotensores y mayor prevalencia de hipertensión secundaria.[4]

A la luz de los estudios más recientes, la definición de HTA-R basada exclusivamente en el número de drogas antihipertensivas no excluye aquellos hipertensos con factores asociados que interfieren en su control, no dependiendo solo del número de fármacos, a lo que se le denomina HTA pseudorresistentes (HTA-sR). Por tal motivo, antes de iniciar un protocolo de pruebas diagnósticas costosas e intensificar la terapéutica, el paso inicial en el manejo de la HTA-R debe estar dirigido a distinguir los pacientes resistentes de los pseudorresistentes. Entre los factores atribuibles a una HTA pseudorresistente están los relacionados con la técnica, momento y lugar para medir la presión arterial, las dosis y esquemas terapéuticos óptimos, pobre adherencia a los hipotensores, entre otros.

El término HTA refractaria (HTA-Rf) se propuso recientemente como un fenotipo particular de hipertensos, sin evidencia de HTA secundaria, con falla terapéutica en la que existe presión arterial descontrolada, a pesar de usar dosis máximas o cercanas con al menos cinco o más agentes hipotensores de diferentes clases, incluidos un diurético y un antagonista de la aldosterona.[5] Este grupo es raro, afecta a menos del 5 % de los hipertensos, tiende a ser más prevalente en jóvenes y mujeres, además muestran mayor frecuencia de lesión en órganos diana en comparación con aquellos que presentan HTA resistente.

Se estima que entre el 12 y el 15 % de los adultos tratados con HTA tienen criterio de resistencia, basados en estudios poblacionales. Esta prevalencia es mayor en los reportes de casos bajo estudio en consultas especializadas (15 al 18 %) y en grupos de riesgo como los pacientes con enfermedad renal crónica, ancianos y otros, que alcanzan entre el 34 y el 39 %.[6]

El grupo multidisciplinario de Hipertensión Arterial del Hospital Hermanos Ameijeiras asiste a pacientes hipertensos que presentan HTA-R, cuya complejidad diagnóstica y terapéutica requiere de una evaluación multidisciplinaria para su atención, con participación de cardiólogos, nefrólogos, endocrinólogos y especialistas de otras disciplinas. El diagnóstico adecuado de estos pacientes es imprescindible para establecer su pronóstico y evolución, pues se considera que tienen un riesgo cardiovascular global (RCV) más elevado que el resto de la población hipertensa.

El manejo correcto de estos enfermos evita que progresen a etapas con complicaciones como la insuficiencia cardiaca, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad renal crónica terminal, lo que implica un costo adicional a los servicios sanitarios y empeora la calidad de vida de estos pacientes. Se justifica la protocolización de las acciones de trabajo que pueden conducir a uniformar el proceder diagnóstico y terapéutico, en los casos con formas de HTA-R. Con ello se podrán optimizar los recursos investigativos, así como disponer de una base de datos de gran utilidad para futuras investigaciones que sirvan de fuente de información al Programa Nacional de Control de la Hipertensión Arterial.

Criterios de admisibilidad

Pacientes hipertensos en los que se constaten cifras de presión arterial igual/mayor de 140/90 mm Hg (130/80 mm Hg en diabéticos o enfermedad renal crónica) a pesar de una triple terapia antihipertensiva, que incluya un diurético a dosis adecuadas.

Todos los agentes deben ser administrados a la dosis terapéutica máxima tolerada y con la frecuencia adecuada.[7,8] También incluye a los pacientes que logran control de la presión arterial con cuatro drogas hipotensoras o más, caso en el que se denomina HTA refractaria controlada (HTA-Rc).

Factores relacionados con la HTA resistente:

- Relacionados con los fármacos:
  - Dosis insuficientes.
  - Combinaciones inapropiadas.
  - Rápida inactivación (ejemplo: hidralacina).

  - Interacción con sustancias exógenas: corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, descongestionantes nasales, simpaticomiméticos, antidepresivos, supresores del apetito, anticonceptivos orales, ciclosporina, eritropoyetina, drogas ilícitas, hierbas (ginseng, yohimbina), esteroides anabólicos, cafeína, alcohol, otras.
- Condiciones asociadas:
  - Sobrepeso/obesidad.
  - Diabetes *mellitus* (DM).
  - Hábitos tóxicos: tabaquismo, excesiva ingesta de alcohol.
  - Enfermedad renal.
  - Resistencia a la insulina.
  - Dolor crónico.
  - Trastornos de ansiedad, ataque de pánico.
  - Intensa vasoconstricción (arteritis, fenómeno de Raynaud).
- Sobrecarga de volumen:
  - Inadecuada terapia con diuréticos.
  - Exceso de ingesta de sal.
  - Daño renal progresivo (nefroesclerosis).
- Hipertensión arterial secundaria no sospechada.
- Lesiones de órganos diana irreversibles o escasamente reversibles.

Criterios diagnósticos

La HTA descontrolada no es sinónimo de resistencia; la primera incluye a los pacientes que se mantienen hipertensos por mal cumplimiento del tratamiento o por tener un régimen terapéutico inadecuado. La figura 4.1 muestra el algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial refractaria.

Deben considerarse las causas de HTA secundaria, entre las que se encuentran:

- Apnea obstructiva del sueño: alteraciones del sueño, ronquidos, somnolencia diurna excesiva, presenciar la apnea, obesidad central.
- Aldosteronismo primario: hipopotasemia, aumento de la aldosterona plasmática, disminución de la actividad de renina plasmática.
- Enfermedad renal crónica: pacientes hipertensos con daño estructural y/o funcional del riñón por más de 3 meses, independiente de la causa que la originó, demostrada por uno de los siguientes criterios:
  - Presencia de un filtrado glomerular estimado inferior a 60 mL/min/1,73 m^2 durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses, con o sin daño renal.
  - Presencia de lesión renal, con o sin descenso del filtrado glomerular, durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses, que se establece de forma directa mediante alteraciones histológicas en la biopsia renal; o indirecta, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o mediante técnicas de imagenología.
- Estenosis de la arteria renal: elevación de la creatinina por IECA o ARA II, soplo abdominal (particularmente en diástole), soplo epigástrico continuo, enfermedad

arterioscleróticа sistémica (carótida, coronarias, aorta o arterias periféricas), edema agudo del pulmón, empeoramiento inexplicado de isquemia coronaria o de la insuficiencia cardiaca, riñón pequeño unilateral en estudios imagenológicos.
- Feocromocitoma: crisis hipertensiva paroxística, palpitaciones, dolor precordial, cefalea, sudoraciones, temblor, estigmas cutáneos de neurofibromatosis de VonRecklinghausen.
- Enfermedad de Cushing: cara de luna llena, obesidad central, estrías abdominales, "giba de búfalo", hipertricosis.
- Coartación de la aorta: presión arterial en miembros inferiores menor a la de los superiores, disminución y retardo de los pulsos en miembros inferiores, soplo sistólico interescapulovertebral.
- Enfermedades del tiroides: pérdida o aumento de peso, alteraciones de la frecuencia cardiaca, aumento de volumen del cuello, alteraciones del apetito.

Clasificación. A los efectos de este protocolo, se clasificarán los pacientes en:
- HTA auténticamente resistente: después de aplicado el protocolo y excluidas las causas secundarias no sospechadas de HTA, cumple criterios de resistencia.
- HTA-R controlada (HTA-Rc): incluye a los pacientes que logran control de la presión arterial con cuatro o más fármacos hipotensores.
- HTA refractaria: después de aplicado el protocolo y excluidas las causas secundarias no sospechadas de HTA, cumple criterios de resistencia y se necesita para su control cinco o más fármacos hipotensores.
- HTA pseudorresistente: si después de aplicado el protocolo se logra control de la presión arterial con tres o menos antihipertensivos y se identifica la causa de la pseudoresistencia (inadecuada medida de la presión arterial, pobre adherencia al tratamiento, hipertensión de la "bata blanca", pseudohipertensión en el anciano, dosis insuficiente de fármacos, combinaciones inadecuadas y no sinérgicas, entre otros).
- HTA secundaria: cuando se detecte una causa secundaria de HTA y su tratamiento consiga la normalización permanente de las cifras de presión arterial.

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias. Con el objetivo de evaluar el daño en órganos diana, asociación con otros factores de riesgo cardiovascular y escoger la terapéutica adecuada, a los pacientes se les realizará las siguientes investigaciones complementarias:
- Investigaciones complementarias básicas:
  - Hemograma.
  - Glucemia.
  - Creatinina sérica y filtrado glomerular estimado.
  - Ácido úrico sérico.
  - Lipidograma.
  - Ionograma.
  - Calcio sérico.
  - Cituria.

- Addis de 2 horas.
- Microalbuminuria.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.
- Eco-Doppler carotídeo.

– Investigaciones complementarias adicionales. Se realizan según la necesidad y el criterio médico:
  - Hemoglobina glucosilada.
  - Pro-BNP.
  - Cistatina C.
  - Fibrinógeno.
  - Troponinas.
  - Proteinuria de 24 horas.
  - Renina.
  - Aldosterona.
  - Polisomnografía.
  - Prueba ergométrica.
  - Proteína C reactiva de alta sensibilidad.
  - Hormonas tiroideas (TSH, T3, T4).
  - Insulinemia basal y posprandial.
  - Coronariografía.
  - Tomografía axial computarizada.
  - Catecolaminas séricas y urinarias.
  - Angio-TAC.
  - Eco-Doppler renal y aórtico.
  - Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA).

Establecer el riesgo cardiovascular total. Se adoptará la estratificación de riesgo cardiovascular global o total propuesta por la Guía Cubana de HTA.[9]

– Riesgo bajo:
  - Paciente sin otros factores de riesgo cardiovascular adicionales y presión arterial grado 1.
  - Paciente prehipertenso con uno o dos factores de riesgo cardiovascular adicionales.

– Riesgo moderado:
  - Paciente sin otros factores de riesgo cardiovascular adicionales y presión arterial grado 2.
  - Paciente con uno o dos factores de riesgo cardiovascular y presión arterial grado 1 o 2.
  - Paciente prehipertenso con tres o más factores de riesgo cardiovascular, con lesión en órgano diana o diabético.

– Riesgo alto:
  - Paciente sin otros factores de riesgo cardiovascular y presión arterial grado 3.
  - Paciente con uno o dos factores de riesgo cardiovascular y presión arterial grado 3.
  - Paciente con tres o más factores de riesgo cardiovascular, con lesión en órgano diana o diabetes *mellitus*, y cualquier grado de presión arterial.

Estrategia en consulta:

- Primera consulta o nuevo ingreso:
  - Aplicar a todos los pacientes la encuesta de recogida de datos elaborada para este protocolo que se incluirán en la base de datos.
  - De ser necesario, indicar investigaciones clínicas y paraclínicas.
  - Realizar modificaciones terapéuticas acorde al protocolo.
- Consultas de seguimiento:
  - Evaluar las investigaciones indicadas previamente.
  - Continuar intensificando o modificando el tratamiento con frecuencia mensual, hasta lograr control tensional.
  - Una vez alcanzado el control tensional, realizar control trimestral y reevaluación anual.

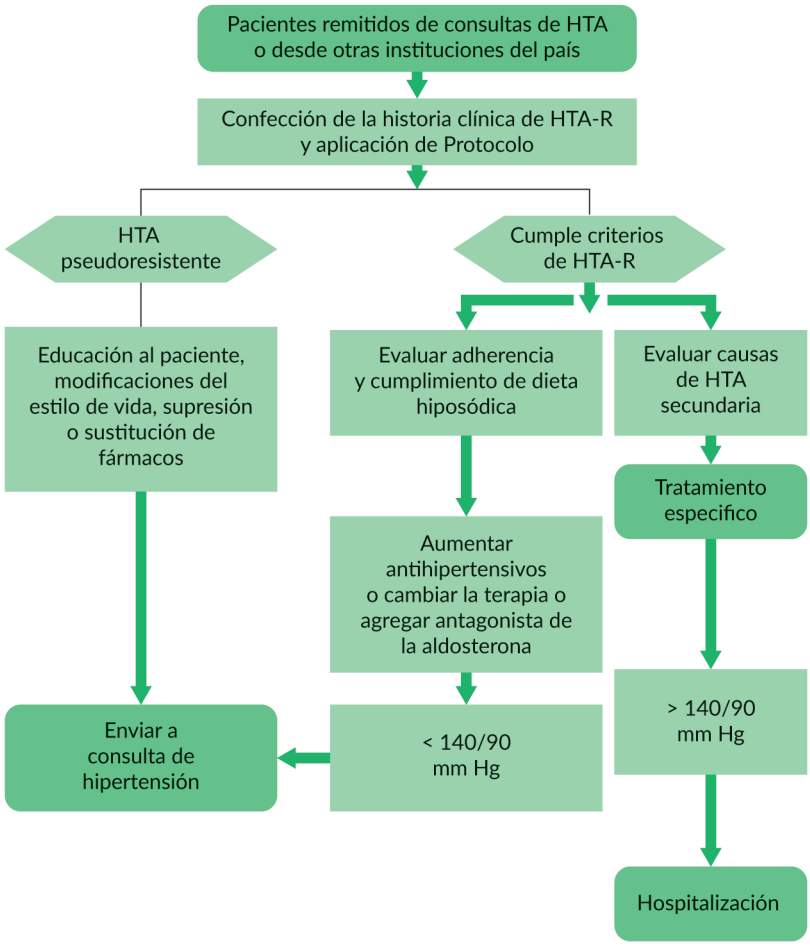


Fig. 4.1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial refractaria (HTA-R).

Tratamiento

Los pilares del tratamiento de la HTA resistente son:

- Identificación de las posibles causas de HTA resistente.
- Modificaciones del estilo de vida, con especial énfasis en control del peso, reducción de la ingesta de sal, suspensión de la ingesta de alcohol y del hábito tabáquico.
- Uso de terapia combinada: iniciar con combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes (por ejemplo: diuréticos/IECA o ARA II/anticálcicos de acción prolongada o betabloqueadores) y llevarlos a dosis óptimas.
- Aplicación de la cronoterapia: aunque muchos pacientes toman todos sus medicamentos en dosis matinales, la utilización del MAPA ha permitido tener evidencias de mejor control de la presión arterial ingiriendo dosis nocturnas de los fármacos antihipertensivos, sobre todo en diabéticos y en pacientes con HTA complicada, por su efecto sobre el ritmo circadiano del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la actividad del sistema nervioso central.
- Uso de diuréticos de acción prolongada: preferir clortalidona sobre hidroclorotiazida por su efecto prolongado en 24 h; usar diuréticos de asa, si enfermedad renal u otra afección con retención hídrica.
- Antagonistas de la aldosterona: uso de la espironolactona como cuarta droga hipotensora, de no lograr control de la presión arterial con tres fármacos.
- Nuevos fármacos y dispositivos para el control de la presión arterial: ya están en uso la denervación simpática renal, la activación del barorreflejo por el sistema Rheos, el uso de antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la renina.
- Cuando el paciente con HTA resistente tenga lesión en órgano diana, se asociará la terapéutica específica del órgano y tipo de lesión con fármacos hipolipemiantes (estatinas), antiagregación plaquetaria (aspirina) y control de la glucemia.

Objetivos del tratamiento. El objetivo principal de la terapia antihipertensiva es la reducción del riesgo cardiovascular. Tratar la HTA hasta un objetivo de menos de 130/80 mm Hg en los pacientes con riesgo alto y de menos de 140/90 mm Hg para los de riesgo bajo y moderado.[9,10]

Combinaciones sinérgicas más frecuentes de fármacos antihipertensivos (tabla 4.1):

- Diuréticos tiazídicos con:
  - Agonistas centrales o periféricos.
  - Betabloqueadores.
  - Antagonistas del calcio.
  - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).
  - Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II).

- IECA con:
  - Diuréticos tiazídicos y de asa.
  - Antagonistas del calcio.
  - Betabloqueadores.
  - Antagonistas centrales (casos excepcionales).
- Betabloqueadores:
  - Diuréticos tiazídicos y de asa.
  - IECA.
  - Antagonistas del calcio de acción prolongada (dihidropiridínicos).
  - ARA II.
- Antagonistas del calcio con:
  - Diuréticos tiazídicos y de asa.
  - IECA.
  - ARA II.
- ARA II con:
  - Diuréticos tiazídicos y de asa.
  - Antagonista del calcio.

Tener presente que no es recomendable utilizar en conjunto IECA con ARA II, ni con inhibidores de la renina; es decir, el doble bloqueo del sistema renina angiotensina.[10]

Tabla 4.1. Fármacos empleados en la HTA resistente en frecuencia diaria

Grupos farmacológicos	Fármacos	Dosis oral/24 h (dosis diarias)
Diuréticos	Hidroclorotiazida	12,5 - 50 mg (1)
	Clortalidona	12,5 - 50 mg (1)
	Furosemida	20 - 160 mg (2)
	Indapamida	1,25 - 2,5 mg (1)
	Torasemida	2,5 - 10 mg (2)
Betabloqueadores	Atenolol	25 - 100 mg (1)
	Propranolol	40 - 160 mg (2)
	Metroprolol	50 - 400 mg (2)
	Sotalol	80 - 320 mg (2 - 3)
Antagonistas del calcio	Amlodipino	2,5 - 10 mg (1)
	Nifedipino	10 - 40 mg (3 - 4)
	Nifedipinoretard	10 - 40 mg (1)
	Felodipino	2,5 - 20 mg (1)
	Verapamilo	80 - 320 mg (2)
	Diltiazem	60 - 360 mg (2 - 3)

Tabla 4.1. Continuación

Grupos farmacológicos	Fármacos	Dosis oral/24 h (dosis diarias)
Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina	Enalapril	2,5 - 40 mg (1 - 2)
	Captopril	25 - 100 mg (2)
	Lisinopril	10 - 40 mg (1)
Bloqueadores de los receptores de angiotensina II	Losartán	25 - 100 mg (1 - 2)
	Valsartán	80 - 320 mg (1)
	Candesartán	8 - 32 mg (1)
	Irbesartán	150-300 mg (1)
	Telmisartán	20-80 mg (1)
Alfa-1 bloqueadores	Doxazosina	1-16 mg (1)
	Terazosina	1-20 mg/24 (1 - 2)
Agonistas alfa-2 centrales	Metildopa	250-1000 mg (2)
	Clonidina	0,1-0,8 mg (2)
Inhibidores de la renina	Aliskiren	150-300 mg (1 - 2)
Bloqueadores de receptores de aldosterona	Espironolactona	25-100 mg (1-2)
Vasodilatadores directos	Hidralacina	50-100 mg (2)
Bloqueadores alfa-1, beta-1, beta-2	Carvedilol	12,5-50 mg (2)
	Labetalol	200-800 mg (2)

Referencias bibliográficas

1. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en adultos. Rev Panam Salud Pública. 2022;46:e172. DOI: https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.172
2. Ministerio de Salud Pública (CUB). Estrategia cubana para la prevención y el control de enfermedades no transmisibles. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2022. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/estrategia-cubana-para-la-prevencion-y-el-control-de-enfermedades-no-transmisibles/
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. Heart. 2019;105(2):98-105.
4. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. Circ Res. 2019;124(7):1061-1070. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6469348/

5. Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun D, Oparil S. An update on refractory hypertension. Curr Hypertens Rep. 2022;24(7):225-234. DOI: https://doi.org/10.1007/s11906-022-01185-6
6. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N. Resistant hypertension: novel insights. Curr Hypertens Rev. 2020;16(1):61-72. DOI: https://doi.org/10.2174/1573402115666191011111402
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPe, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269-1324.
8. Doumas M, Imprialos KP, Kallistratos MS, Manolis AJ. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension. F1000Res. 2020;9:F1000 Faculty Rev-169. DOI: https://doi.org/10.12688/f1000research.21669.1
9. Pérez MD, León JL, Dueñas A, Alfonzo JP, Navarro DA, De la Noval R, et al. Hipertensión arterial. Guía para el diagnóstico, evaluación y tratamiento [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/hipertension-arterial-guia-para-el-diagnostico-evaluacion-y-tratamiento/
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, AgabitiRosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339



Hipertensión arterial complicada

Jorge Luis León Álvarez, Manuel Delfín Pérez Caballero, Manuel Tasis Hernández

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud universal, afecta aproximadamente entre el 30 al 45 % de la población adulta en todo el mundo. Cuba no está exenta de este problema, según datos de la I Encuesta Nacional de Salud se registró que el 37,3 % de la población con 15 años o más padecen de HTA.[1]

La HTA es un importante factor de riesgo cardiovascular y existe evidencia de que la elevación de la presión arterial incrementa la probabilidad de enfermedad isquémica del corazón, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis y de la mortalidad cardiovascular total. Es un factor modificable, de naturaleza multifactorial, sobre el que se puede intervenir y, de ahí, la importancia sociosanitaria y el esfuerzo económico que se invierte en su control.[2]

Debe considerarse como un componente más del perfil de riesgo del paciente.[3] De hecho, las complicaciones cardiovasculares de la HTA son mucho mayores en presencia de otros factores de riesgo. Más del 70 % de los hipertensos presentan otros factores de riesgo cardiovascular. Por ello, el adecuado control de la HTA incluye determinar la presencia de hábito tabáquico, dislipidemia, diabetes *mellitus*, obesidad, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad cardiovascular (ECV) o enfermedad renal crónica establecidas, entre otros; que permita realizar una adecuada estimación del riesgo cardiovascular global (RCV) del paciente.[4]

La HTA provoca lesión en órganos diana tales como cerebro, corazón, retina, árbol arterial y riñón; así como complicaciones potencialmente mortales, de no ser corregidas las cifras anormalmente elevadas de presión arterial.[5] A los efectos de este protocolo, se ha definido la hipertensión arterial complicada

(HTA-C) como la presencia de HTA que ha producido lesión en órganos diana. Ha sido uno de los motivos más frecuentes de consultas solicitadas al grupo multidisciplinario de HTA del hospital, no solo de pacientes remitidos a consultas especializadas de todas partes del país, sino también en pacientes hospitalizados.[6]

Son estas las razones por las que se propone protocolizar las acciones médicas que puedan conducir a una uniformidad en el enfoque diagnóstico y terapéutico en los casos con HTA-C, con lo que se podrán optimizar los recursos investigativos y disponer de una base de datos de gran utilidad para futuras investigaciones, que sirvan de fuente de información al Programa Nacional de Control de la Hipertensión Arterial.

Criterio de admisibilidad. Pacientes hipertensos con sospecha clínica o confirmada de lesión en órganos diana.

Criterios diagnósticos

A los efectos de este protocolo, para las diferentes afecciones se establecen los criterios diagnósticos y terapéuticos que se detallan a continuación:

Lesiones en órgano diana:

- Corazón: Hipertrofia ventricular izquierda (HVI), insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria isquémica.
- Riñón: enfermedad renal crónica (ERC).
- Ojo: retinopatía hipertensiva.
- Cerebro: ataque transitorio de isquemia, ictus (isquémico o hemorrágico), leucoaraiosis, infartos lacunares, deterioro cognitivo, encefalopatía arteriosclerótica subcortical o enfermedad de Binswanger.
- Vasculares: enfermedad arterial periférica (EAP), aterosclerosis carotídea.

Criterios diagnósticos. Se establecen los criterios diagnósticos que se detallan a continuación:[1,2]

HTA con hipertrofia ventricular izquierda. Se consideran los siguientes criterios:

- Electrocardiograma (ECG):
  - Índice de Cornell: (R en AVL y S en V3) por duración QRS mayor de 2440 mm/ms en hombres y (R en AVL y S en V3 más de 8 mm) por duración QRS mayor de 2440 mm/ms en mujeres.
  - Indice de Sokolov: (S en V1 y R en V5 o V6): mayor de 38 mm.
  - Indice de Lewis: (R I - R III) y (S III – S I) mayor de 17 mm.
- Ecocardiograma. Índice de masa ventricular izquierda utilizando la fórmula de Devereux: mayor/igual a 115 g/m² (hombre) y mayor/igual a 95g/m² (mujer).

HTA con insuficiencia cardiaca (IC). Pacientes hipertensos con criterios del síndrome de insuficiencia cardiaca dados por:

- Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca (falta de aire en reposo o durante el ejercicio, fatiga, cansancio, edema de tobillos).
- Signos típicos de insuficiencia cardiaca (taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión venosa yugular, edema periférico, hepatomegalia).
- Evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo (cardiomegalia, tercer sonido, soplos cardiacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos).

En el paciente que ya está recibiendo medicamentos específicos, el diagnóstico positivo se hará con o sin síntomas y con las alteraciones ecocardiográficas (si el ecocardiograma es normal se debe tener constancia de uno previo).

HTA con enfermedad coronaria isquémica. Pacientes hipertensos diagnosticados previamente con cardiopatía isquémica, tratados o no, o con síntomas actuales típicos o atípicos de enfermedad coronaria. Se considerarán las siguientes formas clínicas:

- Infarto miocárdico antiguo (más de 3 meses de evolución).
- Angina de esfuerzo.
- Angina espontánea crónica.
- Paro cardíaco recuperado.
- Revascularización coronaria.
- Algunas arritmias.

HTA con enfermedad renal crónica. Pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica demostrada por uno de los siguientes criterios:

- Presencia de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 mL/min/1,73 m^2 durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses, con o sin daño renal.
- Presencia de lesión renal con o sin descenso del filtrado glomerular durante un periodo de tiempo igual o superior a tres meses.

HTA con enfermedad cerebrovascular. Pacientes hipertensos con diagnóstico previo de enfermedad cerebrovascular con secuelas neurológicas o no, o con síntomas actuales sugestivos de déficit cognitivo, motor o sensorial.

HTA con retinopatía hipertensiva. Pacientes hipertensos con alteraciones en el fondo de ojo dadas por:

- Retinopatía grado II. Estrechamiento arterial más entrecruzamiento arterio-venoso (signo de Gunn).
- Retinopatía grado III. Grado II más exudados algodonosos y/o hemorragias retinianas.
- Retinopatía grado IV. Grado III más edema papilar.

HTA con enfermedad arterial periférica (EAP). Pacientes hipertensos con síntomas sugestivos, diagnóstico previo o investigaciones complementarias confirmatorias de enfermedad estenooclusiva de la arteria femoral, femoro-poplítea, carotídea o enfermedad aneurismática de la aorta.

Pruebas diagnósticas básicas o confirmatorias. Con el objetivo de evaluar el daño en órganos diana, asociación con otros factores de riesgo cardiovascular y escoger la terapéutica adecuada, a los pacientes se les realizarán las siguientes investigaciones complementarias:

- Hemograma.
- Glucemia.
- Creatinina sérica y filtrado glomerular estimado.
- Ácido úrico sérico.
- Lipidograma.
- Ionograma.
- Calcio sérico.
- Cituria.
- Conteo de Addis de 2 horas.
- Microalbuminuria.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.
- Eco-Doppler carotídeo.
- Ultrasonido renal y suprarrenal.

De ser necesarios, se indicarán otros estudios:

- Hemoglobina glucosilada.
- Pro BNP.
- Cistatina C.
- Fibrinógeno.
- Troponinas.
- Proteinuria de 24 horas.
- Renina.
- Aldosterona.
- Polisomnografía.
- Prueba ergométrica.
- Proteína C reactiva de alta sensibilidad.
- TSH.
- Insulinemia basal y posprandial.
- Coronariografía.
- Tomografía axial computarizada.

- Catecolaminas séricas y urinarias.
- Angio TAC.
- Eco-Doppler renal y aórtico.
- Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA).

Existen otros estudios que se pueden utilizar en estos pacientes, sin embargo, aún no se dispone de ellos en la institución. Entre ellos se encuentran:

- Velocidad de la onda de pulso. La velocidad de la onda de pulso carotideo femoral es la prueba estándar para la determinación de la rigidez aórtica. La relación entre la rigidez aórtica y las complicaciones es continua. En pacientes hipertensos, la rigidez aórtica tiene un valor predictivo independiente de eventos cardiovasculares mortales y no mortales. Se considera un umbral mayor de 10 m/s como estimación conservadora para las alteraciones significativas de la función aórtica.[6]
- Índice tobillo-brazo. Tiene valor predictivo de complicaciones cardiovasculares y de la mortalidad cardiovascular, indica enfermedad arterial periférica (EAP) y aterosclerosis avanzada cuando tiene valores bajos (menores de 0,9).[7]

Estadiaje del riesgo cardiovascular total global

Se adoptarán los estadios de riesgo cardiovascular global o total propuestos por la Guía Cubana de HTA.[2]

- Riesgo alto:
  - Paciente sin otros factores de riesgo cardiovascular y presión arterial grado 3.
  - Paciente con 1 o 2 factores de riesgo cardiovascular y presión arterial grado 3.
  - Paciente con 3 o más factores de riesgo cardiovascular, con lesión de órganos diana o diabetes *mellitus*, y cualquier grado de presión arterial.

Recomendaciones terapéuticas

La estrategia recomendada en consultas es la siguiente:

- Primera consulta:
  - Aplicar a todos los pacientes la encuesta de recogida de datos elaborada para este protocolo e incluirla en la base de datos.
  - Estadiaje del riesgo cardiovascular de cada paciente.
  - De ser necesario, indicar investigaciones clínicas y paraclínicas.
  - Realizar modificaciones terapéuticas acordes al protocolo.
  - Consultas de seguimiento:
  - Evaluar las investigaciones indicadas previamente.
  - Ajustar el tratamiento con seguimiento mensual, hasta lograr control tensional.
  - Alcanzado el control tensional, seguir trimestralmente.
  - Valorar anualmente el daño en órganos diana y los riesgos cardiovasculares.

Tratamiento. El objetivo principal de la terapia antihipertensiva en pacientes con riesgo alto es la reducción del riesgo cardiovascular y mantener cifras tensionales en menos de 130/80 mm Hg.[8]

En los pacientes con HTA complicada debe lograrse un control estricto de la presión arterial con cambios del estilo de vida que incluyen una dieta saludable, control del peso corporal, realización de ejercicios físicos, cese del tabaquismo, consumo responsable de bebidas alcohólicas, entre otros. Se realiza asociación de varios fármacos antihipertensivos, tratamiento con fármacos hipolipemiantes (estatinas), antiagregación plaquetaria (aspirina y/o clopidogrel) y el control estricto de la glucemia (fig. 4.2).[2,4,9,10]

Grupos de fármacos antihipertensivos en situaciones específicas:

- Hipertrofia ventricular izquierda: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), anticálcicos (AC), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).
- Aterosclerosis asintomática: anticálcicos, IECA.
- Microalbuminuria, enfermedad renal crónica: IECA, ARA II.
- Ictus previo: cualquier agente que reduzca la presión arterial.
- Infarto de miocardio previo: betabloqueadores (BB), IECA, ARA II.
- Angina de pecho: betabloqueadores, anticálcicos.
- Insuficiencia cardiaca: diuréticos, betabloqueadores, IECA, ARA II, antagonista del receptor mineralocorticoide.
- Aneurima de la aorta: betabloqueadores.
- Fibrilación auricular (prevención): considerar el empleo de ARA II, IECA, betabloqueadores o antagonista del receptor mineralocorticoide.
- Fibrilación auricular, control de la frecuencia ventricular: betabloqueadores, anticálcicos no dihidropiridínico.
- Enfermedad arterial periférica: IECA, anticálcicos.
- Diabetes *mellitus*: IECA, ARA II.

Se utilizarán los fármacos antihipertensivos a las dosis recomendadas que se relacionan en la tabla 4.1.

Estatinas. Añadir estatinas a todos los pacientes, con independencia de sus niveles de colesterol o de colesterol LDL. Se recomienda emplear atorvastatina 40 mg diarios en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular y 20 mg en pacientes sin condición cardiovascular previa.

Aspirina. Añadir aspirina en todos los pacientes, cuando se haya logrado el control de la presión arterial, a menos que tengan contraindicaciones específicas. Se recomienda una dosis media de alrededor de 100 mg diarios, teniendo en cuenta que las presentaciones disponibles son de 81, 125 y 500 mg.

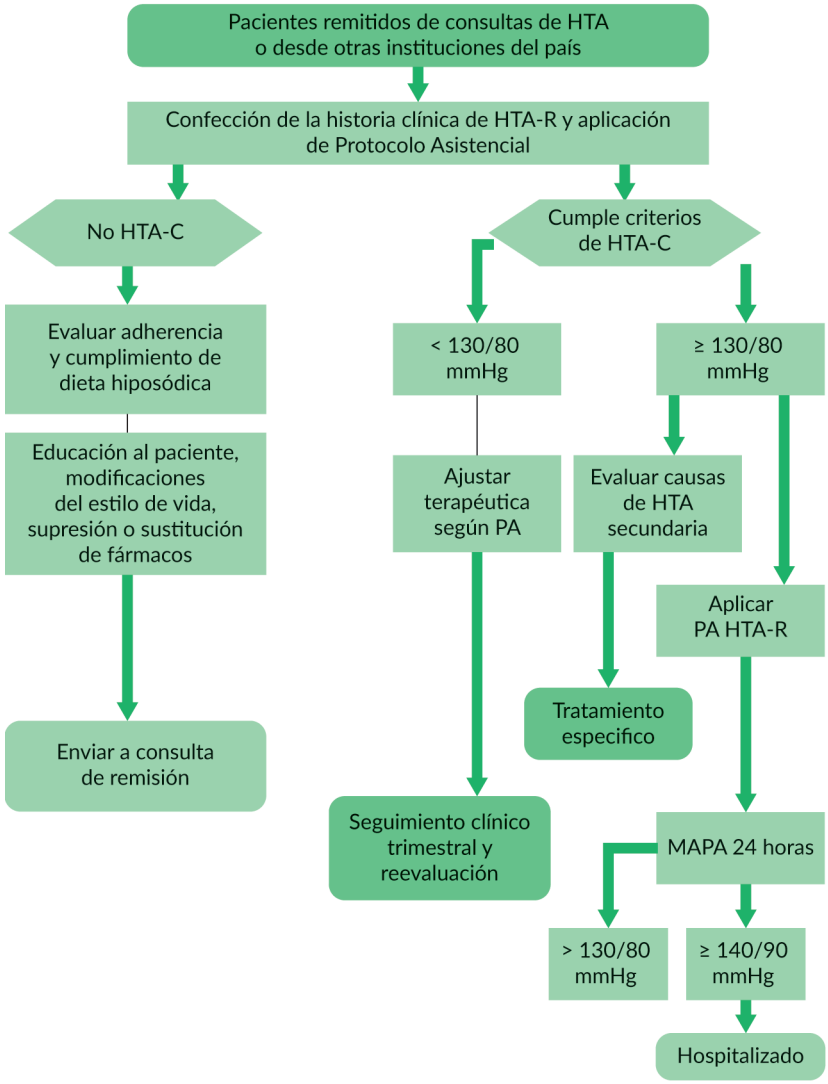


Fig. 4.2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión arterial complicada (HTA-C). Leyenda: PA, protocolo de actuación. HTA-R, hipertensión arterial resistente.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública (CUB). Estrategia cubana para la prevención y el control de enfermedades no transmisibles. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2022 Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/estrategia-cubana-para-la-prevencion-y-el-control-de-enfermedades-no-transmisibles/

2. Pérez MD, León JL, Dueñas A, Alfonzo JP, Navarro DA, De la Noval R, et al. Hipertensión arterial. Guía para el diagnóstico, evaluación y tratamiento. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2018. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/hipertension_arterial_guia_diagnostico/hipetension_arterial_guia1.pdf
3. León JL, Ventura A, Gutiérrez AR. Riesgo cardiometabólico en pacientes con hipertensión arterial esencial no complicada. Rev Cubana Med. 2022;61(3):e2925. Disponible en: https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2925
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-1357. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
5. Pérez MD, Pozo H, León JL. 35 años de atención especializada y protocolizada a la hipertensión arterial en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Rev Cubana Med. 2020 Jul;59(3):e1389. Disponible en: http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1389
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, AgabitiRosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339
7. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison HC, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269-1324. DOI: https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066
8. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 Update. Am J Kidney Dis. 2020;76(3Suppl1):S1-S107. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006
9. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/ hypertension guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;80(12):1192-1201. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.005
10. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial en adultos. Rev Panam Salud Pública. 2022;46:e172. DOI: https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.172

Paciente hipertenso pendiente de cirugía electiva

Haydee A. del Pozo Jerez, Gisela Pérez Martínez

El perfeccionamiento en la detección, prevención y control de la presión arterial es un desafío para todos los países y debe constituir una prioridad de las instituciones de salud, la población y los gobiernos.[1,2] En Cuba, por la alta prevalencia y percepción de riesgo así se ha considerado. No obstante, a pesar de los esfuerzos realizados en el control tensional de la población de hipertensos, no se ha llegado a niveles óptimos. La frecuente asociación de HTA, controlada o no, en el paciente que va a recibir tratamiento quirúrgico para alguna afección es un problema médico frecuente que debe enfrentarse.[3]

El paciente hipertenso reacciona de forma desproporcionada ante cualquier estrés, como puede ser la anestesia y la cirugía. Lo mismo ocurre a aquellas personas con predisposición a la HTA, aún sin diagnóstico de la misma. En ambos tipos de paciente la morbilidad y mortalidad ligada al acto quirúrgico está en parte relacionada con el estado de descontrol de la presión arterial previo al mismo, fundamentalmente por la inestabilidad hemodinámica que genera. No se debe ignorar el potencial riesgo de daño en órganos diana, afecciones coexistentes, asociaciones medicamentosas, tipo y grado de la HTA y el propio acto quirúrgico.[4]

La presencia de HTA incrementa el riesgo de infarto cardiaco agudo, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, ictus, expone a arritmias, sangramientos y otros procesos no deseados, aún más, bajo el empleo posible de complejas técnicas en organismos envejecidos y comórbidos.[5,6] Pacientes no diagnosticados como hipertensos con daño vascular subclínico pueden desarrollar HTA previa al acto quirúrgico.

Todas estas circunstancias exigen una atención individual al paciente hipertenso que facilite la prevención, detección y control de posibles

complicaciones. Publicaciones recientes minimizan la relevancia de la hipertensión arterial en el periodo perioperatorio y dan más importancia a la hipotensión como predictor de desenlaces negativos, especialmente en el intraoperatorio.[7,8] Se recomienda el control estable de la presión arterial previa a la cirugía electiva y estratificar el riesgo cardiovascular total, basados en la relación demostrada entre presión arterial, riesgo cardiaco y vascular, como continuo, consistente e independiente de otros factores de riesgo.

Esta necesidad en nuestros días cobra aún mayor relevancia teniendo en cuenta el desarrollo de técnicas cada vez más complejas y el envejecimiento poblacional mundial. Pero la HTA no es solo causa de morbilidad y mortalidad en el paciente quirúrgico, sino también una de las principales causas de suspensiones operatorias en todo el mundo, con las consecuencias económicas, sociales y personales que generan. Alejados del controvertido tema de cuándo suspender o no un acto quirúrgico ante determinadas cifras de presión arterial, este protocolo va encaminado a prevenir la morbilidad y mortalidad por HTA en un campo que se extiende más allá del perioperatorio. De igual forma, es necesario establecer una estrategia medicamentosa que controle la presión arterial de manera adecuada antes de un procedimiento quirúrgico y hacer consciente al paciente de su papel protagónico en el proceso de preparación y recuperación de la cirugía.[3,9,10]

Criterios de admisibilidad

- Hipertensos conocidos. Todo paciente con 18 años o más, pendiente de cirugía electiva, que tenga diagnóstico de HTA, bajo tratamiento o no, independientemente de su estado de control.
- Hiperreactores o hipertensos eventuales. Todos los pacientes con 18 años o más, pendientes de cirugía electiva, con antecedentes de cifras altas de presión arterial ante determinadas situaciones.
- Hipertensos suspendidos por hipertensión preoperatoria. Todo paciente con 18 años o más que por cifras altas de presión arterial se le hubiera diferido o suspendido la operación, sea hipertenso conocido o no.

La clasificación de la presión arterial según cifras de tensión arterial se expone en la tabla 4.2, como establece la Comisión Nacional Técnica Asesora para el Programa de Hipertensión Arterial de Cuba. Están basadas en el promedio de dos o más lecturas tomadas en cada una de dos o más visitas tras el escrutinio inicial. Cuando las cifras de presión arterial sistólica o diastólica caen en diferentes categorías, la más elevada de las presiones es la que se toma para asignar la categoría de clasificación.

Tabla 4.2. Clasificación de la presión arterial (según cifras para adultos de 18 años o más)

Categoría Sistólica		Presión arterial (mm Hg) Diastólica	
Normal		Menos de 120	Menos de 80
Prehipertensión		120 - 139	80 - 89
Hipertensión*	Grado I	140 - 159	90 - 99
	Grado II	160 - 179	100 - 109
	Grado III	180 y más	120 y más
	Hipertensión sistólica aislada	140 y más	Menos de 90

Fuente: Comisión Nacional Técnica Asesora para el Programa de Hipertensión Arterial de Cuba.

Conducta a seguir en los pacientes con hipertensión preoperatoria:

- Los pacientes con criterio de inclusión serán remitidos a la consulta de hipertensión preoperatoria (HTAPO) desde la consulta donde se determine su tratamiento quirúrgico, de la consulta de anestesiología donde se le detectó la HTA, donde se le difirió o suspendió la operación. Deberán llevar a esta consulta las investigaciones realizadas indicadas por el cirujano como parte del chequeo preoperatorio.
- Los pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad maligna (código 200) serán valorados el día que lleguen a la consulta sin turno previo.
- En la consulta de HTA preoperatoria se hará evaluación clínica integral del paciente, que incluye aspectos relacionados con la HTA, su impacto en órganos diana, grupo de riesgo del paciente, comorbilidad, tipo de operación, entre otras; así como las pruebas realizadas como parte del chequeo preoperatorio. Si fuera necesario, se indicarán otras investigaciones. Todos los datos obtenidos serán registrados en la historia clínica del paciente.
- De la evaluación realizada con relación a la PA pueden separarse dos grupos (fig. 4.3):
  - Los hipertensos de diagnóstico conocido o no, con o sin tratamiento. Se considera que un sujeto de 18 años o más es hipertenso cuando, sin estar agudamente enfermo ni tomar antihipertensivos, se le detectan cifras iguales o mayores de 140 mm Hg sistólica y/o 90 mm Hg diastólica, en dos lecturas diferentes que siguieron a la medición de la visita inicial.
  - Los hiperreactores o hipertensos eventuales, que son aquellos pacientes normotensos habituales pero que ante un estrés hiperreaccionan con HTA. Estos pacientes con frecuencia son evaluados de normotensos y constituyen una de las principales fuentes de suspensión operatoria, por lo que se hace necesario definir su estado de control estable o confirmar la sospecha de HTA verdadera con una medida ambulatoria

de 24 h (MAPA). Esto también permitirá identificar otras categorías de riesgo como, HTA enmascarada, de bata blanca, nocturna y al despertar, entre otras. Si no fuera factible el MAPA, puede medirse la reactividad del paciente mediante una prueba de provocación de HTA, a través de la prueba de estimulación por el frío (PEF) que forma parte de los aportes del hospital al trabajo con estos pacientes.

- Ante una PEF positiva se impone tratamiento farmacológico hasta que se haga negativa, lo que equivale a haber inhibido la respuesta hipertensiva ante el estrés, validado por ensayo clínico realizado en la institución. Se repite PEF a la semana de la inicial y seguimiento por consultas con frecuencia entre 7 y 15 días, según el caso, hasta su control estable. Se recomienda realizar MAPA a todos los pacientes con riesgo medio o elevado siempre que sea posible.

Si no fuera posible realizar MAPA o PEF: como recurso alternativo para el diagnóstico de control, se solicitará al paciente traer a la siguiente consulta siete mediciones de la presión arterial en días diferentes, que se promediarán con iguales cifras de referencias. De acuerdo con la posibilidad, se utilizará automedida con sus cifras propias de referencias.

Una vez alcanzado el control, verificado por los métodos disponibles, los pacientes se remitirán de nuevo a las consultas quirúrgicas para su programación. Se considera que no deben incluirse en la programación hasta que estén de alta de la consulta de HTA preoperatoria, con control de HTA. El control desde la etapa ambulatoria es la elección, por condicionar menos morbilidad según la mayor parte de los criterios

Recomendaciones terapéuticas

Todo tratamiento antihipertensivo tendrá como base las modificaciones del estilo de vida con especial énfasis en el aporte adecuado de sodio y potasio.

Los fármacos antihipertensivos de elección son los betabloqueadores cardio-selectivos sin actividad simpática intrínseca, por su probada efectividad antihipertensiva en estos pacientes bajo fuerte exposición al estímulo simpático (tabla 4.3). La dosis será la individualizada, dentro de la permisible para el fármaco. En el caso del hiperreactor normotenso, se utilizará la dosis terapéutica menor para el fármaco; si es necesario aumentar, se utilizará adicionalmente la mitad de la dosis inicial.

Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos y los agonistas centrales pueden ser buenas alternativas cuando no pueden utilizarse los betabloqueadores. En los últimos años ha crecido la información sobre el uso conveniente de la clonidina (agonista central) por sus beneficios adicionales en los pacientes quirúrgicos en relación con la anestesia. En la institución se han obtenido buenos resultados con la metildopa sola o combinada con un calcio-antagonista dihidropiridínico.

Se difieren los IECA y ARA II para iniciar tratamiento, por las hipotensiones severas reportadas. Si el paciente está tratado y controlado con estos medicamentos, se pueden mantener, con la información al anestesiólogo y la recomendación de que el día de la

operación no debe tomarlo. De acuerdo con la valoración del hipertenso puede darse una dosis de un antagonista de calcio de acción prolongada.

Los diuréticos se usarán a baja dosis y se recomienda no tomarlos el día de la operación. Se considera que cualquier fármaco que controle la presión puede ser válido, siempre que se use en relación con la anestesia y se tengan en cuenta las observaciones planteadas.

Tabla 4.3. Medicamentos y dosis a utilizar

Grupos farmacológicos		Fármacos	Dosis	Frecuencia
B bloqueadores		Atenolol	25 - 100 mg	1 vez/día
		Bisoprolol	2,5 - 10 mg	1 vez/día
		Metoprolol	50 - 100 mg	1 - 2 veces/día
Calcio-antagonistas	Dihidro-piridínico	Nifedipina AP	30 - 60 mg	1 vez/día
		Amlodipino	2,5 mg	1 vez/día
		Lercarnidipino	10 - 20 mg	1 vez/día
	No dihidro-piridinico	Diltiazem AP	120 - 400 mg	1 vez /día
		Verapamilo AC	80 - 320 mg	3 veces/día
		Verapamilo AP	120 - 360 mg	1-2 veces/día
Agonistas centrales Metildopa		Clonidina	0,1 – 0,8 mg	2 veces/día
		250 - 1000 mg	2 veces/día	

Se utilizarán los fármacos antihipertensivos a las dosis recomendadas que se relacionan en la tabla 4.1.

Metodología de la prueba de estimulación por el frío:

Materiales necesarios: hielo, depósito para el agua, termómetro de agua, equipo de medida automática de HTA o esfigmomanómetro calibrado, camilla, personal entrenado.

- Desarrollo de la prueba:
  - Paciente acostado en posición supina.
  - Manguito ajustado al brazo derecho.
  - Se introduce la mano izquierda hasta la apófisis estiloides del cúbito en el depósito con hielo y agua, a temperatura de 4 °C comprobada por termómetro, por espacio de hasta 2 min.
  - En el caso de no disponer del equipo de medición automática, puede realizarse la prueba utilizando estetoscopio y esfigmomanómetro con mediciones cada 15 segundos.
- Resultado de la prueba:
  - Positiva: si la presión arterial sistólica y/o diastólica, se eleva 20 mm Hg al primer minuto de la prueba. Detener la prueba si antes de 2 min se alcanza o rebasa cifras de positividad.

– Criterios de exclusión de la prueba:
  - Presentar malformaciones congénitas o trastornos adquiridos de los miembros superiores que de alguna manera dificulten la realización de la prueba.
  - Tener cualquier trastorno disautonómico.
  - Tener cifras tensionales iguales o mayores de 140/90 mm Hg.

Se mantendrá control del cumplimiento del criterio de suspensión o posposición operatoria por HTA por el Servicio de Anestesiología, según criterio preestablecido y se enviará a consulta de HTA preoperatoria a los casos que se considere con criterio de inclusión en el protocolo. El control tensional intra y posoperatorio inmediato (en la Sala de Recuperación) es responsabilidad del anestesiólogo.

A todos los pacientes que se decida intervenir, el cirujano preguntará sobre el antecedente de HTA y, en caso positivo, se enviará a la consulta de HTA preoperatoria.

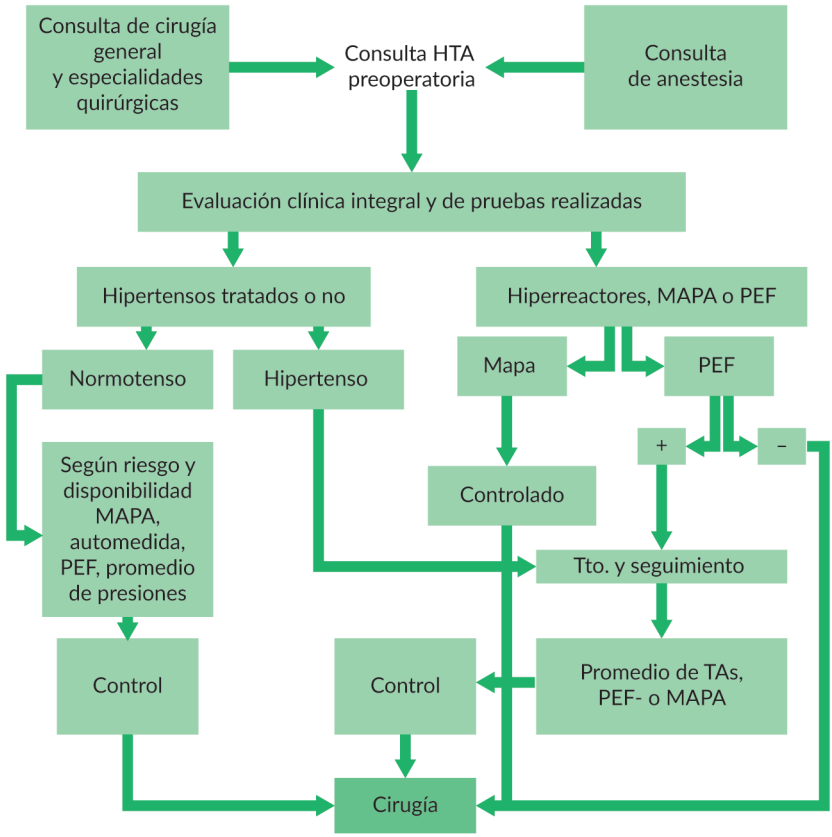


Fig. 4.3. Algoritmo de atención prequirúrgica al hipertenso. Leyenda: PEF, prueba de estimulación por el frío. TAS, tensión arterial sistólica.

Seguimiento. Cada paciente a su alta de la consulta de HTA preoperatoria recibirá por escrito cita abierta para la misma consulta después de operado, con el propósito de recibir información sobre la operación y completar los datos posoperatorios de la encuesta, revisando la historia clínica. Se revisará con una frecuencia no mayor de un mes, por un miembro del grupo de trabajo, el registro de operados de recuperación; lo que permitirá detectar casos operados que no acudan a la cita posoperatoria por cualquier causa. Cada encuesta concluida se pasará a la base de datos automatizada que se creará con las variables.

Referencias bibliográficas

1. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial. Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/hipertension_arterial_guia_diagnostico/hipetension_arterial_guia1.pdf
2. Whelton P, Carey R, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Bryan W. Harmonization of the American Collage of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/hypertension guidelines. Circulation. 2022;146(11):868-877. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602
3. Ramírez O,Garzón V, Ibarra P. Consideraciones perioperatorias en pacientes con hipertensión: el día de su cirugía. Rev Chil Anest. 2023;52(1):17-23. DOI: https://doi.org/10.25237/revchilanestv5202111644
4. Pozo HA, Leiva SLE. Eficacia de la prueba de estimulación por frío para diagnosticar control tensional estable en el hipertenso. Med Int Mex. 2009;25(3):183-190. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2009/mim093d.pdf
5. Howell SJ, Sear JW, Foëx P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. Br J Anaesth. 2004;92(4):570-83. DOI: https://doi.org/10.1093/bja/aeh091
6. Mille JE, Ortiz MJJ, Rocha MJF. La hipertensión arterial perioperatoria-factor de riesgo. Rev Mex Anest. 2017;40(Suppl: 1):100-102. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas171ad.pdf
7. Lobos UD, Torres P. Objetivos de presión arterial en el peíiodo perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía no cardiaca. Bol Anest. 2021; 1:7-12. Disponible en: https://boletinanestesia.uchile.cl/index.php/BA/article/view/64529
8. Howell SJ, Sear JW, Foëx P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. Br J Anaesth. 2004;92(4):570-83. DOI: https://doi.org/10.1111/anae.14239
9. Auerbach AD, Goldman L. Beta-blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. JAMA. 2002;287(11):1435-44. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.287.11.1435
10. Matoses JMS, García CN, Álvarez EJ, Argente NP. Hipertensión arterial en el paciente quirúrgico. Adecuación de la medicación y criterios de suspensión. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.redar.2019.11.010



Monitorización ambulatoria de la presión arterial

Haydee Aurora del Pozo Jerez, Manuel Delfin Pérez Caballero, Johanka Avila Padrón

Se estima que la medida de la presión arterial clínica o manual es el procedimiento más utilizado universalmente para el diagnóstico, evolución y tratamiento de la HTA, a pesar de estar sesgadas por múltiples factores. Entre ellos se encuentran que refleja un momento concreto de un período circadiano permeado de las fluctuaciones intrínsecas de la presión arterial, las influencias internas y externas que sobre ella ejercen diversos factores, además de otros sesgos derivados de fallas en la técnica y otras.[1-4]

Diversos estudios observacionales y metaanálisis sugieren la asociación independiente de la variabilidad de la presión arterial con complicaciones cardiovasculares, cerebrales y daño en órganos diana.[1,4,5] La precisión en la medición se hace imprescindible para lograr el control y evitar sobretratamietos que condicionen efectos adversos.[1,4,6,7] Las directrices actuales recomiendan el uso generalizado de MAPA y automedida de la presión arterial (AMPA) para la detección de hipertensión de bata blanca, hipertensión enmascarada, hipertensión resistente y otras condiciones clínicamente relevantes.[8,9]

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) es la toma automatizada y periódica de la presión arterial en 24 h o más. Es un método exacto, objetivo, no invasivo. Permite conocer el ciclo circadiano de la presión arterial y los valores promedio de la presión sistólica y diastólica, diurna y nocturna, en actividad y reposo. Permite clasificar al paciente estudiado de acuerdo con su comportamiento en *dipper*, *non dipper*, *dipper* acentuado o *dipper* inverso, cuyas características son las siguientes:

– *Dipper*: durante la noche disminuyen los valores promedios de la presión sistólica entre 10 y 20 % respecto al promedio diurno.

- *Non dipper*: durante la noche los valores promedios de la presión sistólica disminuyen menos de 10 % o aumenta hasta un 10 % respecto al promedio diurno.
- *Dipper* acentuado: durante la noche los valores promedios de la presión sistólica disminuyen más de 20 % respecto al promedio diurno.
- *Dipper* inverso: durante la noche los valores promedios de la presión sistólica aumentan más de 10 % respecto al promedio diurno.

Estos términos utilizados en la literatura universal, cuyo vocablo de origen anglosajón se adoptaron en nuestro medio tienen una gran significación al tener en cuenta el perfil circadiano de la presión arterial en su variabilidad. Estudios han demostrado que aún en individuos normotensos que tienen un perfil *non dipper* o una variante de este que es el *dipper* inverso, puede asociarse a una elevada morbilidad y mortalidad por enfermedades cerebro y cardiovasculares.[1,4,5]

En pacientes con un patrón *dipper* acentuado pueden lesionarse órganos diana por trastornos en su perfusión y se ha demostrado la presencia de demencia vascular o empeoramiento de la función renal en pacientes portadores de enfermedad renal crónica.[5,10] La conversión de patrones que se relacionan a un mayor riesgo cardiovascular es hacia patrones más fisiológicos en el ritmo circadiano de la variabilidad tensional y, por tanto, constituye un objetivo en la terapéutica obtener un adecuado descenso de los promedios nocturnos en relación con los promedios obtenidos durante el ciclo diurno, siempre que se pueda.[10]

En el MAPA de pacientes hipertensos también pueden evaluarse algunas otras variables que denotan riesgo cardiovascular y que permiten realizar ajustes en el tratamiento:

- Hipertensión al despertar: el promedio de las mediciones realizadas en el intervalo de una hora antes y una hora después del horario que el paciente declara que se despertó es mayor o igual que 135/85 mm Hg. La hipertensión al despertar ha sido asociada con una mayor incidencia en eventos cardiacos y vasculares cerebrales.
- Hipertensión nocturna: el promedio de presión arterial nocturna está por encima de 120/75 mm Hg, mientras que el promedio de presión arterial diurno es inferior a 135/85 mm Hg.

La hipertensión nocturna es una situación más peligrosa que confiere un peor pronóstico, ya que se asocia más a la mortalidad cardiovascular y a la enfermedad cerebrovascular.

Para realizar MAPA en los pacientes que posean criterio de inclusión se deberá establecer coordinación con el Laboratorio de MAPA. En este laboratorio se atienden todos los pacientes con indicación y todos los aspectos relacionados con el mismo, incluyendo consultas inter e intradisciplinaria, entrenamientos a especialistas, entre otros. Previo turno, diariamente se colocan tantos equipos como disponibilidad exista. Se hacen tres mediciones manuales de la presión arterial. Se le orienta al paciente la relación escrita que debe traer sobre las incidencias, horario de la ingestión de los medicamentos, alimentos, reposo, actividad.

Criterios de admisibilidad

Se tienen en cuenta los siguientes criterios:

- Sospecha de HTA en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y promedios ambulatorios sugestivos en mediciones manuales.
- Sospecha de HTA de bata blanca.
- Diagnóstico de hipertensión enmascarada.
- Hipertensión refractaria o de difícil control.

Hipertensos con diabetes u otras afecciones cardiovasculares o renales:

- Sospecha de hipertensión secundaria.
- Hipertensión nocturna sospechada.
- Hipertensión al despertar.
- Hipotensión sospechada.
- Valorar control en pacientes con o sin tratamiento.
- Cronoterapia.
- Que el paciente acepte realizarse el MAPA.

Criterios de exclusión:

- Alergia por contacto al manguito del dispositivo.
- Púrpuras de cualquier causa, trastornos de la coagulación de cualquier tipo o fragilidad capilar significativa, tratamiento con anticoagulantes.
- Arritmias que interfieran con el método oscilométrico de la toma de presión arterial.

Empleo del equipo HIPERMAX:

- Colocar el manguito inflable de manera que ocupe las ¾ partes de la circunferencia del brazo derecho si no existen impedimentos para ese lado.
- Ajustar a la cintura el cinto adaptable con el equipo.
- Tomar datos del paciente e introducirlos en el equipo.
- Realizar la configuración del equipo, que puede hacerse directamente en el mismo o mediante su conexión con la computadora.
- Ajustar dos períodos de tiempo para las tomas de tensión arterial:
  - Diurno: toma de la tensión arterial de 7 a.m. a 10 p.m., con intervalos de 15, 20 o 30 min, según las características del paciente y del estudio.
  - Nocturno: tomas de la tensión arterial 10 p.m. a 7 a.m., cada 30 min o 1 h.

Instrucciones al paciente. Se explican al paciente las características del estudio y la duración del mismo para lograr la mejor calidad de las mediciones y, por tanto, una buena calidad en el estudio que se le realizará, debe conocer los siguientes aspectos:

- HIPERMAX realizará el monitoreo de su presión arterial y su frecuencia cardiaca durante 24 h. Este será colocado y retirado durante su visita a la consulta.

- HIPERMAX inflará automáticamente la banda o manguito en los intervalos que hayan sido programados por el médico, si la toma de presión arterial no es adecuada, se realizará un reintento a los 5 min de la toma anterior.
- Mantenga su brazo relajado y no se mueva durante el inflado y deflación de la banda, para evitar posibles errores en las mediciones.
- HIPERMAX posee una tecla que queda expuesta una vez colocada la cubierta del equipo que al presionarla permite realizar una medición adicional, en caso de sentir alguna anomalía o bien para abortar la medición en curso, durante el inflado o deflación de la banda.
- No presione las demás teclas del equipo porque puede causar que finalice el estudio inadecuadamente.
- No moje el equipo.
- Si el médico le indicó que realice la medición de hipotensión ortostática, proceda de la siguiente forma:
  - Al despertarse, sin levantarse de la cama, realice una medición manual presionando la tecla indicada por el médico. Anote la hora a la que realizó esta medición.
  - Repita este procedimiento a los 5 min después de sentarse y de ponerse de pie. Las tres mediciones quedarán registradas para su posterior análisis.
- Anote en la tabla siguiente cualquier anomalía que haya ocurrido durante el estudio, así como otra información que sea de interés para el médico.
- Refleje la hora en que se durmió y se despertó.

Para realizar la lectura de los resultados por el médico especialista del laboratorio:

- Retirar el equipo y conectarlo al puerto de la computadora en la que está instalado el sistema para su interpretación.
- Revisar las tablas de datos.
- Imprimir los resultados en tablas y gráficos e informarlos.
- Enviar al médico de asistencia a través del paciente o mediante correo electrónico a las unidades que lo posean.
- Previamente, los resultados de los estudios realizados serán explicados al paciente.
- Los datos recibidos por el médico de asistencia por escrito pueden ser optimizados si se realiza un análisis de conjunto con el paciente acerca de los eventos detectados en las 24 h de estudio, así como la dosis y distribución horaria de los medicamentos que se utilizaron ese día (tabla 4.4).

No han sido descrito complicaciones con la MAPA, a excepción del posible escozor por el material que recubre al manguito.

Tabla 4.4. Clasificación y criterios diagnósticos de HTA según MAPA

Criterio		Normal (mm Hg)
Presión arterial sistólica	Diurna	< 135
	Nocturna	< 120
	En 24 h	< 130
Presión arterial diastólica	Diurna	< 85
	Nocturna	< 75
	En 24 h	< 80
Presión de pulso	Diferencia entre presión sistólica y diastólica	< 50

Seguimiento ambulatorio. A cada paciente que se le realiza MAPA se le da consulta de seguimiento por el médico de asistencia. A aquellos pacientes con índices predictivos de riesgo, cronoterapia o en los que se diagnostica HTA de bata blanca o enmascarada, se dará consulta pertinente colaborativa por el laboratorio, con vistas a evaluar la cronoterapia y la normalización del perfil de descenso de la curva de presión hacia patrones de mejor pronóstico. La realización de MAPA queda registrada en una base de datos que puede consultarse cada vez que el paciente necesite repetirse el estudio.

Referencias bibliográficas

1. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021;39(7):1293-1302. DOI: https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843
2. González GA. Monitoreo ambulatorio de la presión arterial. Sus indicaciones y su utilidad para el manejo del paciente hipertenso. Sociedad Interamericana Cardiología. 2022 Jul. Disponible en: https://www.siacardio.com/editoriales/prevencion-cardiovascular/monitoreo/
3. Hermidia DRC, Smonlensky MH, Ayala GDE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, Haus H, et al. Recomendaciones 2013 para el uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial para el diagnóstico de hipertensión arterial en adultos, valoración de riesgo cardiovascular y obtención de objetivos terapéuticos (resumen). Clin Invest Arterioscl. 2014;25(2):74-82.
4. Gijón CT, Gorostidi M, Banegas JR, de la Sierra A, Segura J, Vinyoles E. et al. Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019. Hipertension Riesgo Vasc. 2019;36(4):199-212. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.05.002

5. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. Hypertension. 2010;56(5):765-73. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149
6. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial. Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/hipertension_arterial_guia_diagnostico/hipetension_arterial_guia1.pdf
7. Pozo JHA del, Urbina AAJ, Avila PY, Hidalgo CT. Valoración de un promedio de mediciones de presión arterial sistémica en el estado de control de la hipertensión arterial. Acta Méd. 2019 Oct; 20(2)e06. Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/27
8. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-1357. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
9. Whelton P, Carey R, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Bryan W. Harmonization of the American Collage of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/ European Society of Hypertension Blood Pressure/ hypertension guidelines. Circulation. 2022;146(11):868-877. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602
10. Navarro UOD, Picón JYA, Conde-Cardona G, Fernández YLJ, Zabala CC, López GJ, et al. Utilidad del monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas en una población con alto riesgo cardiovascular. Cir Cir. 2020;88(5). DOI: https://doi.org/10.24875/ciru.20001576



Preeclamsia grave/eclampsia

Alexis Martínez Valdés, Nora Lim Alonso, Armando Pardo Núñez

Conocida desde la antigüedad, la eclampsia es una enfermedad propia de la gestación humana, responsable de un notable incremento en las tasas de morbimortalidad materna y perinatal. Forma parte de lo que se ha denominado Enfermedad Hipertensiva de la Gestación (EHG). La preeclampsia y la eclampsia son estadios de una misma enfermedad, la diferencia entre ellas estriba en la presencia de convulsiones o coma en la eclampsia, además de otros signos y síntomas de la preeclampsia.

Constituye la primera causa de muerte materna en los países desarrollados y la tercera en países en vía de desarrollo. Es responsable de la sexta parte de la mortalidad materna, del 20 al 30 % de la mortalidad fetal, y representa el 25 % de los motivos de hospitalizaciones por embarazos complicados. Según estimaciones de la OMS, más de 200 000 muertes maternas ocurren cada año en el mundo como consecuencia de las complicaciones derivadas de la preeclampsia/eclampsia. En Cuba está entre las cinco primeras causas de muerte materna. En estudios de serie de pacientes realizados en la unidad, ha representado la tercera causa de ingreso y la cuarta de mortalidad materna.[1]

La preeclampsia/eclampsia es una enfermedad sistémica, propia de la raza humana que aparece después de las 20 semanas de gestación y que se caracteriza por hipertensión, edemas y proteinuria, que puede evolucionar hacia la convulsión y/o el coma, en la que la alteración patológica fundamental es un daño orgánico y bioquímico a nivel del endotelio vascular. La preeclampsia/eclampsia forma parte de un espectro de condiciones conocidas como desórdenes hipertensivos o enfermedad hipertensiva del embarazo, que tienen en común la existencia de hipertensión arterial. Puede ocurrir antes o durante el parto, o en los primeros días del puerperio.[1,2]

Criterios diagnósticos

- Hipertensión: cifras elevadas de tensión arterial de 140/90 mm Hg o más, en dos determinaciones consecutivas con intervalos de 6 horas, o una toma única de 160/110 mm Hg, en ausencia de antecedentes de hipertensión crónica y cuando la hipertensión aparece después de las 20 semanas de gestación.
- Proteinuria: 300 mg o más en una muestra de orina de 24 horas.
- Alguno (al menos uno) de los siguientes criterios de gravedad:[3,4]
  - Síntomas de disfunción del sistema nervioso central: visión borrosa, escotomas, cefalea severa, alteración del nivel de conciencia.
  - Síntomas de distensión de la cápsula de Glisson: dolor severo en hipocondrio derecho, náuseas o vómitos.
  - Daño hepatocelular: elevación de transaminasas al doble del valor de referencia del laboratorio.
  - Hipertensión arterial severa: presión arterial sistólica igual/mayor de 160 mm Hg o diastólica igual/mayor de 110 mm Hg en, al menos, dos ocasiones separadas 6 h entre sí.
  - Trombocitopenia: menor de 100 000 plaquetas/mm^3.
  - Proteinuria: 2 g o más en 24 h.
  - Oliguria: menor de 500 mL en 24 h.
  - Crecimiento fetal retardado severo.
  - Edema pulmonar o cianosis.
  - Accidente cerebrovascular.

Cuadro clínico. Además de los síntomas y signos que conforman los criterios diagnósticos se describen:[4]

- Cefalea.
- Epigastralgia.
- Trastornos visuales, escotomas, visión borrosa, ceguera temporal.
- Hiperreflexia osteotendinosa.
- Oliguria.
- Edemas en cara y manos que no desaparecen con el reposo.

Clasificación. La preeclampsia/eclampsia debe considerarse como una misma enfermedad, por lo que cualquier clasificación responde a fines didácticos. Clásicamente y atendiendo a la magnitud de los síntomas y signos que la caracterizan se clasifica en:[5]

- Preeclampsia sin signos de agravamiento (leve).
- Preeclampsia con signos de agravamiento (grave).
- Eclampsia.

Dentro de las formas graves de hipertensión inducida por el embarazo admitidas en la UCI, se identifican cuatro subtipos de una misma entidad nosológica:

- Eclampsia.
- Preeclampsia grave.
- Síndrome HELLP (*hemolysis*, *elevated liver enzymes*, *low platelets*) una variante de preeclampsia grave.
- Preeclampsia sobreimpuesta.

El síndrome HELLP representa una variedad de preeclampsia grave, con anemia hemolítica no autoinmune, plaquetopenia por consumo y trombosis sinusoidal con isquemia o necrosis hepática periportal. Se particulariza de la preeclampsia grave por presentar mayor riesgo de complicaciones, rápida evolución y elevada mortalidad materna y fetal.

Su cuadro clínico se presenta con astenia, anorexia, adinamia, nauseas persistentes, vómitos, dolor epigástrico o sangrado en mucosas con o sin hipertensión arterial. Se valoran dos clasificaciones, de Mississippi y de Tennessee, que se muestran en la tabla 4.5. Las formas completas incluyen los tres elementos mientras que las formas incompletas incluyen dos de los tres criterios.

Tabla 4.5. Clasificaciones del síndrome HELLP

Clasificación	Plaquetopenia		Hemólisis y disfunción hepática
De Mississippi	Clase 1	menor de 50 000/mm3	LDH ≥ 600 UI/L TGO, TGP o ambas mayores de 40 UI/L
	Clase 2	51 000 a 100 000/mm3	
	Clase 3	101 000 a 150 000/mm3	
De Tennessee	Menor de 100 000/mm3		LDH ≥ 600 UI/L TGP mayor de 70 UI/L

Pruebas diagnósticas:

- Hemograma con diferencial.
- Frotis de sangre periférica.
- Coagulograma.
- Productos de degradación del fibrinógeno (PDF).
- Glicemia.
- Creatinina, urea.
- Bilirrubinas, TGO, TGP, fosfatasa alcalina, LDH.
- Proteínas totales y albúmina.
- Proteinuria de 24 h.
- Determinación de magnesio sérico.
- Gasometría arterial y ionograma.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Radiografía de tórax.

- Ultrasonidos abdominal y ginecológico.
- Tomografía computarizada (TC), si hay signos de focalización neurológica o de hipertensión endocraneana.

Recomendaciones terapéuticas

El tratamiento de la preeclampsia tiene tres objetivos:[5-10]

- Prevenir las convulsiones.
- Control de la hipertensión.
- Interrupción de la gestación.

El tratamiento medicamentoso se muestra en la tabla 4.6.

Tabla 4.6. Resumen del tratamiento de la preeclampsia

Líneas de tratamiento	Medicamento	Indicaciones
Hipotensores	Hidralazina	5 mg en 10 min de solución salina por vía intravenosa muy lento Repetir a los 15 - 20 min en bolos hasta 4 dosis o de 1-5 µg/kg/min en infusión continua
	Labetalol	De inicio 10 mg por vía intravenosa, seguido de 20 mg a los 10 min Luego hasta dos dosis de 40 mg No sobrepasar de 220 mg
	Nifedipina	10 mg por vía oral o sublingual que se puede repetir a los 30 min Luego continuar con 10 mg cada 8 horas
	Nitroprusiato	0,25 a 8 µg/kg/min si no hay respuesta a los fármacos anteriores Considerar toxicidad en el feto
Manejo de la volemia	Furosemida	0,5 - 2 mg/kg/dosis vía intravenosa Indicada siempre si hay claudicación del ventrículo izquierdo
	Hidratación	25 - 35 mL/kg con cloro sodio o Ringer lactato
Profilaxis de la crisis convulsiva	Sulfato de magnesio	De inicio 6 g Continuar con 1 g/h en infusión continua
Si trastorno de la coagulación se puede utilizar	Plasma fresco congelado	10 mL/kg por vía intravenosa según coagulograma y estado de la volemia
	Crioprecipitado	2 UI/día
	Plaquetas	Si menos de 50 000: 2 – 6 UI/día
Administrar calcio intravenoso si se trasfunden glóbulos rojos		

Otros medicamentos:

- Fluidoterapia: se valorará de acuerdo a vigilancia hemodinámica, llegando incluso a monitoreo invasivo mediante la colocación de catéter de flotación (Swan-Ganz) tomando en consideración la complejidad de la administración de los fluidos. La calidad de los líquidos a infundir estará en relación con las determinaciones de electrolitos seriadas y estricto balance hidromineral.
- Protección gástrica en el siguiente orden de prioridades:
  - Medicamentos que mejoran la defensa de la mucosa: sucralfato, en tableta o por sonda nasogástrica el contenido del sobre de 1 g diluido cada 6 h.
  - Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol (bulbo 40 mg o cápsula 20 mg) 20 mg por vía oral o intravenosa, una o dos veces al día, o
  - Antagonistas de los receptores H_2: ranitidina (ámpula 50 mg) 150 mg, cada 12 horas, por vía intravenosa.

Terapia operatoria:

- Interrupción de la gestación: único tratamiento eficaz reconocido. Se realizará dependiendo de la edad gestacional, la madurez fetal y las pruebas de bienestar fetal. La presencia de crecimiento intrauterino retardado (CIUR) define a la preeclampsia como grave.[10]
- Existen condiciones que impiden la conducta expectante en relación a la interrupción de la gestación en la preeclampsia grave como son:
  - Eclampsia.
  - Síndrome HELLP.
  - Edema agudo del pulmón.
  - Transaminansas elevadas.
  - Hipertensión grave sostenida.

Tratamiento higiénico–dietético:

- Vigilancia estricta médica y de enfermería.
- Medir signos vitales cada 1 h o menos.
- Diuresis horaria.
- Balance hidromineral estricto.
- Monitorización cardiovascular continua.
- Seguimiento de oxigenación por oximetría de pulso o gasometría.
- Realizar fondo de ojo.
- Indicar los exámenes complementarios a su llegada a la UCI.
- Manejo de la vía aérea, mantenerla permeable y si es necesario, proceder con ventilación mecánica.
- Protección de la paciente contra traumas derivados de caídas, mordeduras de la lengua, etc.

Tratamiento de las convulsiones: En presencia de convulsiones (estado de eclampsia) a lo anterior se añade:[5,9]

- Sulfato de magnesio: de 6 a 7 g en bolo al inicio, diluidos en 100 mL de solución salina 0,9 %, administrados lentamente, durante 20 a 30 min. La dosis de mantenimiento es igual que la propuesta para la preeclampsia.
- Diazepam: (ámpula 5 mg) 0,2 mg/kg, por vía intravenosa.
- Midazolan: (ámpula 10 mg) 0,2 mg/kg, por vía intravenosa.
- Lorazepam: (ámpula 10 mg) 0,1 mg/kg/h, por vía intravenosa.
- Difenilhidantoína sódica: (bulbo 250 mg) 15 mg/kg a pasar en 1 h. Dosis mantenimiento: 250 a 500 mg cada 6 u 8 horas, o hasta alcanzar 17 mg/Kg.
- Tiopental: (bulbo 50 mg) Dosis inicial de 3 a 5 mg/kg por vía intravenosa. Dosis de mantenimiento de 1 mg/kg/h en infusión continua.

Complicaciones:[6-10]

- Neurológicas: eclampsia, hemorragia cerebral, edema cerebral.
- Cardiopulmonares: *shock*, edema pulmonar, derrame pleural, derrame pericárdico.
- Renales: glomeruloendoteliosis, necrosis cortical, insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico.
- Hematológicas: volumen plasmático disminuido, trombocitopenia, hemólisis microangiopática, coagulación intravascular diseminada.
- Hepáticas: hemorragia subcapsular, insuficiencia hepática aguda.
- Oculares: desprendimiento de retina.
- Placentarias: desprendimiento prematuro de placenta.

Criterios para alta o traslado: Se trasladará a la paciente hacia el servicio de Cuidados Perinatales de su hospital materno de procedencia, previa valoración y conocimiento de su obstetra de asistencia y comunicación al Programa de Atención Materno Infantil (PAMI) Provincial, si cumple con los siguientes criterios:

- Ventilación espontánea.
- Ninguna evidencia de disfunción de órganos
- Control de la tensión arterial.

Referencias bibliográficas

1. Botella LIJ. Las gestosis o toxemias del embarazo En: Patología obstétrica. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1982. p. 5-43.
2. Cunningham F, Gary MD. Review article: Current concepts: hypertension in pregnancy. N Engl J Med 1992;326:927-932. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199204023261405
3. Fishel BM, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S): S1237-S1253. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.037

4. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG. Practice Bulletin Summary, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):1492-1495. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003892
5. Lim AN, Martínez A, Pardo A. Capítulo 5. Preeclampsia grave-eclampsia en cuidados intensivos. En: Colectivo de autores. Principales emergencias obstétricas que causan ingreso en las unidades de cuidados intensivos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2021. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/principales_emergencias_obstetricas/principales_emergencias_obstetricas.pdf
6. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. Lancet. 2021; 398(10297):341-354. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7
7. De Barros JFS, Amorim MM, De Lemos CDG, Katz L. Factors associated with severe maternal outcomes in patients with eclampsia in an obstetric intensive care unit: A cohort study. Medicine (Baltimore). 2021;100(38):e27313. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000027313
8. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaithong P, Bosco M, Suksai M, Gallo DM, Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S):S786-S803. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001
9. Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S):S1211-S1221. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.027
10. Sakiridis I, Giouleka S, Arvanitaki A, Giannakoulas G, Papazisis G, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Gestational hypertension and preeclampsia: An overview of national and international guidelines. Obstet Gynecol Surv. 2021;76(10):613-633. DOI: https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000942



Síndrome coronario agudo

Noel E. Peña Fernández, Mirtha López Ramírez, Vivian Jarque Varela

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han convertido en la primera causa de muerte y de años potenciales de vida perdidos tanto en los países industrializados como en aquellos en vías de desarrollo.[1] Según la Organización Panamericana de la Salud en América del Sur y el Caribe, las enfermedades cardiovasculares causan tres veces más muertes y discapacidades que las enfermedades infecciosas. Desde el año 2020, siete de cada diez muertes en América Latina fueron por enfermedades no transmisibles y la cardiopatía isquémica la principal causa encabezada por el infarto agudo del miocardio (IMA).[2] En Cuba, en el año 2022, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte y el IMA fue la segunda manifestación más frecuente de cardiopatía isquémica como causa de muerte en ese mismo año.[3]

Numerosos aspectos clínicos y relacionados con los resultados de exámenes complementarios pueden modificar la fisiopatología, el curso clínico y el pronóstico del IMA. Esta información resulta de gran interés porque se puede obtener en la evaluación inicial del paciente con métodos sencillos, económicos y accesibles. Además permite elegir la estrategia de reperfusión más apropiada y el modo específico de tratamiento según el pronóstico anticipado de cada paciente.[4]

El síndrome coronario agudo (SCA) es un término operacional utilizado de manera prospectiva en el momento de la valoración inicial del paciente, permite tomar una conducta terapéutica sin retraso antes de llegar al diagnóstico definitivo. Engloba una constelación de signos y síntomas sugestivos de isquemia miocárdica aguda. La presencia de complicaciones determina el pronóstico del síndrome coronario agudo ya que pueden modificar su curso clínico por inestabilidad hemodinámica, deterioro de la función ventricular o por su propio potencial letal.[5,6]

Resulta de vital importancia conocer los factores pronósticos de complicaciones de este síndrome y extensión del IMA, teniendo en cuenta su papel determinante en la mortalidad. Esto reduce los costos hospitalarios al permitir altas precoces, elegir aquellos con indicación de estudios invasivos y planificar la rehabilitación cardiaca y prevención secundaria.

Criterios de admisibilidad

Pacientes síndrome coronario agudo (dos variantes electrocardiográficas):

- Con elevación del segmento ST (SCACEST). Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente del segmento ST (mayor de 20 min). Generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. La mayoría de estos pacientes sufrirá un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST). En estos casos, el tratamiento es la reperfusión inmediata mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico.
- Sin elevación del segmento ST (SCASEST). Pacientes con dolor torácico agudo, pero sin elevación persistente del segmento ST. Los cambios electrocardiográficos pueden incluir elevación transitoria del segmento ST, depresión persistente o transitoria del segmento ST, inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T o el electrocardiograma puede ser normal.[7]

La evolución ulterior del electrocardiograma y de los marcadores de necrosis miocárdica nos permitirán llegar al diagnóstico definitivo de:

- Infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMACEST).
- Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMASEST).
- Angina inestable aguda (AIA).

Clasificación clínico-fisiopatológica del IMA:

- Tipo 1: IMA espontáneo. Causado por enfermedad coronaria aterotrombótica, debido a ruptura o erosión de una placa aterosclerótica.
- Tipo 2: desequilibrio entre el aporte de oxígeno miocárdico y la demanda, no relacionada con trombosis coronaria.
- Tipo 3: muerte súbita cardiaca, con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, acompañado de cambios isquémicos presumiblemente nuevos en el electrocardiograma o fibrilación ventricular, antes de obtener biomarcadores de necrosis miocárdica (BMN) o IMA detectado por autopsia.
- Tipo 4:
  - 4-a: IMA asociado a intervención coronaria percutánea (menor/igual a 48 h después del procedimiento).
  - 4-b: Asociado a trombosis del *stent*.
  - 4-c: Asociado a reestenosis del *stent*.
- Tipo 5: IMA perioperatorio.[8]

Diagnóstico

Diagnóstico de IMA tipos 1, 2 y 3. El término infarto agudo de miocardio se debe usar cuando haya daño miocárdico agudo con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y detección de un aumento o descenso de los valores de troponina cardiaca de alta sensibilidad (cTn) con al menos 1 valor por encima del del 99 percentil del límite superior de referencia (LSR) y al menos una de las siguientes condiciones:

- Síntomas de isquemia.
- Cambios significativos en el ST-onda T o bloqueo de rama izquierda o derecha, nuevos, o presumiblemente nuevos, en electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma.
- Evidencia detectada por imagen de nueva, o presumiblemente nueva, pérdida de miocardio viable o anomalía regional en la motilidad de la pared, siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica.
- Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia (no en los IMA tipos 2 o 3).[9]

Criterios de infarto de miocardio relacionado con procedimientos coronarios (infarto de miocardio tipos 4 y 5).[10] El infarto de miocardio relacionado con un procedimiento coronario hasta 48 h tras el procedimiento índice se define arbitrariamente por la elevación de los valores de cTn mayor de 5 veces el límite superior de referencia del percentil 99 en el infarto de miocardio tipo 4a y mayor de 10 veces en el infarto de miocardio tipo 5 en pacientes con valores basales normales.

Los pacientes con valores elevados de cTn antes de la intervención, pero estables (variación menor/igual del 20 %) o en descenso, deben cumplir los criterios de un aumento mayor de 5 o 10 veces y mostrar cambios en más del 20 % del valor basal. Además, deben cumplir al menos 1 de las siguientes condiciones:

- Cambios isquémicos nuevos en el electrocardiograma (este criterio solo se aplica al IM tipo 4a).
- Aparición de ondas Q patológicas nuevas.
- Evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable presuntamente nueva siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica.
- Hallazgos angiográficos compatibles con una complicación del procedimiento que limita el flujo, como disección coronaria, oclusión de una arteria epicárdica mayor o del injerto, oclusión/trombo de una rama lateral, alteración del flujo colateral o embolización distal.

La sola aparición de ondas Q patológicas nuevas cumple los criterios de infarto de miocardio tipo 4a o tipo 5 en cualquier procedimiento de revascularización, si los valores de cTn están elevados y en aumento, pero no alcanzan los umbrales especificados anteriormente para la intervención coronaria percutánea y la cirugía de *bypass* de la arteria coronaria.

Otros tipos de infarto de miocardio tipo 4 son el tipo 4b por trombosis del *stent* y el tipo 4c por reestenosis; ambos cumplen los criterios de infarto de miocardio tipo 1. La demostración posmortem de un trombo relacionado con un procedimiento cumple los criterios de infarto de miocardio tipo 4a o tipo 4b si se asocia con un *stent*.[2]

Diagnóstico de angina inestable aguda. Se realiza cuando los marcadores biológicos de necrosis miocárdica (MBN) son normales en el contexto clínico y/o electrocardiográfico compatible con isquemia miocárdica aguda.

El dolor anginoso en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) puede tener las siguientes presentaciones:

- Dolor anginoso prolongado en reposo (más de 20 min).
- Angina de nueva aparición (de novo), clase II o III de la clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense.
- Desestabilización reciente de una angina previamente estable, con características de angina como mínimo de clase III (angina in crescendo) de la Sociedad Cardiovascular Canadiense.
- Angina post-IMA [10]

Pruebas diagnósticas:

- Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones indicado tan pronto como sea posible, en el lugar del primer contacto médico, con un retraso máximo de 10 min. Si el ECG es ambiguo o no muestra evidencia clara de IMA, se debe repetir y comparar con registros anteriores.
  - En el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) la elevación del segmento ST (medida en el punto J) puede indicar una oclusión coronaria aguda en los siguientes casos: al menos 2 derivaciones contiguas con una elevación del segmento ST mayor/igual a 2,5 mm en los varones menores de 40 años, mayor/igual a 2 mm en los de 40 o más, o mayor/igual a 1,5 mm en las mujeres en las derivaciones V2-V3, o mayor/igual a 1 mm en otras derivaciones (en ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo o bloqueo de la rama izquierda).
  - En pacientes con IMA inferior, registrar las derivaciones precordiales derechas (V3R y V4R) en busca de la elevación del segmento ST e identificar el infarto del ventrículo derecho (VD) concomitante.
  - La depresión del segmento ST en V1-V3, especialmente cuando la onda T es positiva, equivale a la elevación del segmento ST, y la confirmación de una elevación del segmento ST mayor/igual a 0,5 mm registrada en las derivaciones V7-V9 identifica el IMA posterior.
  - Cuando hay bloqueo de rama izquierda nuevo, o presumiblemente nuevo, a los pacientes se les considera IMA con elevación del segmento ST y se les debe tratar de modo similar.
  - Los pacientes con IMA y bloqueo de rama derecha tienen mal pronóstico. Se debe considerar la estrategia de intervención coronaria percutánea (ICP) primaria (angiografía

urgente e ICP si está indicada) en caso de síntomas isquémicos persistentes en presencia de bloqueo de rama derecha.
  - Algunos pacientes con oclusión coronaria aguda pueden tener un electrocardiograma inicial sin elevación del segmento ST, debido a que se los explora muy precozmente tras el inicio de los síntomas (en estos casos hay que buscar ondas T hiperagudas, que pueden preceder a la elevación del segmento ST). Es importante repetir el electrocardiograma o monitorizar el segmento ST.
  - En el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), los cambios electrocardiográficos pueden incluir elevación transitoria del segmento ST, depresión persistente o transitoria del segmento ST (la depresión del segmento ST debe ser horizontal o descendente de al menos 0,5 mm en dos derivaciones contiguas), inversión de las ondas T, ondas T planas o seudonormalización de las ondas T o el electrocardiograma puede ser normal.
- Laboratorio: está indicado tomar muestras de sangre para determinar marcadores séricos en la fase aguda cuanto antes, pero esto no debe retrasar el tratamiento de reperfusión. Al ingreso del paciente se realizarán los siguientes complementarios:
  - Estudio completo de coagulación.
  - Hemograma.
  - Glicemia.
  - Creatinina plasmática.
  - Ionograma.
  - Lipidograma completo.
  - Aspartato aminotransferasa.
  - Alanino aminotransferasa.
  - Radiografía anteroposterior de tórax.
- Marcadores bioquímicos de necrosis: las troponinas cardiacas I (cTnI) y T (cTnT) son componentes del aparato contráctil de las células miocárdicas y se expresan casi exclusivamente en el corazón. No se ha descrito que se produzca una elevación de cTnI como respuesta al daño en tejidos no cardiacos, aunque si puede existir elevación de la cTnT en algunos casos, cuando hay daño de músculo esquelético. Las cTnI y cTnT son los biomarcadores de elección para la evaluación del daño miocárdico; se recomienda el uso de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn) en la práctica clínica. Otros biomarcadores, como la fracción MB de la creatinacinasa (CK-MB), son menos sensibles y específicos. La medición de la concentración de estas sustancias tiene valor diagnóstico y pronóstico. También son de utilidad para la estimación del tamaño del infarto y valorar la eficacia de tratamientos de reperfusión. Los biomarcadores de necrosis miocárdica que pueden utilizarse son:
  - Troponinas T ultrasensibles. Tiene una cinética de liberación muy precoz, apareciendo en la segunda hora del inicio de los síntomas en el 60 al 90 % de los pacientes.

Alcanza una concentración pico entre 20 y 24 h y pueden detectarse en plasma hasta 10 a 14 días posinfarto, aunque esto depende del tamaño de la necrosis. Este marcador no discrimina el mecanismo de liberación (isquémico, inflamatorio, tóxico, traumático), por lo que su interpretación siempre debe relacionarse con el contexto clínico del paciente. Se define la existencia de daño miocárdico cuando los valores sanguíneos de cTn son superiores al percentil 99 del límite superior de referencia. El daño puede ser agudo (cuando se produce un aumento dinámico o un patrón de descenso de los valores de cTn por encima del percentil 99 del límite superior de referencia en determinaciones consecutivas) o crónico (cuando los valores de cTn están persistentemente elevados).

- CK-MB masa. Es un marcador menos especifico que la troponina, se libera entre 4 y 6 h del inicio de los síntomas, alcanzando un valor pico entre 20 y 24 h. Se normaliza a las 72 h. El límite superior de referencia definido como el 99 percentil de una población de referencia depende del test de laboratorio que se use.
- CK-Total. Debido a su poca especificidad, actualmente solo se recomienda en ausencia de troponina o CKMB masa. Tiene una cinética de liberación muy similar a la CK-MB masa y el límite superior de referencia es de 200 U/L, considerándose diagnóstico de IMA cuando duplica esta cifra en al menos una ocasión durante la fase aguda del evento.

– Biomarcadores de estrés hemodinámico: Péptido natriurético tipo B (BNP) y fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP). No son marcadores de necrosis miocárdica. Se liberan por el aumento del estrés parietal y su elevación guarda una relación directa con el tamaño de la necrosis y el grado de disfunción ventricular. El NT-pro BNP, su cifra normal es de menos de 300 pg/mL y su elevación por encima de esta cifra tiene una relación lineal con el pronóstico a corto y mediano plazo de desarrollar Insuficiencia cardiaca y muerte. Útil para estratificar riesgo en los casos con disfunción ventricular.
– Ecocardiograma: informa sobre la localización y extensión de la zona infartada, tamaño y función ventricular, presencia de otras cardiopatías asociadas, o existencia de complicaciones pericárdicas o cardíacas. En este contexto se utiliza especialmente para:
  - Valoración de la función ventricular.
  - Diagnóstico de complicaciones mecánicas del infarto.
  - Detección de trombos intracavitarios.
  - Diagnóstico y localización del infarto en pacientes con bloqueo de rama izquierda o portadores de marcapasos.
  - Diagnóstico de valvulopatías asociadas.

La realización de un ecocardiograma durante la fase aguda del infarto no excluye la necesidad de repetir dicha exploración, u otra equivalente, destinada a valorar la función ventricular en la estratificación de riesgo previa al alta. Esto se debe a la mejoría evolutiva de la función ventricular que presentan algunos pacientes, especialmente aquellos en quienes se consigue reperfusión.

Recomendaciones terapéuticas en IMA con elevación del segmento ST

Medidas generales. Aunque lo primero que debe hacerse es la reperfusión para el restablecimiento precoz de la permeabilidad de la arteria obstruida, una serie de medidas generales previenen y detectan precozmente acontecimientos adversos:

- La monitorización electrocardiográfica continua desempeña un papel esencial, dada la aparición de arritmias graves en las primeras horas del IMA.
- El paciente debe ser trasladado hasta una unidad coronaria bajo control electrocardiográfico y con posibilidades de desfibrinación eléctrica en todo momento.
- Calmar el dolor si no se ha conseguido este objetivo antes del ingreso en la unidad coronaria. Para ello se utilizará la morfina en dosis repetidas de 3 a 5 mg sin sobrepasar un total de 20 mg, posterior a lo que se debe instaurar infusión continua de nitroglicerina (ámpula 5 mg) a dosis de infusión de 0,25 a 5 µg/kg/min. Se comienza por la dosis mínima, con incrementos paulatinos hasta que se logre el efecto deseado (alivio del dolor, control de la tensión arterial y/o congestión pulmonar).
- Tras una evaluación clínica inicial, monitorización incruenta de la presión arterial.
- Se establecerá un acceso venoso periférico con trocar.
- En el momento inicial del IMA es importante reducir el consumo de oxígeno miocárdico, para ello, controlar la situación de hiperactividad simpática de las primeras horas. La morfina utilizada para calmar el dolor tiene también un efecto sedante y simpaticolítico. Una explicación breve al paciente de su situación puede conseguir efectos más favorables que los ansiolíticos, que a veces son mal tolerados por los ancianos. El paciente permanecerá en un ambiente tranquilo y silencioso.
- Actualmente se acepta que la movilización precoz conlleva un menor riesgo de tromboembolismo venoso y mejor adaptación del aparato circulatorio, por lo que se tiende a que el paciente hemodinámicamente estable no permanezca más de 12 a 24 h en la cama.
- Si el dolor ha cedido, a las 12 a 24 h del inicio de los síntomas el paciente sin complicaciones puede iniciar una dieta cardiosaludable, precedida de una dieta líquida durante las primeras 12 h.

Estrategias de reperfusión. Existen dos opciones terapéuticas para lograr reperfusión de la arteria ocluida relacionada con el IMA:

- Fibrinolisis.
- Intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario. La ICP emergente con balón, stent u otro dispositivo, realizada en la arteria responsable del infarto (ARI) sin tratamiento fibrinolítico previo.

El tratamiento de reperfusión está indicado para todo paciente con síntomas de isquemia de duración menor/igual de 12 h y elevación persistente del segmento ST.

El ICP primario es el tratamiento de reperfusión preferido, siempre que se pueda realizar en menos de 120 min desde el diagnóstico de IMA con elevación del segmento ST y por un equipo con experiencia. Si no se puede realizar en este tiempo, es preferible administrar tratamiento fibrinolítico y valorar la realización posterior de ICP de rescate o fármaco invasivo.

Si la estrategia de reperfusión es la fibrinólisis, el objetivo es inyectar el bolo de fibrinolíticos en los primeros 10 min tras el diagnóstico de IMA con elevación del segmento ST.

- Máxima demora desde el inicio de la fibrinólisis hasta la evaluación de su efecto (éxito o fracaso) 60 a 90 min.
- Máxima demora desde el inicio de la fibrinólisis hasta la angiografía (si la fibrinólisis fue eficaz) 2 a 24 h.

Tratamiento fibrinolítico

Indicaciones. Cuando el ICP primario no pueda realizarse dentro de los plazos recomendados, el mayor beneficio se observa en pacientes con alto riesgo, incluidos los ancianos, y cuando se aplica en menos de 2 h desde el inicio de los síntomas. La fibrinólisis está recomendada hasta las primeras 12 h del inicio de los síntomas, pero su eficacia y beneficio clínico disminuyen a medida que aumenta el tiempo. La indicación de tratamiento fibrinolítico estará dada por la presencia de:

- Síntomas (dolor precordial o equivalente anginoso) de más de 30 min de duración.
- Electrocardiograma con elevación del segmento ST mayor de 0,1 mvolt en dos o más derivaciones contiguas (o bloqueo de rama izquierda nuevo o presuntamente nuevo). La elevación del segmento ST debe ser superior a 0,2 mvolt en derivaciones V1-V3.
- Menos de 12 h de evolución de los síntomas, en ausencia de contraindicaciones absolutas o relativas.

Contraindicaciones absolutas:

- Hemorragia intracraneal previa o accidente cerebrovascular de origen desconocido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico en los 6 meses precedentes.
- Daño del sistema nervioso central o neoplasias o malformación arteriovenosa.
- Traumatismo/cirugía/lesión craneal importante y reciente (en el mes anterior).
- Hemorragia gastrointestinal en el último mes.
- Trastorno hemorrágico conocido (excluida la menstruación).
- Disección aórtica.
- Punciones no compresibles en las últimas 24 h (biopsia hepática, punción lumbar).

Contraindicaciones relativas:

- Accidente isquémico transitorio en los 6 meses precedentes.
- Tratamiento anticoagulante oral.
- Gestación o primera semana posparto.
- Hipertensión refractaria (presión arterial sistólica mayor de 180 o diastólica mayor de 110 mm Hg).
- Enfermedad hepática avanzada.
- Endocarditis infecciosa.
- Úlcera péptica activa.
- Reanimación prolongada o traumática.
- Reciente tratamiento retiniano con láser.

Dosis y forma de administración:

- Estreptoquinasa recombinante: (bulbo 75 000 U) diluir 2 bulbos (1 500 000 U) en 100 mL de solución salina fisiológica 0,9 %, a pasar en 1 hora por vía endovenosa. Se contraindica en el tratamiento previo con estreptoquinasa o anistreplasa.
- Alteplasa (tPA): bolo intravenoso de 15 mg y después 0,5 mg/kg durante 60 min (hasta 35 mg) o 0,75 mg/kg en 30 min (hasta 50 mg).
- Reteplasa (rPA): bolo intravenoso de 10 unidades más 10 unidades administradas con 30 min de separación.
- Tenecteplasa (TNK-tPA): bolo intravenoso único, más fácil de utilizar en el contexto prehospitalario:
  - Peso menor de 60 kg: 30 mg (6 000 U).
  - Peso entre 60 y 70 kg: 35 mg (7 000 U).
  - Peso entre 70 y 80 kg: 40 mg (8 000 U).
  - Peso entre 80 y 90 kg: 45 mg (9 000 U).
  - Peso igual/mayor de 90 kg: 50 mg (10 000 U).

Se recomienda reducir la dosis a la mitad para los pacientes de 75 o más años. Realizar ECG a los 60 a 90 min después de la fibrinólisis.

Fibrinólisis exitosa. Si alivio del dolor, descenso del ST > 50 %, presencia de arritmias de repercusión.

Si la fibrinólisis no es exitosa, realizar angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) de rescate si salón disponible.

Condiciones de seguridad. En todo momento el paciente estará en las condiciones de vigilancia y control, con monitorización de presión arterial, frecuencia y ritmo, desfibrilador disponible y posibilidad de medidas de soporte vital avanzado.

Tratamiento antitrombótico combinado con la fibrinólisis. La fibrinólisis provoca una respuesta procoagulante inmediata después de terminada la infusión, con el consiguiente efecto protrombótico paradójico. El detonante parece ser la exposición de trombina contenida en el trombo parcialmente lisado que activa las plaquetas y toda la cascada de la coagulación. Intentando neutralizar este proceso, se asocian a la medicación fibrinolítica tratamientos con antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos.

Dosis del tratamiento antiagregante combinado:

- Aspirina: (ASA) en todos los pacientes, si no hay contraindicación (alergia o intolerancia) dosis inicial de 150 a 300 mg, vía oral. La primera dosis debe masticarse (o 75 a 250 mg intravenosa si no es posible la ingesta oral), seguida de dosis de mantenimiento de 75 a 100 mg/día.
- Clopidogrel: dosis de carga de 300 mg, vía oral, seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg/día. En pacientes mayores de 75 años, dosis de carga de 75 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg/día. Se debe administrar en todos los pacientes con IMA con elevación del segmento ST, independientemente que se realice o no intervencionismo coronario.
- El prasugrel y el ticagrelor no se han investigado como coadyuvantes de la fibrinólisis.

Dosis del tratamiento anticoagulante combinado:

- Enoxaparina:
  - Pacientes menores de 75 años: bolo intravenoso de 30 mg, seguido 15 min más tarde de 1 mg/kg subcutáneo cada 12 h hasta la revascularización o el alta, durante un máximo de 8 días. Las primeras 2 dosis subcutáneas no deben exceder los 100 mg cada una.
  - Pacientes de 75 o más años: no administrar bolo intravenoso; comienzar con primeras dosis subcutáneas de 0,75 mg/kg, con un máximo de 75 mg por inyección para las primeras 2 dosis.
  - Para pacientes con tasa de filtrado glomerular menor de 30 mL/min/1,73 m^2, independientemente de la edad, las dosis subcutáneas se administran una vez cada 24 h.
- Heparina no fraccionada (HNF): bolo intravenoso de 60 U/kg, con un máximo de 4000 U, seguido de infusión intravenosa de 12 U/kg, con un máximo de 1000 U/h durante 24 a 48 h. El objetivo del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) es 50 a 70 s o 1,5 a 2,0 veces el tiempo de control; se monitorizará a las 3, 6, 12 y 24 h.
- Fondaparinux (solo con estreptoquinasa) bolo intravenoso de 2,5 mg, seguido de una dosis subcutánea de 2,5 mg una vez al día hasta 8 días o el alta hospitalaria.

Tratamiento farmacológico sistemático del IMA no complicado

El tratamiento farmacológico sistemático en las fases aguda, subaguda y a largo plazo del IMA no complicado incluye:

- Betabloqueantes. Está indicado el tratamiento oral para pacientes con insuficiencia cardiaca o FEVI menor/igual al 40 %, siempre que no haya contraindicaciones (bradicardia menor de 60 /min., bloqueo aurículo-ventricular, asma bronquial o EPOC avanzada) y pacientes con dolor isquémico continuo o recurrente. Pacientes con estado hiperadrenérgico (taquicardia y/o hipertensión).
  - Atenolol: (tableta 100 mg) 25 a 100 mg, dosis única o cada 12 h, en dependencia de la frecuencia cardiaca y tensión arterial.
  - Carvedilol: (tableta 12,5 mg) 1 tableta cada 12 h.
- Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA). Se recomienda comenzar en las primeras 24 h tras el IMA, a los pacientes con evidencia de insuficiencia cardiaca, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI menor del 40 %), diabetes, HTA durante la fase aguda del IMA o infarto anterior extenso. En ausencia de contraindicaciones. Un ARA-II, preferiblemente valsartán, es una alternativa a los IECA para los pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, sobre todo los que no toleran los IECA.
  - Captopril: (tableta 25 mg) 12,5 a 150 mg/día repartidos en tres subdosis.
  - Enalapril: (tableta 20 mg): 5 a 40 mg/día en una o dos subdosis.
- Estatinas (inhibidores de la enzima hidroximetil-glutaril-CoAreductasa). Se recomienda comenzar con un régimen intensivo de estatinas tan pronto sea posible, si no hay contraindicaciones, y mantenerlo a largo plazo independientemente de las cifras de colesterol, por sus efectos pleiotrópicos que permiten estabilizarla placa.
  - Atorvastatina: 40 a 80 mg/día.
  - Rosuvastatina: 20 a 40 mg/día.
- Antagonista del receptor de mineralocortidoides (ARM): para pacientes con FEVI menor/igual al 40 % e insuficiencia cardiaca o diabetes tratados con un IECA y un betabloqueador, siempre que no haya insuficiencia renal o hiperpotasemia.
  - Espironolactona: 25 a 50 mg/día.
  - Eplerenona: 25 a 50 mg/día.
- Nitratos. El uso sistemático de nitratos en el IMA con elevación del segmento ST no es beneficioso, por lo que no está recomendado. Los nitratos intravenosos pueden ser útiles durante la fase aguda (primeras 24 h) en pacientes con hipertensión o insuficiencia cardiaca, siempre que no haya hipotensión, infarto del ventrículo derecho o se hayan administrado inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en las 48 h previas.

Después de la fase aguda, los nitratos siguen siendo fármacos valiosos para controlar los síntomas de angina residuales.

- Nitroglicerina: (ámpula 5 mg) infusión continua con 0,25 a 5 µg/kg/min (se comienza por la dosis mínima con incrementos paulatinos hasta que mejore el cuadro a se llegue a la dosis máxima).
- Nitrosorbide: (tableta 10 mg) 30 a 120 mg/día repartidos en 3 subdosis. Se utiliza en el momento de suspender la infusión de nitroglicerina para evitar efecto de rebote. No se indica de manera rutinaria en todos los pacientes con IMA, solo en aquellos con angina recurrente o persistente.

Prevención secundaria en la Unidad Coronaria. El paciente debe ser informado de su situación y de los cambios que la enfermedad puede introducir en su vida. Los pacientes fumadores deben recibir el apoyo necesario para el abandono definitivo del tabaco y ser informados de los beneficios de esta actitud en la evolución de la cardiopatía isquémica. Deben estar informados sobre la dieta saludable y actividad física. Comenzar rehabilitación cardiovascular.

Criterios de alta de Unidad Coronaria y alta precoz. Los pacientes sometidos a una terapia de reperfusión efectiva y sin complicaciones clínicas deben mantenerse en la unidad coronaria un mínimo de 24 h, siempre que sea posible, y después se les puede trasladar a una cama monitorizada otras 24 a 48 h.

El alta precoz (48 a 72 h) puede hacerse en los pacientes con bajo riesgo, seleccionados tras haber organizado la rehabilitación y el seguimiento adecuados. Los pacientes incluidos en el grupo de bajo riesgo son:

- De 70 años o menos.
- Con infartos pequeños.
- Sin disfunción ventricular.
- Sin patologías asociadas (diabetes, insuficiencia renal, valvulopatías).
- Que no han presentado complicaciones precoces.

Conviene comprobar previamente que tienen una buena tolerancia a la movilización inicial, y admitir que un pequeño porcentaje podrá tener alguna recurrencia isquémica en los próximos días que requieran reingreso a la unidad coronaria o complicaciones.[10]

Las figuras 4.4 y 4.5 resumen el diagnóstico y conducta ante el síndrome coronario agudo y en la sala de cuidados coronarios.

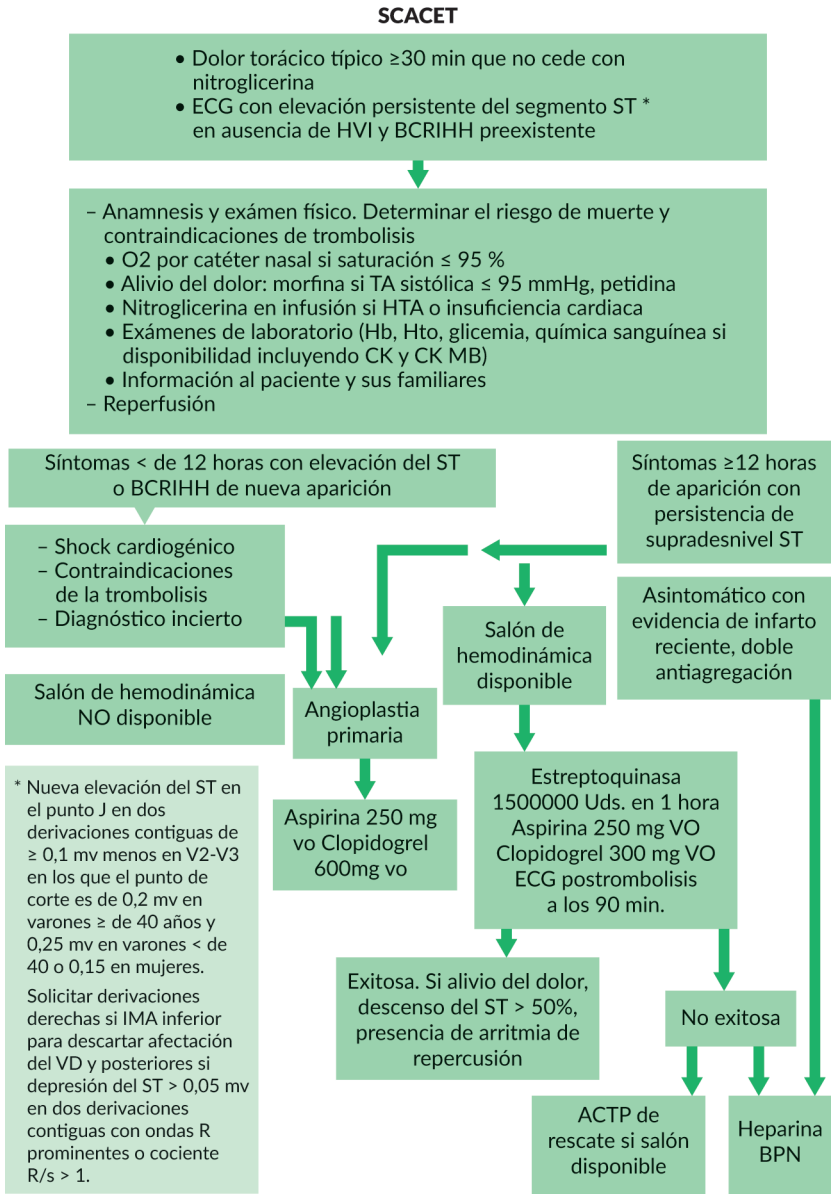


Fig. 4.4. Diagnóstico y conducta frente al síndrome coronario agudo. Leyenda: HVI, hipertrofia de ventrículo izquierdo. BCRIHH, bloqueo de rama izquierda del haz de His. TA, tensión arterial. Hb, hemoglobina. Hto, hematocrito. CK, creatinin fosfoquinasa. CK MB, creatinin fosfoquinasa MB. VO, vía oral. ECG, electrocardiograma. ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea. BPN, bajo peso molecular.

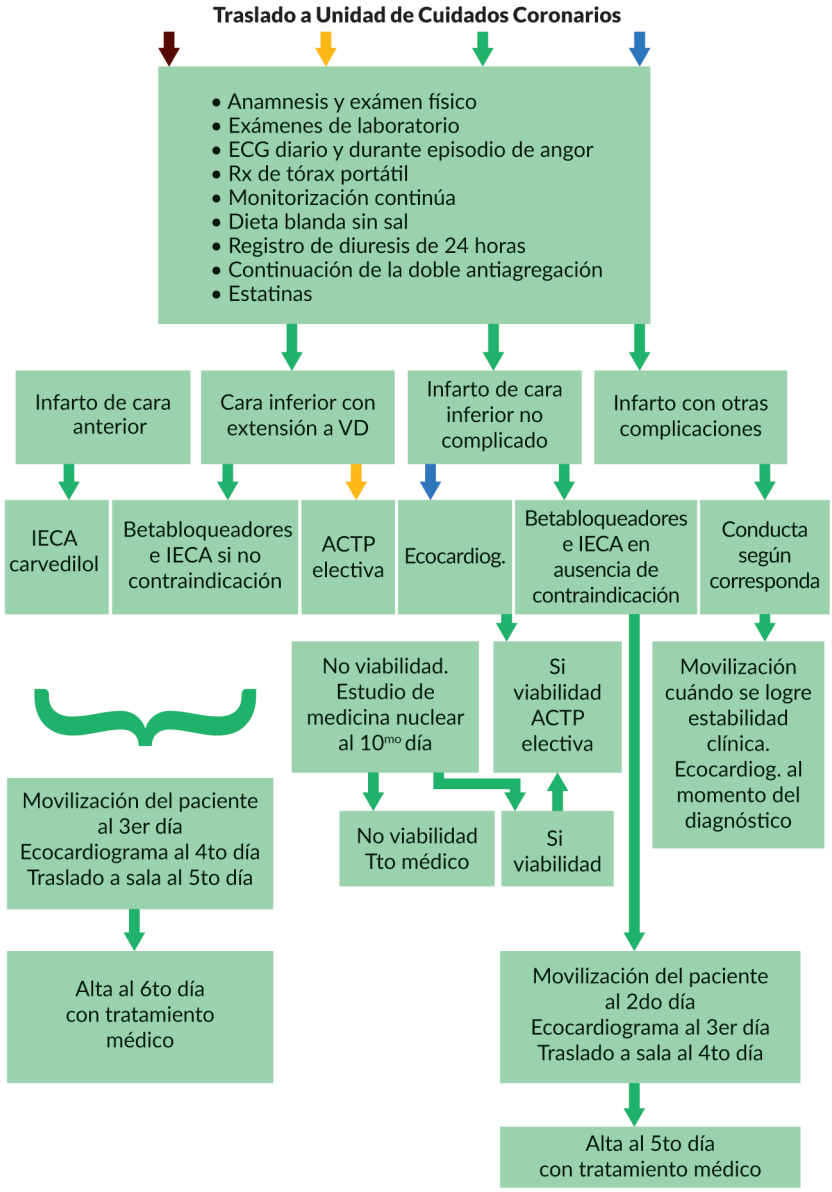


Fig. 4.5. Conducta en la sala de cuidados coronarios. Leyenda: ECG, electrocardiograma. Rx, radiografía. VD, ventrículo derecho. IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea. Tto., tratamiento.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Debe tenerse en cuenta que esta entidad no lleva fibrinólisis. El manejo en el área de urgencias incluye (fig. 4.6):

– Atención clínica inmediata, monitorización y acceso al desfibrilador.

- Realizar electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Se recomienda la exclusión o confirmación de 0 h y 1 h si se dispone de pruebas de alta sensibilidad para la determinación de troponina cardiaca. Realizar determinaciones adicionales a las 3 a 6 h, si las primeras dos determinaciones de troponina cardiaca no son concluyentes y el estado clínico aún indica síndrome coronario agudo.
- Emplear clasificaciones de riesgo establecidas para estimar el pronóstico
- El diagnóstico de síndrome coronario agudo se sospecha cuando:
  - El enfermo presenta dolor torácico compatible con isquemia miocárdica aguda. Se consideran equivalentes anginosos a la dificultad respiratoria de aparición brusca, pérdida de conciencia, episodios de fatiga y sudoración, así como sintomatología digestiva de epigastralgia y vómitos.
  - Hay poblaciones especiales en las que es más importante sospechar isquemia miocárdica en ausencia de dolor torácico, como los pacientes afectados de diabetes *mellitus* o ancianos.
  - Si los síntomas están presentes en reposo o son prolongados (entre 15 y 20 min) se deberá reducir al mínimo el tiempo de demora en alcanzar monitorización y posibilidades de desfibrilación.

Criterios de riesgo que indican la necesidad de una estrategia invasiva.

- Riesgo muy alto. Estrategia invasiva inmediata (menos de 2 h). Traslado inmediato a un centro con ICP.
  - Inestabilidad hemodinámica o *shock* cardiogénico.
  - Dolor torácico recurrente o persistente, refractario a tratamiento médico.
  - Arritmias con riesgo vital o parada cardiaca.
  - Complicaciones mecánicas del infarto del miocardio.
  - Insuficiencia cardiaca aguda,
  - Cambios dinámicos recurrentes en la onda ST-T, especialmente con elevación intermitente del ST.
- Riesgo alto. Estrategia invasiva precoz (menos de 24 h). Traslado el mismo día.
  - Subida o caída de troponina cardiaca compatible con infarto del miocardio.
  - Cambios dinámicos de las ondas ST o T (sintomáticas o silentes).
  - Puntuación GRACE mayor de 140.
- Riesgo intermedio. Estrategia invasiva (menos de 72 h). Traslado.
  - Diabetes *mellitus*.
  - Insuficiencia renal (TFGe menor de 60 mL/min/1,73 m^2).
  - FEVI menor del 40 % o insuficiencia cardiaca congestiva.
  - Angina precoz tras infarto.
  - ICP previa.
  - Cirugía de bypass de la arteria coronaria (CABG) previa.
  - Puntuación GRACE entre 109 y 140.
- Riesgo bajo. Pruebas no invasivas, cuando proceda traslado opcional.
  - Cualquier característica no mencionada anteriormente.

Tratamiento farmacológico de la isquemia. En el área de urgencias, aliviar la isquemia y calmar el dolor si están presentes. Entre las medidas terapéuticas que deben ponerse en marcha de modo inmediato están:

- Si los síntomas de isquemia están presentes, se administrará nitroglicerina sublingual (hasta 3 dosis, según medicación previa), si no hay hipotensión y la frecuencia cardiaca es normal.
- Si la sintomatología persiste o el dolor es intenso, podrán administrarse opiáceos: morfina en dosis repetidas de 3 a 5 mg, sin sobrepasar un total de 15 a 20mg.
- Podrá usarse, además, en caso de recurrencia anginosa, nitroglicerina intravenosa, en infusión progresiva en dosis de 0,25 a 5 µg/kg/min.
- Todos los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST serán tratados lo antes posible con doble antiagregación: ácido acetil salicílico de 75 a 325 mg oral, clopidogrel 300 mg de dosis de ataque y continuar con 75 mg diarios.
- Monitorizar la tensión arterial. A los pacientes que hayan tomado recientemente un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (en las últimas 24 h si es sildenafilo o vardenafilo y 48 h si es tadalafilo), no se les debe administrar nitratos debido al riesgo de hipotensión grave.
- Debe administrarse oxígeno cuando la saturación arterial de oxígeno es menor del 90 % o si el paciente tiene insuficiencia respiratoria.
- Atención en la Unidad de Cuidados Coronarios.

Medidas generales de manejo inicial:

- Monitorización: durante toda la estancia del enfermo en Unidad de Cuidados Coronarios debe estar bajo monitorización permanente del electrocardiograma para detección de arritmias y de isquemia miocárdica. Así mismo, mantener canalizada una vía venosa.
- Suplemento de oxígeno: si la saturación de O_2 es inferior al 90 %. No está justificada su administración más allá de las 3 h y con saturación mayor de 90 %.
- Nitroglicerina: por vía sublingual o intravenosa en perfusión, si no hay hipotensión y la frecuencia cardiaca es normal, está indicada con el dolor inicial y siempre que recurra la angina.
- Analgesia: el dolor de intensidad moderada a severa deberá ser aliviado lo más rápidamente posible, mediante la administración de morfina en la dosis ya comentada.
- Reposo: en cama hasta pasadas 12 a 24 h de estar libre de síntomas. Luego, movilización según tolerancia.
- Dieta: introducción de forma progresiva de una dieta cardiosaludable en ausencia de patologías asociadas que requieran dietas específicas (insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, diabetes e hiperuricemia).

– Uso de fármacos ansiolíticos, a criterio médico: diazepam (tableta 5 mg) o clorodiacepóxido (tableta 10 mg) 1 tableta cada 12 h.

Exámenes complementarios:

– Electrocardiograma: Se deben obtener registros de 12 derivaciones diariamente, durante las crisis anginosas y siempre que se produzca un cambio de la situación clínica del paciente.
– Ecocardiograma: también debe realizarse en todos los casos para analizar la presencia de anomalías de contracción segmentaria y determinar la fracción de eyección. El momento de hacerlo está determinado por la necesidad clínica y la disponibilidad de equipo.

Tratamiento antiagregante plaquetario:

– Ácido acetil salicílico (ASA): la administración en pacientes con angina inestable o IMA sin elevación del segmento ST reduce en 50 % el riesgo de muerte e IMA no fatal durante los primeros 3 meses, puede prolongar el beneficio a largo plazo, con escasos efectos secundarios. La dosis de carga recomendada de ASA normal (formulación no entérica) es de 150 a 300 mg y la dosis intravenosa recomendada es de 150 mg. Dosis de mantenimiento de 75 a 100 mg/día a largo plazo, independientemente de la estrategia de tratamiento.
– Se debe añadir un inhibidor de P2Y12 y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones como excesivo riesgo de sangrado.
  • Ticagrelor: dosis de carga de 180 mg, 90 mg dos veces al día, si no existen contraindicaciones, para todos los pacientes con un riesgo de eventos isquémicos moderado/alto, independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluso para los pretratados con clopidogrel (que se debe interrumpir cuando se inicie el tratamiento con ticagrelor).
– Se recomienda prasugrel: dosis de carga de 60 mg y 10 mg/día para pacientes que vayan a someterse a ICP, si no hay contraindicaciones.
– Se recomienda clopidogrel: dosis de carga de 300 a 600 mg y mantenimiento 75 mg/día para pacientes a los que no se pueda tratar con ticagrelor o prasugrel, o que requieran anticoagulación oral.

Se recomienda un inhibidor de la bomba de protones en combinación con la doble antiagregación plaquetaria para pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia intestinal (historia de úlcera/hemorragia gastrointestinal, tratamiento anticoagulante, uso crónico de antiinflamatorios no esterioideos/corticoides; o dos o más de los siguientes

factores: edad mayor/igual de 65 años, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, infección por *Helicobacter pylori*, uso crónico de alcohol).

Tratamiento anticoagulante:

- Heparina no fraccionada (HNF): su empleo en el tratamiento de la angina inestable/IMA sin elevación del ST está validada. La heparina intravenosa produce una reducción significativa de la mortalidad, la angina refractaria y el infarto de miocardio no fatal, tanto en la fase aguda como al mes y hasta los 90 días de evolución.
  - Dosis antes de la angiografía: 60 a 70 UI/kg intravenoso (máx. 5000 UI) e infusión de 12 a 15 UI/kg/h (máx. 1000 UI/h), con un objetivo de TTPa de 1,5 a 2,5 veces el control.
  - Durante la ICP: 70 a 100 UI/kg intravenoso (50 a 70 UI/kg en caso de tratamiento concomitante con inhibidores de la GPIIb/IIIa).

La administración de heparina no fraccionada debe suspenderse después de la ICP, excepto cuando exista una indicación establecida relacionada con el procedimiento o el estado del paciente.

- Heparinas de bajo peso molecular. Produce reducción de eventos clínicos (IMA y muerte) comparada con la heparina no fraccionada.
  - Enoxaparina: 1 mg/kg subcutáneo, dos veces al día. Si enfermedad renal crónica estadio 4 (TFG 15 a 29 mL/min/1,73 m^2), administrar 1 mg/kg subcutáneo una vez al día. Si enfermedad renal crónica estadio 5 (TFG menor de 15 mL/min/1,73 m^2) no recomendada.
- Se recomienda fondaparinux: 2,5 mg/día subcutáneo, por tener el perfil más favorable de eficacia/seguridad independientemente de la estrategia de manejo. No recomendado si TFG menor de 20 mL/min/1,73 m^2.
- La bivalirudina: bolo de 0,75 mg/kg intravenoso, seguido de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento está recomendada como alternativa a la heparina no fraccionada, más un inhibidor de la GPIIb/IIIa durante la ICP. Sin ajuste del bolo, reducir la tasa de infusión a 1 mg/kg/h.
- Se recomienda la heparina no fraccionada: 70 a 100 UI/kg intravenoso o 50 a 70 UI/kg si se combina con inhibidores de la GPIIb/IIIa, para pacientes que van a someterse a ICP y no han recibido anticoagulación previamente.
- Para pacientes tratados con fondaparinux (2,5 mg/día subcutáneo) que van a someterse a ICP, está recomendado un único bolo intravenoso de heparina no fraccionada (70 a 85 UI/kg o 50 a 60 UI/kg en caso de uso concomitante de inhibidores de la GPIIb/IIIa) durante el procedimiento.

Tratamiento antianginoso:

- Nitroglicerina: para empleo por vía intravenosa, por su efecto vasodilatador reduce la poscarga, disminuye el trabajo cardíaco y los requerimientos de oxígeno miocárdico, aliviando la isquemia miocárdica. Es especialmente útil en presencia de signos de insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial o angina recurrente.
  - Se administra en infusión continua de 0,25 a 5 µg/kg/min.
- Se mantendrá el tratamiento hasta las 24 h de la última crisis anginosa y se realizará reducción progresiva de la velocidad de infusión hasta detenerla.
- Betabloqueantes: deben administrarse a todos los pacientes que no presenten contraindicación para los mismos. La dosis requiere ser ajustada de forma individual para cada paciente, con el objetivo de lograr una frecuencia cardiaca en reposo entre 50 y 60 lat/min.
  - Atenolol: 25 a 100 mg/día, divididos en dos dosis.
- Antagonistas del calcio: estos fármacos se han mostrado tan efectivos como los betabloqueantes para aliviar los síntomas, pero no reducen la incidencia de muerte, IMA. En la actualidad se admiten las siguientes indicaciones:
  - Los antagonistas del calcio son los fármacos de elección en la angina variante de Prinzmetal.
  - El diltiazem y el verapamilo son buenas alternativas terapéuticas para el tratamiento sintomático en presencia de contraindicaciones a los betabloqueantes.
  - La asociación de dihidropiridinas con betabloqueantes es segura y útil para controlar la angina refractaria.
  - Se ha observado un aumento de la incidencia de IMA cuando se administró la nifedipina como monoterapia en la angina inestable.
  - Amlodipino: (10 mg) 5 mg diario o cada 12 horas.
  - Diltiazem: (tableta 60, 90 y 120 mg) dosis única si es de acción retardada, o dividido en tres dosis si el fármaco es de acción rápida. Dosis máxima 360 mg/día.

Indicaciones de coronariografía y revascularización en Unidad Coronaria. Se realizará coronariografía y angioplastia coronaria transluminal percutánea, si procede, durante su estancia en la unidad coronaria, a los pacientes según clasificación de riesgo descrito inicialmente.

Criterios de alta de la unidad coronaria. Se puede dar alta de la unidad coronaria a los pacientes después de 24 a 36 h libres de síntomas, con continuación del tratamiento médico y la estratificación de riesgo en la sala de cardiología.

Estratificación del riesgo antes del alta. La estratificación pronóstica se basa en los resultados de las pruebas, que también contribuyen a la toma de decisiones,

fundamentalmente respecto a la indicación de procedimientos intervencionista de revascularización. Los 4 factores clínicos principales relativos al riesgo son:

- Función ventricular izquierda.
- Extensión de la enfermedad coronaria y presencia de isquemia residual.
- Edad.
- Comorbilidad.

A los pacientes que no han sido sometidos a coronariografía deben hacerse los estudios siguientes antes del alta:

- Valoración de la función ventricular mediante ecocardiografía. En caso de disfunción ventricular moderada o severa, está indicada la realización de coronariografía con vistas a la revascularización. En ocasiones será necesario efectuar, además, estudios de viabilidad de las zonas asinérgicas con ecocardiografía de estrés con dobutamina.
- Valoración de la isquemia mediante la realización de una ergometría convencional, según los criterios habituales de estas exploraciones. En general, se realizará ergometría convencional si el electrocardiograma basal no presenta alteraciones que dificulten o impidan su interpretación con el esfuerzo. En el caso contrario, se prefiere el estrés con imagen. Se podrá realizar ecocardiograma de esfuerzo en presencia de prácticamente cualquier alteración electrocardigráfica.

Criterios de alta hospitalaria y programas de corta estancia. En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, que ingresan en el hospital y permanecen asintomáticos durante 48 h con tratamiento médico, se puede hacer estratificación de riesgo mediante ecocardiograma y prueba de esfuerzo.

- Si la función ventricular es buena y no hay isquemia residual, pueden ser dados de alta al tercer día.
- Cuando estos pacientes han sido sometidos a revascularización exitosa mediante angioplastia, siempre que hayan cursado sin complicaciones después de la revascularización pueden ser dados de alta a las 24 a 48 h del procedimiento.

Las recomendaciones de estancia corta en pacientes asintomáticos sin datos clínicos de riesgo son:

- Pacientes tratados con angioplastia precoz eficaz, sin lesiones en otros vasos, con buena función ventricular y ausencia de complicaciones.
- Pacientes tratados medicamente que han permanecido asintomáticos durante el ingreso, con buena función ventricular y ausencia de isquemia residual espontánea, o isquemia leve en pruebas de provocación de isquemia.

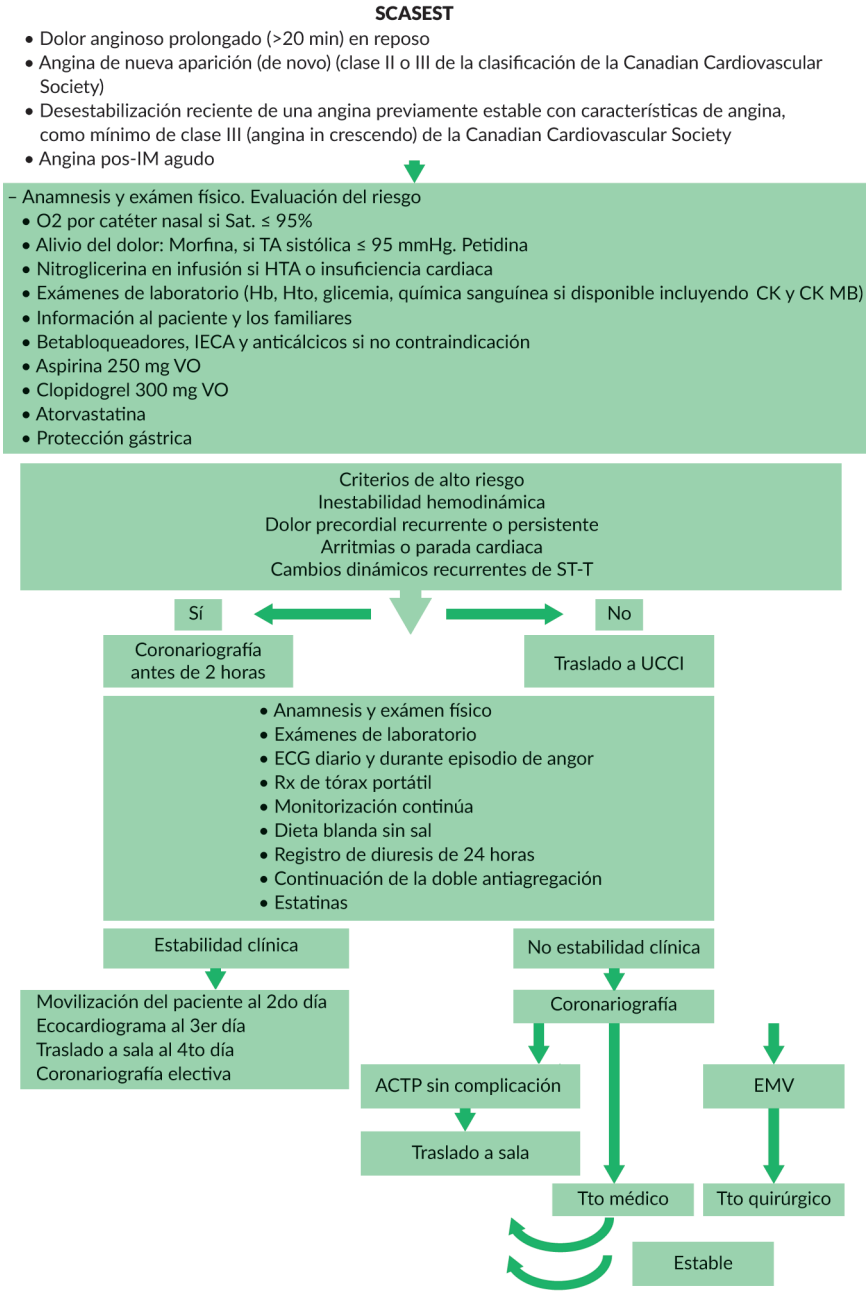


Fig. 4.6. Conducta en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Leyenda: IM, infarto del miocardio. TA, tensión arterial. HTA, hipertensión arterial. IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea. EMV, enfermedad miocárdica valvular. Hb, hemoglobina. Hto, hematocrito. CK, creatinin fosfoquinasa. CK MB, creatinin fosfoquinasa MB. VO, vía oral. UCCI, unidad de cuidados coronarios intensivos.

Referencias bibliográficas

1. Kahll C, Cunhal K, Lanzonil G, Higashil G, Erdmannl A, Baggio M. Referral and counter-referral: repercussions of coronary artery bypass graft in the perspective of primary care. Rev Bras Enferm. 2018;71(5):2359-66. DOI: https://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0598
2. Ciruzzi M, Pramparo P, Rozlosnik J. Hypertension and the risk of acute myocardial infarction in Argentina. The Argentine factores de riesgo coronario en america del sur (FRICAS) investigators. Prev Cardiol. 2001;4(2):57-64. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1520-037X.2001.00526.x
3. Ministerio de Salud Pública (CUB). Anuario estadístico de salud 2021. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022. Disponible en: https://files.sld.cu/bvscuba/files/2022/05/Anuario-Electrónico-Español-2021-ed-2022.pdf
4. Enamorado AR, Yero RO, Manzanares A, Garcá IM, Gaoussou G. Factores pronósticos de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST tipo I. Rev Inf Cient. 2021 feb;100(1):1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332021000100005&lng=es
5. Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12- lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2019;277:8-15. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.040
6. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e1–e458. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231-2264. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038
8. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Meier M, et al. Clinical use of a new highsensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected myocardial infarction. Clin Chem. 2019;65(11):1426-1436. DOI: https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.304725
9. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M, BucciarelliDucciCh, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;39(2):119-177. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393
10. Mega J, Morrow D. Infarto de miocardio con elevación del ST: tratamiento. En: Braunwald E. Tratado de cardiología: Texto de medicina cardiovascular. 11. ed. España: Elsevier; 2019. p. 1055-147.



Síndrome coronario crónico

Ramón Claro Valdés, Yilian Blanco Pérez, Héctor Perdomo Hernández

La enfermedad coronaria constituye una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial.[1] En Cuba, las enfermedades del corazón se mantienen como la principal causa de muerte de todas las edades, con la cardiopatía isquémica como una de las principales contribuyentes a estas cifras.[2] Se caracteriza por la acumulación de placa ateroesclerótica en las arterias coronarias, con el consiguiente desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio.[3,4]

La enfermedad arterial coronaria tiene distintas formas de presentación clínica que se pueden categorizar de la siguiente forma:

- Síndrome coronario agudo: que incluye al infarto miocárdico agudo y la angina inestable.
- Síndrome coronario crónico: cuyos contextos clínicos más frecuentes son:
  - Pacientes con sospecha de enfermedad coronaria y síntomas estables de angina o disnea.
  - Pacientes con un nuevo episodio de insuficiencia cardiaca o disfunción del ventrículo izquierdo y sospecha de enfermedad coronaria.
  - Pacientes sintomáticos o asintomáticos con síntomas estables menos de 1 año tras un síndrome coronario agudo, o pacientes sometidos recientemente a revascularización.
  - Pacientes sintomáticos o asintomáticos más de 1 año después del diagnóstico inicial o la revascularización.
  - Pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular.
  - Sujetos asintomáticos en los se detecta una enfermedad coronaria durante el cribado.[3]

Es una necesidad del Hospital Hermanos Ameijeiras, centro de referencia nacional, que cuenta con laboratorio de cardiología intervencionista y unidad de cuidados coronarios, la implementación de un programa de atención al síndrome coronario crónico, primera causa de consulta e ingreso en el servicio de Cardiología de la institución. De esta forma, se impulsa la aplicación en estos pacientes de medicina basada en la mejor evidencia, la reducción de costos, la mejora de resultados en los tratamientos y el enfoque multidisciplinario.

Criterios de admisión

Pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica: dolor torácico sugestivo de angina, disnea, síncope u otra forma de presentación, paro cardiaco recuperado, isquemia. Todas estas sospechas deben ser documentadas por pruebas no invasivas: electrocardiograma, ergometría, eco-estrés, prueba de perfusión miocárdica, imagen sugestiva de lesión coronaria por otras técnicas radiológicas no invasivas como tomografía axial computarizada, resonancia magnético nuclear, tomografía por emisión de positrones).

Pacientes con diagnóstico confirmado de cardiopatía isquémica que requieran evaluación de tratamiento de revascularización: infarto miocárdico antiguo, angina inestable, ya estables o en fase de cronicidad, paciente con revascularización previa y sospecha de reestenosis o estenosis del *bypass*, aneurisma ventricular, disminución severa de la función sistólica de probable etiología isquémica.

Diagnóstico

Cuando existe sospecha clínica de:

- Angina típica. Cumple las 3 características: dolor de carácter opresivo localizado en el pecho, cuello o mandíbula provocado por el esfuerzo físico, que alivia en unos cinco minutos al detener la actividad que lo provocó o con nitratos.
- Angina atípica: cumple dos de las características anteriores.
- Dolor torácico no anginoso: cumple una o ninguna de las características.

Enfermedades asociadas y otros diagnósticos alternativos. Se deben evaluar las comorbilidades y calidad de vida de los pacientes, que puedan modificar la estrategia terapéutica. Si la revascularización no es viable, se procede a instaurar tratamiento médico. Si el dolor es no anginoso, se deben hacer los exámenes pertinentes para su correcto diagnóstico.

Exámenes complementarios básicos:

- Hemograma completo.
- Creatinina y estimar la tasa de filtrado glomerular.
- Perfil lipídico.
- Cribado de diabetes *mellitus* mediante glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada.
- Pruebas de función tiroidea, si se sospecha alteraciones de la tiroides.

- Realizar electrocardiograma en reposo.
- Electrocardiograma ambulatorio para pacientes con sospecha de arritmias o angina vasoespástica.
- Ecocardiograma en reposo.
- Se puede considerar el uso de ultrasonido carotídeo para detectar placas de ateroma.
- Radiografía de tórax en pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca o enfermedad pulmonar.

Evaluar probabilidad pretest y clínica de enfermedad coronaria. Estimar probabilidad pretest y clínica según la edad, sexo, características del dolor, presencia de factores de riesgo coronarios, altercaciones basales en el electrocardiograma, alteraciones en el ecocardiograma sugerentes de isquemia.

Selección de las pruebas diagnósticas más apropiadas:

- Si probabilidad clínica alta de enfermedad coronaria, mala respuesta al tratamiento médico o evaluación inicial sugerente de alto riesgo de eventos cardiacos, proceder a coronariografía invasiva.
- Si no se puede descartar enfermedad coronaria por la evaluación clínica, proceder a realizar pruebas diagnósticas, preferiblemente pruebas funcionales con imagen cardíaca.
  - Ecocardiograma de estrés.
  - Tomografía por emisión monofotónica.
  - Tomografía por emisión de positrones.
  - Resonancia magnética cardíaca de estrés.
  - Angiografía por tomografía computarizada.
  - Prueba de esfuerzo.

A pesar de que las guías de práctica clínica han disminuido el grado de recomendación de la prueba ergométrica para el diagnóstico de enfermedad coronaria, esta es de incuestionable valor cuando no están disponibles las pruebas funcionales con imagen.[3]

Ergometría. Indicaciones para diagnóstico de la cardiopatía isquémica:

- Dolor torácico típico de angina con o sin cambios en el electrocardiograma.
- Dolor no típico de angina con cambios eléctricos.
- Síncope, paro cardíaco recuperado, arritmias no documentadas y otras formas probables de presentación de la cardiopatía isquémica.
- Personas que, por su responsabilidad, pudieran poner en peligros a otras personas.
- Para estratificar un paciente con infarto miocárdico.
- En la evaluación de un paciente revascularizado.

Criterios de severidad en la prueba ergométrica:

- Síntomas limitantes (angina o disnea) a bajas cargas (1er estadio).
- Presencia de síntomas con frecuencia cardiaca menor de 100/min.

- Depresión del ST con frecuencia cardiaca menor de 100/min.
- Depresión del ST mayor de 2 mm y en múltiples derivaciones.
- Recuperación eléctrica tardía (más de 6 minutos).
- Aparición de taquicardias ventriculares o bloqueos aurículo-ventriculares avanzados.
- Disminución de la tensión arterial mayor de 10 mm de Hg, a pesar de incrementar el esfuerzo (signo de disfunción del ventrículo izquierdo).

Eco-estrés. Se realiza si no existen contraindicaciones. Se indica en:
- Pacientes con electrocardiograma basal o tras esfuerzo que impide una correcta interpretación.
- Pacientes que no pueden realizar una prueba ergométrica convencional.
- Prueba ergométrica con resultado dudoso.
- Evaluación de pacientes con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) previa.

Indicadores de alto riesgo en el eco-estrés
- Empeoramiento de la contractilidad en varios segmentos ventriculares con el estrés, aparición a dosis baja de dobutamina o a baja frecuencia cardiaca.
- Ausencia de aumento de la fracción de eyección (FE) global (reducción o incremento menos del 5 %) con el esfuerzo, reducción o aumento menos del 10 % con dobutamina).

Holter de electrocardiograma. Indicaciones:
- Descartar vasoespasmo en pacientes con coronarias normales o lesiones no significativas.
- Documentar arritmias o trastornos de conducción.
- Prueba de perfusión miocárdica en casos con discordancia entre el cuadro clínico y el resultado de las pruebas anteriores, y en los que sea necesario precisar viabilidad.

Coronariografía con ventriculografía izquierda. Indicaciones:
- Respuesta inadecuada al tratamiento farmacológico.
- Signos de alto riesgo en pruebas no invasivas.
- Intolerancia al tratamiento farmacológico.
- Paro cardíaco recuperado.
- Pacientes con taquicardia ventricular monomórfica sostenida o polimórfica, aunque no sea sostenida.
- Empeoramiento progresivo de los síntomas o mayor demanda de fármacos.
- Profesionales que involucren la seguridad de terceros (pilotos), personalidades u otros que realizan grandes esfuerzos físicos (atletas), con pruebas no invasivas no concluyentes o dudosas.
- Imposibilidad de valorar el riesgo por otros métodos.

- Pacientes revascularizados en que reaparezcan los síntomas o que se documente isquemia en pruebas no invasivas.
- Sospecha de espasmo coronario como causa de angina.
- Pacientes con dolor torácico atípico y con insuficiencia cardiaca o arritmias severas.
- Pacientes con IMA antiguo con: angina, signos de alto riesgo en pruebas no invasivas, insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares malignas, aneurisma ventricular grande, infartos de cara anterior donde se demuestre amplios territorios viables.
- Viabilidad en el territorio infartado. Conocer la existencia o no de viabilidad en el territorio infartado es clave, porque puede decidir el tratamiento quirúrgico revascularizador.

Criterios de viabilidad:

- Clínicos: angina de pecho con cambios eléctricos.
- Electrocardiograma no fiable.
- Ecocardiograma: respuesta bifásica con hipocinesia que mejora a dosis bajas de dobutamina y vuelve a empeorar a altas dosis o tras atropina.
- Gammagráficos: cuando los segmentos con defectos de captación severos (menor del 50 % de la captación máxima) mejoran tras la reinyección del radionúclido o tardíamente. Los segmentos con trastornos severos de la contractilidad que presentan captación normal, hipocaptación de grado ligero o moderado en reposo (más del 5 % de la captación máxima) y los que presentan engrosamiento sistólico con la adquisición sincronizada del electrocardiograma.[5]
- Angiográficos: mejora de la contractilidad de un segmento acinético tras la inyección de nitroglicerina.

Confirmación diagnóstica. Se puede establecer el diagnóstico con el cuadro clínico y las pruebas no invasivas que documenten la isquemia, para indicar el tratamiento farmacológico, sin necesidad del estudio angiográfico. Cuando no hay correlación entre el cuadro clínico y las pruebas no invasivas para confirmar el diagnóstico, es necesaria la realización de la coronariografía y demostrar la existencia de lesión significativa (mayor del 50 %) en alguna de las coronarias o (mayor del 40 %) en el tronco de la coronaria izquierda.[5,6] Para cualquier tratamiento revascularizador es imprescindible la coronariografía.

Conducta terapéutica

Tratamiento farmacológico. Se establecerá el tratamiento farmacológico para reducir los síntomas y prevenir la ocurrencia de eventos:

- Antiagregación plaquetaria: sobre todo en pacientes con antecedentes de infarto o revascularizacíon.
  - ASA: 75 a 100 mg/día de forma indefinida.
  - Clopidogrel: 75mg/día como alternativa a la aspirina o en combinación a los que se le

implante un *stent*, durante seis meses, excepto si hay necesidad de acortar el tiempo de uno a tres meses por elevado riesgo hemorrágico.

- Fármacos antianginosos:
  - Betabloqueadores.
  - Anticálcicos de acción prolongada: diltiazen, amlodipino o nifedipino retard, para la angina mixta o la vasoespástica.
  - Nitratos, si son necesarios para disminuir frecuencia o intensidad de la angina (dinitrato de isosorbida, nitropental, nitroglicerina).
  - Ivabradina, nicorandil, ranolazina, trimetazidina (no están en el formulario nacional).
  - Estatinas de alta intensidad (se recomienda su uso, aunque el colesterol esté en cifras normales).
  - Colchicina a bajas dosis.
  - Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (tienen indicación para evitar la remodelación ventricular, en pacientes con insuficiencia cardiaca o con hipertensión arterial y en mejora de calidad de vida).

Tratamiento revascularizador

- Angioplastia transluminal percutánea (ACTP).
- Cirugía con *bypass* aorto-coronarios o con arterias propias (mamaria, radial, gastroepiploica).

El tratamiento revascularizador, se aplicará cuando se encuentre en la coronariografía lesiones severas (mayor del 70 %) o intermedias, donde se documente isquemia y que cumplan los criterios de revascularización según los protocolos de actuación confeccionados al efecto, tanto para la ACTP como para bypass, dándole prioridad a la ACTP cuando sea factible.[7-9]

Algo muy importante para todo paciente con diagnóstico de cardiopatía isquémica es el cambio de estilo de vida y control de todos los factores de riesgo modificables y la rehabilitación para su reincorporación a la sociedad.[10]

Seguimiento:

- Pacientes con angina de pecho (esfuerzo, mixta o espontánea crónica): los pacientes con tratamiento farmacológico se seguirán en consulta de cardiología o del grupo de cardiopatía isquémica durante 6 meses a un año. Pasado este tiempo, si ya se ha compensado, se remitirá a su área de salud, con una explicativa referencia y las recomendaciones de la conducta a seguir.
- Pacientes con ACTP: se seguirá en consulta de cardiología intervencionista en la institución por 6 meses, y por un año en los que se le implanten *stent* con fármacos. Pasado este tiempo, se remite a su área de salud con igual referencia.
- Paciente con tratamiento quirúrgico (*bypass*): se seguirá en consulta de cirugía cardiovascular según protocolo de este servicio.

- Paciente con infarto miocárdico: se seguirá por un año en consulta diseñada al efecto en el hospital o policlínico del área, por especialista del servicio.
- Los pacientes remitidos al área de salud, al igual que los que no se hayan incluidos en este protocolo asistencial, al necesitar nueva reevaluación, serán remitidos a las consultas o coordinado su traslado con la dirección del servicio en caso de necesitar ingreso.
- Todas las investigaciones se podrán realizar de forma ambulatoria, incluyendo la coronariografía, aunque para ésta algunos pacientes con determinadas característica o riesgos requerirán ingreso.
- Las ACTP se harán fundamentalmente con el paciente ingresado, pero algunos se harán de forma ambulatoria, según protocolo de investigación diseñado al efecto.
- Para el tratamiento quirúrgico siempre se ingresará al paciente.

La figura 4.7 resume el algoritmo diagnóstico del síndrome coronario crónico y la figura 4.8 el de diagnóstico y tratamiento del infarto miocárdico antiguo.

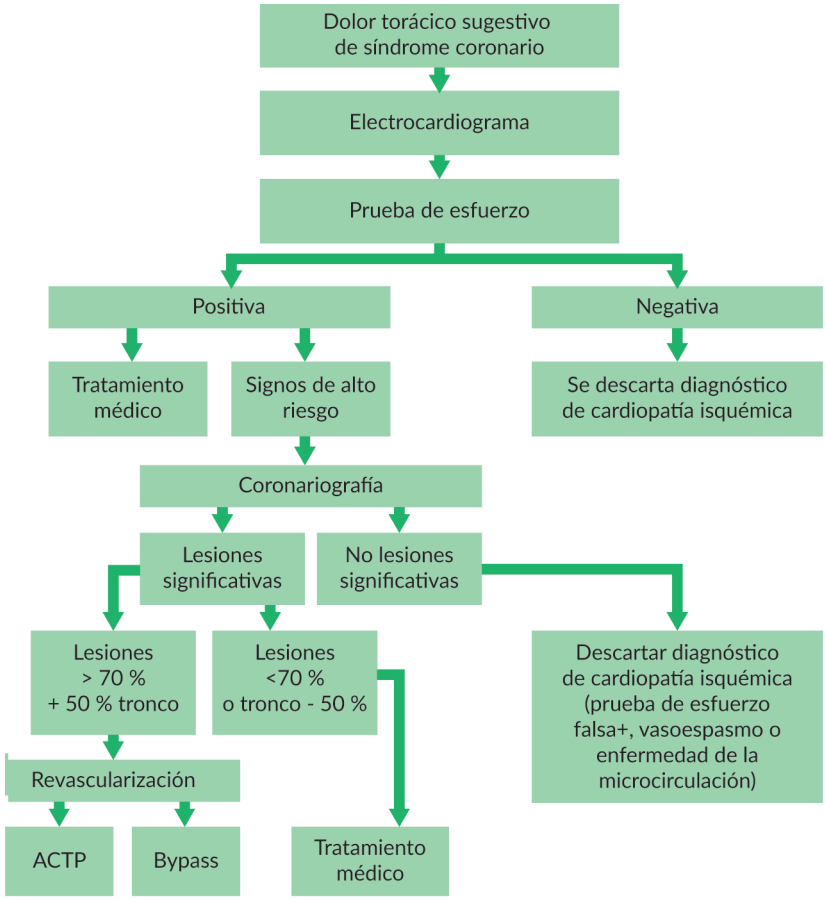


Fig. 4.7. Algoritmo diagnóstico del síndrome coronario crónico. Leyenda: ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea.

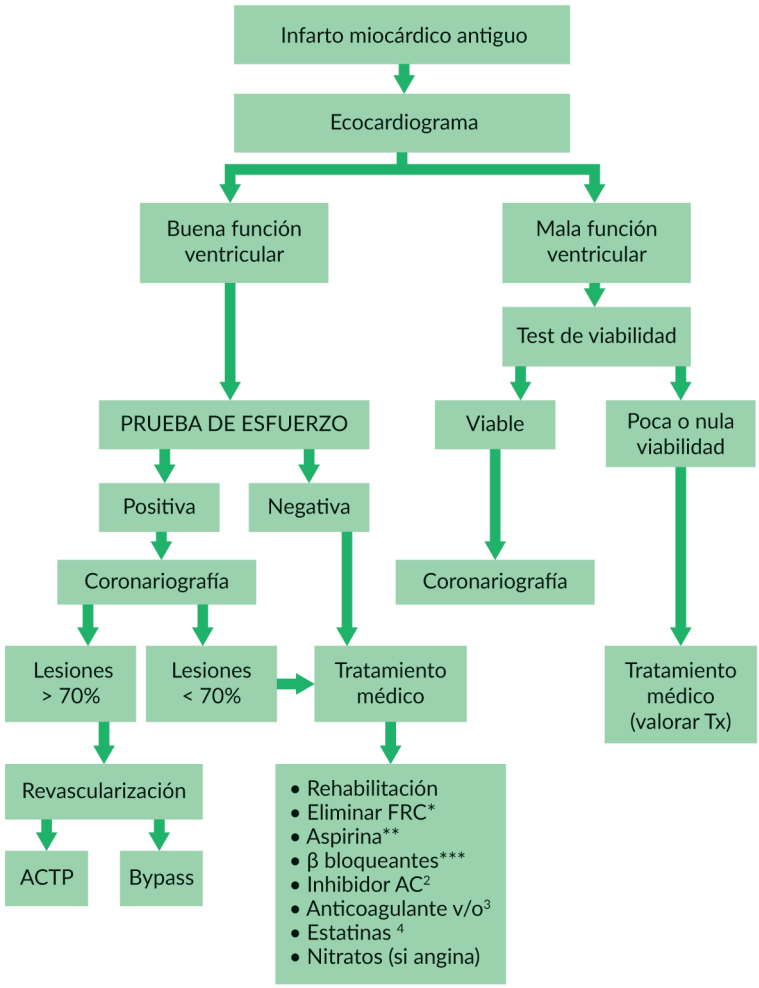


Fig. 4.8. Algoritmo diagnóstico y tratamiento del infarto miocárdico antiguo.

Leyenda: FRC: factores riesgo coronario.

* No imprescindible si infarto del miocardio inferior.
** Si mala función ventricular, aneurisma o trombo.
*** Aunque el colesterol sea normal.

Información a pacientes y familiares. Se les informará sobre las investigaciones a realizar para llegar al diagnóstico sospechado y se les solicitará consentimiento mediante la firma de un documento, cuando se necesite realizar investigaciones o procederes con riesgos. Se le entregará informe médico al alta con los siguientes aspectos:

- Diagnóstico al alta.
- Tratamiento e investigaciones realizadas.
- Pronóstico.
- Conducta a seguir.
- Mecanismo de seguimiento.

Referencias bibliográficas

1. Writing Group Members, Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS,Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020; 141(9): e135-e596. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/
2. Ministerio de Salud Pública (CUB). Anuario estadístico de salud, 2019. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2020. Disponible en: https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020.pdf
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The task force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(3):407-477. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
4. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394
5. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. Rev Esp Cardiol. 2014 Feb ;67(2):135.e1-135.e81. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/es-guia-practica-clinica-esc-2013-articulo-S030089321400030X
6. Pijls NHJ, Sels JWEM. Functional measurement of coronary stenosis. J Am Coll Cardiol. 2012;59(12):1045-57. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.077
7. Forrester T, Cooper RS, Weatherall D. Emergence of western diseases in the tropical world: the experience with chronic cardiovascular diseases. Br Med Bull. 1998;54(2):463-73. DOI: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011701
8. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR, et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. Circulation. 2012;125(15):1870-9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441935/
9. Manual de diagnóstico y tratamiento en especialidades clínicas, v12 Docer Argentina. 2021.
10. Ordúñez PO, Cooper RS, Espinosa Brito AD, Iraola MD, Bernal JL, La Rosa Y. Enfermedades cardiovasculares en Cuba: determinantes para una epidemia y desafíos para la prevención y control. Rev Cubana Salud Pública. 2005;31(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v31n4/spu02405.pdf



Intervencionismo coronario percutáneo

José Manuel Aguilar Medina, Suilbert Rodríguez Blanco, Enmanuel Hernández Valdés

El cateterismo cardiaco izquierdo diagnóstico o coronariografía es el nombre del estudio necesario para diagnosticar la enfermedad arterial coronaria y así poder ofrecer el tratamiento más adecuado en su caso.

Ateromatosis coronaria: es el depósito de grasas y otras sustancias en las arterias coronarias (las que nutren al corazón), produciendo estrechamiento progresivo en su interior; lo que dificulta el paso de la sangre a su través. Esta falta de riego de sangre puede provocar una angina de pecho y/o infarto.[1]

El cateterismo es una prueba que consiste en hacer unas fotografías de las arterias coronarias y comprobar cómo éstas irrigan al corazón. Las obstrucciones pueden tratarse con intervención quirúrgica (*bypass* coronario) o mediante una intervención con catéteres y anestesia local. El proceso consiste en desobstruir la zona más estrecha de las arterias coronarias con un catéter que lleva un balón de unos milímetros y, posteriormente, colocar un *stent* (malla metálica) en el lugar de la obstrucción, que permitirá que el riego sanguíneo vuelva a ser el adecuado; a esto se llama angioplastia coronaria.[1,2]

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) es la dilatación de una estenosis arterial coronaria significativa a través de una arteria periférica utilizando un balón, *stent* u otros dispositivos, con el objetivo de mantener la permeabilidad del vaso afectado.[3]

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la enfermedad del tronco de la coronaria izquierda (TCI) resulta difícil, sobre todo en aquellos casos en los que la enfermedad es difusa y no se cuenta con otro vaso para comparar el calibre. Los criterios de severidad son:

- Estenosis luminal superior al 50 % por angiografía.

- Diámetro luminal mínimo menor de 3 mm y un área luminal mínima menor de 6 mm^2 por ultrasonido intravascular.
- Reserva de flujo fraccional menor de 0,75 para las guías de presión.[4]

En los restantes vasos: arteria descendente anterior, circunfleja y arteria coronaria derecha: se considera una lesión angiográficamente significativa cuando la estenosis del diámetro luminal es mayor o igual al 70 %.[4]

Clasificación:

Las diferentes variantes de intervencionismo coronario percutáneo en el infarto son:

- ACTP primaria. Se define como angioplastia o implantación de *stent*, o ambos, sin tratamiento fibrinolítico previo o concomitante y es la opción terapéutica de elección, siempre que pueda realizarse de forma expedita por un equipo experimentado.[5,6]
- ACTP de rescate. Cuando existe fracaso de la trombólisis (ausencia de descenso del segmento ST menor del 50 % a los 60 a 90 minutos postrombólisis).[5,6]

Enfoque fármaco-invasivo. En los infartos de alto riesgo, cuando el intervencionismo coronario percutáneo no se puede realizar en menos de 120 minutos desde el primer contacto médico, o cuando no se cuenta con un centro de hemodinámica disponible, se recomienda realizar trombólisis y luego trasladar al paciente para la realización del procedimiento después de 3 h de haberse administrado el fármaco fibrinolítico.[6-8]

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias. Todos los pacientes que presentan alguna de las variantes de cardiopatía isquémica, como son la angina de esfuerzo estable, los síndromes coronarios agudos (SCA) con y sin elevación del segmento ST, enfermos recuperados de parada cardiaca y portadores de arritmias cardiacas severas, con indicación de intervencionismo coronario percutáneo, a los cuales previamente se les ha realizado estudio no invasivo para determinar isquemia miocárdica, en caso que proceda:

- Prueba ergométrica.
- Ecocardiograma de estrés.
- Perfusión miocárdica con radioisótopos.
- Hemograma completo.
- Creatinina.
- Glucemia.
- Coagulograma completo.
- Electrocardiograma.
- Coronariografía.

Recomendaciones terapéuticas

En cuanto a las indicaciones del ICP en el contexto del síndrome coronario agudo son similares a las indicaciones en los procedimientos electivos.[2,3]

- Pacientes con enfermedad de 1 o 2 vasos, con/sin lesión en la arteria descendente anterior proximal (DA) y con extensa área de miocardio viable (I-B).

- Enfermedad coronaria multivaso y anatomía favorable, no diabéticos, con función ventricular conservada (I-A).
- Enfermedad de 1 o 2 vasos, con/sin lesión en la arteria descendente anterior proximal y con moderada área de miocardio viable, con criterio de alto riesgo en la evaluación no invasiva y la presencia de isquemia en los exámenes no invasivos (II-A).
- Enfermedad significativa del tronco de la coronaria izquierda (estenosis superior al 50 % de diámetro), que no son buenos candidatos quirúrgicos o que requieren de intervención urgente por inestabilidad hemodinámica en el momento de la angiografía (II-A).
- Enfermedad de 2 o 3 vasos con enfermedad significativa a nivel de arteria descendente anterior proximal, diabetes tratada o disfunción ventricular izquierda, y anatomía favorable para intervencionismo coronario percutáneo (II-B).

Contraindicaciones. Todas las contraindicaciones son relativas pues, en situaciones urgentes, la realización de intervencionismo coronario percutáneo salva vidas humanas y, en esas circunstancias, no deben existir. Incluirían:

- Rechazo del consentimiento informado de la técnica.
- Accidente cerebro vascular reciente (1 mes).
- Insuficiencia renal progresiva.
- Hemorragia gastrointestinal activa.
- Fiebre de posible origen infeccioso.
- Infección activa.
- Corta expectativa de vida debida a otras enfermedades como cáncer, o enfermedad severa pulmonar, hepática o renal.
- Anemia severa (hemoglobina menor de 8 g/dL).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Alteraciones severas del balance electrolítico.

Terapia antiplaquetaria:

- Aspirina: (tableta 125 y 500 mg, bulbo 500 mg) 150 a 325 mg por vía oral o 250 a 500 mg vía intravenosa, si por no es posible la vía oral.
- Clopidogrel: (tableta 75 y 300 mg) dosis de carga de 300 o 600 mg, vía oral.
- Abciximab: (bulbo 10 mg) 0,25 mg/kg en bolo intravenoso, seguido de perfusión continua de 0,125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min). Duración: en prevención secundaria desde 24 horas antes hasta 12 horas después de la intervención. En prevención primaria comenzar 10-60 minutos antes de la intervención y perfundir durante 12 horas (inhibidor de la glicoproteinaIIb/IIIa (GPIIb/IIIa).

Terapia anticoagulante:

- Heparina: (bulbo 25 000 UI/5 mL) dosis inicial habitual de 100 UI/kg (60 UI/kg si se administran antagonistas de la GPIIb/IIIa) en bolo intravenoso.

Si el procedimiento se realiza siguiendo el tiempo de coagulación activado (TCA), administrar la dosis de heparina necesaria para mantener el TCA en 250 a 350 s (200 a 250 s, si se administra un antagonista de la GPIIb/IIIa).

- Bivalirudina: (bulbo 250 mg)
  - Síndrome coronario agudo: bolo intravenoso de 0,1 mg/kg, seguido de perfusión de 0,25 mg/kg/h. Los tratados médicamente pueden continuar la perfusión hasta 72 h. Los que se sometan a intervencionismo coronario percutáneo, administrar un bolo adicional de 0,5 mg/kg e incrementar la perfusión a 1,75 mg/kg/h el tiempo que dure la intervención. Tras el procedimiento, reanudar la perfusión (0,25 mg/kg/h) de 4 a 12 h después, si es clínicamente preciso. Los sometidos a cirugía mediante derivación de la arteria coronaria (CBAC) sin bomba de circulación extracorpórea, continuar con la perfusión hasta el momento de la cirugía. Justo antes de la misma, administrar un bolo de 0,5 mg/kg seguido de perfusión de 1,75 mg/kg/h durante la cirugía. Los sometidos a derivación de la arteria coronaria con bomba de circulación extracorpórea, continuar la perfusión hasta 1 h antes de la cirugía, después interrumpir la perfusión y tratar al paciente con heparina no fraccionada.
  - En intervencionismo coronario percutáneo: 0,75 mg/kg en bolo intravenoso seguido de perfusión intravenosa a 1,75 mg/kg/h durante el tiempo que dure la intervención; se puede alargar hasta máximo 4 h después. Terminada la perfusión, se podrá continuar con una perfusión a dosis reducida de 0,25 mg/kg/h, 4 a 12 h, si es clínicamente necesario. Si el tiempo de coagulación activado a los 5 min de la dosis en bolo es menor de 225 s, administrar otro bolo de 0,3 mg/kg.
  - En insuficiencia renal moderada, igual pauta en bolo; disminuir velocidad de infusión a 1,4 mg/kg/h. Iniciar el tratamiento 30 min después de interrumpir la heparina no fraccionada intravenosa, o bien 8 h después de interrumpir la heparina de bajo peso molecular subcutánea.[3-5,7]

Aspectos técnicos del procedimiento

Consentimiento informado. Explicar de manera comprensible los riesgos y beneficios del procedimiento.

Anamnesis. Los componentes importantes que deben estudiarse son alergia al yodo, vasculopatía periférica, función renal, estado de la coagulación y coagulopatías,

Exploración física:

- Ubicar al paciente en la mesa movible y monitorizar.
- Tomar signos vitales.
- Esterilizar la zona de punción con yodo povidona.
- Infiltrar anestesia local de 2 a 5 mL de lidocaína 2 % para la canalización de la arteria (femoral o radial) con introductor 6F (método de Seldinger).
- Administrar heparina sódica 100 UI/kg en bolo intravenoso.
- Colocar el catéter guía abocado hacia la arteria a tratar y realizar dos vistas ortogonales con nitroglicerina intracoronaria (100 a 200 µg) para la determinación cuantitativa de

la longitud, grado de estenosis de la lesión y diámetro luminal mínimo de la porción a tratar.
- Avanzar la guía de angioplastia lo más distal posible en la arteria a tratar, distal a la lesión.
- Avance del balón de angioplastia en los casos que se necesite predilatación y posteriormente se implantará el *stent*.
- Grabar en proyecciones de control para comprobar la ausencia de complicaciones locales agudas.

Éxito del intervencionismo coronario **percutáneo.** Se define por criterios angiográficos, clínicos y los relacionados con el procedimiento:
- Éxito angiográfico: consiste en la reducción del diámetro mínimo estenótico a menos de un 20 %.
- Éxito clínico: incluye el éxito angiográfico acompañado de alivio de los signos o síntomas, o ambos, de isquemia miocárdica después que el paciente se recupere del procedimiento. A largo plazo se requiere que el éxito a corto plazo se mantenga duradero y que el paciente mantenga alivio persistente de los signos y síntomas de isquemia miocárdica por más de 6 meses. La reestenosis del *stent* constituye la principal causa del fracaso clínico del proceder a largo plazo.
- Éxito del procedimiento: incluye el éxito angiográfico en ausencia de complicaciones mayores tales como infarto del miocardio, cirugía coronaria emergerte y la muerte durante la estadía hospitalaria.

Complicaciones potenciales. La realización de una angioplastia coronaria es un procedimiento intervencionista que precisa de un abordaje invasivo cardiovascular no exento de complicaciones. Afortunadamente, el riesgo de complicaciones mayores durante una angioplastia coronaria es menor de 1 %:
- Cierre abrupto del vaso.
- Disección coronaria.
- Fenómeno de no reflujo.
- Hematoma intramural.
- Trombosis aguda del *stent*.
- Pérdida de una rama lateral.
- Perforación coronaria.
- Infarto agudo de miocardio.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Nefropatía inducida por contraste.
- Lesiones vasculares relacionadas con el sitio de acceso: sangramiento, hematoma, seudoaneurisma, fístula arteriovenosa.

Cuidados posprocedimiento:

- Hemostasia del sitio de acceso arterial mediante compresión manual. Cuando se utiliza la vía de acceso transfemoral se debe retirar el introductor arterial a las 4 h de finalizado el procedimiento, la compresión será como mínimo 30 min y la deambulación se iniciará a las 24 h. El acceso transradial tiene como ventaja que permite la deambulación inmediata del paciente y las complicaciones vasculares relacionadas con el sitio de puntura son mínimas.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones al finalizar el procedimiento y 24 h después.
- Vigilar pulso, temperatura y coloración del miembro relacionado con el acceso arterial.[9,10]

Seguimiento. Consiste en la evaluación clínica del paciente primero, tercero y sexto mes; luego anual hasta los dos años de realizado el procedimiento.

- Electrocardiograma de 12 derivaciones, glucemia, lipidograma.
- Realización de ecocardiograma, prueba de esfuerzo valorativa semestral y/o anualmente, según clínica del paciente.
- Enviar a los pacientes a rehabilitación cardiovascular y seguimiento en consulta.[7,8,10]

Referencias bibliográficas

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA. Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2016;67(10):1235-1250. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.005
2. Guedeney P, Claessen BE, Mehran R, Kandzari DE, Aquino M, Davis S, et al. Small-vessel PCI outcomes in men, women, and minorities following platinum chromium everolimus-eluting stents: Insights from the pooled PLATINUM Diversity and PROMUS Element Plus Post-Approval studies. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94(1):82-90. DOI: https://doi.org/10.1002/ccd.28071
3. Heer T, Hochadel M, Schmidt K, Mehilli J, Zahn R, Kuck KH, et al. Sex differences in percutaneous coronary intervention-insights from the coronary angiography and PCI registry of the German Society of Cardiology. J Am Heart Assoc. 2017;6(3):e004972. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004972
4. Gudnadottir GS, Andersen K, Thrainsdottir IS, James SK, Lagerqvist B, Gudnason T. Gender differences in coronary angiography, subsequent interventions, and outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am Heart J. 2017;191:65-74. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.06.014
5. Golomb M, Redfors B, Crowley A, Smits PC, Serruys PW, von Birgelen C, et al. Prognostic impact of race in patients undergoing PCI: Analysis from 10 randomized coronary stent trials. Cardiovasc Interv. 2020;13(13):1586-1595. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.020

6. Cantor JC, DeLia D, Tiedemann A, Stanley A, Kronebusch K. Reducing racial disparities in coronary angiography. Health Aff (Millwood). 2009;28(5):1521-31. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738272/
7. Rashid M, Fischman DL, Martinez SC, Capers Q, Savage M, Zaman A, et al. Temporal trends and predictors of time to coronary angiography following non-ST-elevation acute coronary syndrome in the USA. Coron Artery Dis. 2019;30(3):159-170. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676387/
8. Zhao M, Woodward M, Vaartjes I, Millett ERC, Klipstein-Grobusch K, Hyun K, et al. Sex differences in cardiovascular medication prescription in primary care: A systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2020;9(11):e014742. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32431190/
9. Volgman AS, Palaniappan LS, Aggarwal NT, Gupta M, Khandelwal A, Krishnan AV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in South Asians in the United States: Epidemiology, risk factors, and treatments: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;138(1):e1-e34. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000580
10. Mehran R, Chandrasekhar J, Davis S, Nathan S, Hill R, Hearne S, et al. Impact of race and ethnicity on the clinical and angiographic characteristics, social determinants of health, and 1-year outcomes after everolimus-eluting coronary stent procedures in women. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12(4):e006918. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006918



Intervencionismo cardiaco estructural

Suilbert Rodríguez Blanco, José M Aguilar Medina,
Enmanuel Hernández Valdés

En los inicios del siglo XXI, las enfermedades cardiovasculares provocaron casi la mitad de las muertes en los países desarrollados y el 25 % en los países en vías de desarrollo.[1] Dentro de estas enfermedades, las valvulopatías no ocupan los primeros lugares, sin embargo, la causa reumática (relativamente frecuente en nuestro medio) se encuentra en alrededor del 90 % de las estenosis mitrales y la causa degenerativa en igual porcentaje en la estenosis aórtica. Por otra parte, la insuficiencia cardiaca, tiene como elemento fisiopatológico la elevación de la presión dentro de la aurícula izquierda, elemento asociado a la descompensación clínica de los pacientes.

Estas patologías pueden ser tratadas mediante técnicas quirúrgicas, sin embargo, la dilatación de estas válvulas mediante valvuloplastia percutánea con balón y la creación de una comunicación interauricular mediante técnica percutánea en la insuficiencia cardiaca son más más costo/efectivas y se asocian a resultados clínicos favorables.

Como parte de la atención al complejo desafío que impone el envejecimiento poblacional en Cuba, se necesitan medidas y programas dirigidos a disminuir el riesgo en el proceso de atención médica a las enfermedades cardiovasculares, que mejore la calidad de vida y la satisfacción del paciente. El beneficio del intervencionismo cardiaco estructural se sustenta en una creciente evidencia concluyente a su favor y la experiencia del inicio y rápida expansión de estos programas en otras latitudes.

Es una necesidad para el Hospital Hermanos Ameijeiras, como centro de nivel terciario de salud, desarrollar este programa con el fin de mantener la línea de visión entre el médico, la institución y el Ministerio de Salud Pública. En la actual era de reformas a la atención médica, se impulsa la medicina basada

en la mejor evidencia, la reducción de costos, la mejora de resultados en los tratamientos y el enfoque multidisciplinario. De esta forma, se considera prudente y preciso implementar un programa de intervencionismo cardiaco estructural.

El análisis crítico de las características de la población cubana con afectación cardiaca revela un aumento de pacientes de mayor edad y más enfermedades asociadas, con patologías complejas y con alta expectativa de resolución por parte de pacientes, familias, médicos e instituciones. Esta realidad se asocia a un alto costo en el tratamiento vinculado a la cirugía cardiovascular en gastables, medicamentos, hemoderivados, tiempos de hospitalización y de empleo de enfermería, además de mayor riesgo de complicaciones. De igual forma, el costo se incrementa en afecciones como la insuficiencia cardiaca asociado a medicamentos, estadía hospitalaria, pérdida de capacidad laboral, entre otros.

El protocolo de actuación incluye: valvuloplastia mitral percutánea, valvuloplastia aórtica con balón y septostomía auricular con balón. Tiene como objetivo exponer las características de estos procedimientos invasivos.

Valvuloplastia mitral percutánea

La valvuloplastia mitral percutánea (VMP) consiste en la dilatación de dicha válvula estenótica mediante un catéter balón. En la estenosis mitral se produce un engrosamiento y rigidez de la válvula que obstruye de forma progresiva el flujo de la sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo. La causa más frecuente de esta entidad en el adulto es la fiebre reumática, aunque también puede deberse a enfermedades congénitas o degenerativas seniles.

La estenosis mitral severa se basa en la severidad de los síntomas asociado a una reducción del área valvular por debajo de 1,5 cm^2, lo que corresponde a un gradiente medio mayor de 5 mm Hg.[1]

En la selección adecuada de los pacientes para valvuloplastia mitral percutánea se combinan elementos clínicos y anatómicos brindados por la ecocardiografía. Para evaluar el riesgo de complicaciones de esta estrategia terapéutica se han desarrollado sistemas de puntuación. El más validado en la mayoría de los estudios es el puntaje de Wilkins, que otorga una puntuación[1-4] de acuerdo a la graduación que tiene en cuenta la movilidad de las válvulas, su engrosamiento, la calcificación y el compromiso del aparato subvalvular. Un puntaje menor o igual a 8, en ausencia de regurgitación mitral significativa, caracteriza a los mejores candidatos para valvuloplastia mitral percutánea. Lo contrario ocurre con una puntuación mayor de 12; el puntaje comisural (asimetría y calcificación) y el de Padial son predictores de insuficiencia mitral posprocedimiento.[2]

La ecocardiografía también evalúa las presiones arteriales pulmonares, la presencia de insuficiencia mitral asociada, enfermedad valvular concomitante y el tamaño de la aurícula izquierda. Se debe realizar ecocardiograma transesofágico para evaluar la presencia de trombos en la orejuela izquierda, adiciona información sobre la anatomía cardiaca y, en casos seleccionados, para guiar el procedimiento.

Las indicaciones para realizar una valvuloplastia mitral percutánea en pacientes con estenosis de causa reumática,[1] se basan en elementos clínicos y anatómicos establecidos en la literatura, que son:

- Pacientes sintomáticos (clase funcional II, II, IV de la de la Asociación del Corazón de Nueva York) con área valvular menor de 1,5 cm^2, con anatomía valvular favorable y en ausencia de insuficiencia mitral mayor de grado 2; además, sin la presencia de trombo en la orejuela izquierda. En este escenario tiene una indicación clase 1, nivel de evidencia A, en centros con capacidad para valvuloplastia mitral percutánea.
- Pacientes asintomáticos, con área valvular menor de 1,5 cm^2, con anatomía valvular favorable y en ausencia de insuficiencia mitral mayor de grado 2 y de trombo en la orejuela izquierda, pero con elevación de la presión pulmonar (sistólica mayor de 50 mm Hg). Es razonable la valvuloplastia mitral percutánea, indicación clase 2a, nivel de evidencia B, en centros con capacidad para su realización.
- Pacientes asintomáticos, con área valvular menor de 1,5 cm^2, con anatomía valvular favorable y en ausencia de insuficiencia mitral mayor de grado 2 y de trombo en la orejuela izquierda, pero con eventos documentados de fibrilación auricular. La valvuloplastia mitral percutánea tiene una indicación clase 2b, nivel de evidencia C, en centros con capacidad para su realización.
- Pacientes severamente sintomáticos, con área valvular menor de 1,5 cm^2, pero anatomía valvular subóptima y alto riesgo para la cirugía de sustitución valvular. La valvuloplastia mitral percutánea puede ser considerada, con una indicación clase 2b, nivel de evidencia B, en centros con capacidad para su realización.

Las características desfavorables para la valvuloplastia mitral percutánea son varias:

- Clínicas: edad avanzada, historia de comisurotomía mitral previa, fibrilación auricular permanente, hipertensión pulmonar grave, entre otras.
- Anatómicas: ausencia de fusión comisural, insuficiencia mitral mayor de grado I, puntaje ecográfico de Wilkins mayor de 12 puntos, puntaje de Cormier grupo 3, calcificación severa, otra valvulopatía severa y trombo en la aurícula izquierda.

Existen algunos pacientes con características clínicas y anatómicas puntuales que merecen un análisis particular y pueden beneficiarse de este método de tratamiento,[3] como son:

- Calcificación: aunque los resultados a corto y largo plazo de la valvuloplastia mitral percutánea son menos satisfactorios en pacientes con válvula mitral calcificada, el resultado funcional a largo plazo depende de la magnitud de calcificación, características del paciente y los resultados inmediatos después del procedimiento. La evidencia existente apoya el uso de esta técnica en el tratamiento de primera línea en pacientes seleccionados con calcificación.
- Reestenosis mitral: las indicaciones de una nueva valvuloplastia mitral percutánea en el contexto de reestenosis mitral no están bien definidas, la evidencia muestra que

es una alternativa terapéutica a la cirugía con resultados inmediatos favorables en un grupo seleccionado.
- Embarazo: puede realizarse con poca probabilidad de complicaciones y excelentes resultados clínicos y hemodinámicos en la gestante.

Aspectos prácticos y técnicos del procedimiento

Consentimiento informado. Explicar de manera comprensible los riesgos y beneficios del procedimiento.

Anamnesis. Debe estudiarse el antecedente de alergia al yodo, vasculopatía periférica, función renal y estado de la coagulación.

Exploración física:
- Tomar signos vitales.
- Esterilizar la zona de punción con yodo povidona.
- Infiltrar anestesia local de 2 a 5 mL de lidocaína 2 % para la canalización de la arteria femoral y vena femoral.
- La vía anterógrada, donde se requiere punción transeptal, es más empleada. En esta vía se describen varias técnicas:
  - Doble balón: que proporciona un área de dilatación efectiva elipsoide. El procedimiento es complejo y el riesgo de perforación ventricular mayor.
  - Doble balón (sistema monorraíl): difiere del anterior en que ambos balones avanzan sobre una misma guía, lo que evita el desplazamiento de un balón sobre el otro durante el inflado.
  - Dilatación con el valvulótomo de Cribier (dilatador metálico): su ventaja estriba en el menor costo, debido a que el valvulótomo puede reesterilizarse.
  - Técnica de Inoue: es la más utilizada ya que permite inflados de diferentes diámetros que dependerán de la superficie corporal y de la anatomía de la válvula.

Material y descripción de la técnica de Inoue:

Material específico:
- Catéter balón Inoue: dilatar la válvula.
- Tubo estirador del balón: alargar el balón.
- Dilatador: dilatar zonas de inserción.
- Guía rizada: guiar el catéter y el dilatador.
- Estilete: dirigir el balón hacia la válvula.
- Jeringa de inflado: inflar el balón.
- Calibre: medir el diámetro del balón.

Material adicional:
- Introductores de 6F y 8F: acceso arteria y vena femoral.
- Catéter *pig-tail*: para ventriculografía.

- Guía de 0,035 en "J" y guía de 0,025 o menor en "J"
- Vaina de Mullins: proteger y atravesar el tabique.
- Aguja de Brockenbrough: atravesar el tabique interauricular.
- Solución salina heparinizada: lavar el material.
- Contraste diluido al 33 %: llenado y radiopacidad del balón.
- Heparina sódica al 5 %: 5000 UI durante el procedimiento.

Descripción de la técnica (fig. 4.9):

- Paso primero. Coronariografía y cateterismo cardiaco derecho.
  - Colocar introductores en: arteria femoral derecha (6F) y vena femoral derecha (8F).
  - Administrar al paciente 2500 UI de heparina sódica.
  - Coronariografía (si procede) y cateterismo derecho.
  - Ventriculografía izquierda basal.
  - Retirar el *pig-tail* a la aorta ascendente para tenerla como referencia.
- Paso segundo. Punción transeptal.
  - Subir la vaina de Mullins hasta la aurícula derecha con guía en J de 0,025 o menor/150 cm.
  - A través de la vaina de Mullins, subir la aguja de Brockenbrough conectada a una llave de 3 pasos con alargadera para tomar presiones.
  - Rastrear el tabique interauricular sin sacar la aguja para localizar el foramen oval, tatuando la zona de depresión.
  - Una vez localizado, realizar la punción transeptal e inyectar una pequeña cantidad de contraste para comprobar que está en la aurícula izquierda.
  - Pasar el *pig-tail* a ventrículo izquierdo y registrar simultáneamente las presiones en ventrículo y aurícula para determinar el gradiente directo (cambiando el rango del polígrafo a 100 mm Hg).
  - Progresar la vaina de Mullins y retirar la aguja de Brockenbrough.
  - Administrar el resto de heparina sódica hasta completar las 5000 UI.
  - A través de la vaina de Mullins, introducir la guía rizada posicionándola en la aurícula izquierda.
- Paso tercero. Preparación del balón.
  - Lavar el tubo interno del catéter balón. Inyectar el contraste diluido a través del grifo de ventilación (B) hasta que éste salga por el grifo principal (A). Cerrar las válvulas del grifo principal y del de ventilación.
  - Llenar la jeringa con el contraste diluido.
    A través de la llave (A) inflar el balón totalmente y medir el diámetro en su parte más estrecha (centro) con el calibre. Comprobar que el volumen inyectado corresponde a los mm de la jeringa.
  - Para realizar el alargamiento del balón, insertar el estirador en el catéter conectando la parte metálica del balón con la parte metálica del estirador y ambas se unen a la parte plástica del balón.

- Paso 4. Dilatación de la válvula.
  - Introducir la guía rizada a través del introductor de vena femoral; retirar el introductor dejándolo lavado y preparado con su dilatador. En dicha zona, realizar una mayor incisión con ayuda del bisturí y la pinza mosquito.
  - Subir el dilatador del septo sobre la guía rizada y atravesar el septo interauricular.
  - Retirar el dilatador del septo y subir el catéter balón hasta la aurícula izquierda, perfectamente preparado y estirado. Retirar el estirador del balón junto con la guía rizada para que éste recupere su forma y evite perforar la aurícula.
  - Llenar el balón con unos pocos mL de su jeringa, para que no pueda retroceder, y avanzarlo hasta el ápex del ventrículo izquierdo.
  - Con el estilete dentro de la luz del balón, dirigirlo hacia la válvula mitral.
  - Inflar el balón hasta alcanzar el diámetro elegido previamente.
  - Mantener el inflado durante 2 a 5 s, periodo en el que el paciente puede presentar mareo y cambios electrocardiográficos.
  - Desinflar el balón y dejarlo libre en la aurícula izquierda, registrar simultáneamente presiones en aurícula y ventrículo para comprobar que la dilatación ha sido efectiva y ha disminuido el gradiente transvalvular mitral con respecto al basal. Si el gradiente es mayor de 7 mm Hg, se puede repetir un nuevo inflado a mayor diámetro llenando la jeringa con la nueva cantidad requerida.
  - Realizar ventriculografía para verificar la existencia de insuficiencia mitral.
  - A través de la guía rizada, recolocar el introductor 8F.
  - Medir las presiones de las cavidades derechas, realizar los gastos cardiacos y compararlos con los basales.

La valvuloplastia mitral percutánea como proceder invasivo tiene riesgo de complicaciones,[4] que pueden abarcar un amplio espectro desde vasculares menores hasta el fallecimiento del paciente. Las más frecuentes son:

- Insuficiencia mitral severa. Es la más frecuente y con repercusión clínica. Esta puede verse exacerbada por la severidad de la estenosis y la afectación de la anatomía tanto valvular como subvalvular.
- Taponamiento cardíaco. Puede ser a nivel auricular (durante la punción transeptal) o ventricular (por el uso de guías rígidas). Requiere actuación inmediata con pericardiocentesis y colocación de drenaje pericárdico y suele ser necesario abordaje quirúrgico.
- Arritmias. Suelen aparecer en el momento de la dilatación. Entre ellas se encuentran fibrilación auricular, bloqueos auriculo-ventricular o de rama.
- Complicación vascular. Hematomas a nivel femoral, seudoaneurisma femoral y fístula arteriovenosa.
- Accidente vascular cerebral por embolización de trombos, suelen ser alteraciones transitorias

Criterios de éxito de valvuloplastia mitral percutánea

- Aumento del área valvular mitral por encima de 1,5 cm^2 o aumento del 50 % del área previa al procedimiento, sin la presencia de insuficiencia de grado moderado o severo.
- Mejoría clínica sostenida en el tiempo.

Después del procedimiento se debe tener prestar especial atención a:

- Hemostasia del sitio de acceso arterial y venoso mediante compresión manual.
- Vigilar pulso y temperatura del miembro relacionado con el acceso arterial.

Seguimiento. Consiste en la evaluación clínica del paciente al mes, tres meses, seis meses y al año del procedimiento, luego anual hasta los dos años. En las consultas se realiza electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma. Además, se insiste en iniciar programa de rehabilitación cardiovascular.

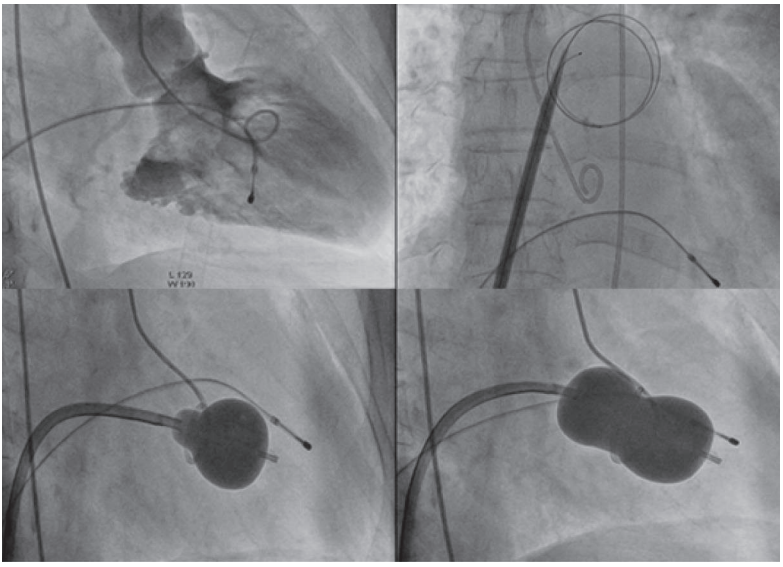


Fig. 4.9. Técnica de valvuloplastia mitral percutánea.

Valvuloplastia aórtica con balón

La valvuloplastia aórtica con balón (VAB) consiste en la dilatación de dicha válvula estenótica mediante un catéter balón. La causa más frecuente en el adulto es la degenerativa y está dada por un engrosamiento, rigidez y calcificación de la válvula que obstruye progresivamente el flujo de la sangre desde el ventrículo izquierdo a la arteria aorta. La estenosis aórtica severa está determinada por cambios anatómicos de la válvula dados por engrosamiento, calcificación severa y fibrosis; cambios hemodinámicos como el aumento de la velocidad aortica mayor de 4 m/s, gradiente medio mayor de 40 mm Hg y área valvular menor de 1 cm^2; además, disfunción diastólica e hipertrofia del ventrículo izquierdo.[1]

La técnica de la valvuloplastia aórtica percutánea, popularizada por Cribier en la década de los años 80, sigue manteniendo un rol en el manejo de pacientes con estenosis aórtica severa de mayor riesgo. Puede utilizarse para evaluar la respuesta hemodinámica previo a una decisión terapéutica, como puente a una terapia definitiva o a una cirugía no cardiaca urgente en pacientes con hemodinamia inestable, y finalmente, como manejo paliativo, si bien sus beneficios en términos de mortalidad y calidad de vida se limitan habitualmente a los primeros seis meses.[5]

Publicaciones recientes dan cuenta del interés por desarrollar procedimientos menos invasivos y de los avances en áreas como la mejoría en la integración de las diversas técnicas de imágenes (tomografía computada, angiografía, ecocardiograma, etc.), reducciones en el tamaño del material requerido, nuevos dispositivos de cierre vascular o tipos de balones para la dilatación y la estimulación por marcapasos a través de la misma guía ventricular. Una síntesis de estos progresos fue publicada en 2019, donde describe la técnica paso a paso para realizar una valvuloplastia aórtica con balón por un acceso vascular único.[6]

Las guías de práctica clínica vigentes no muestran una recomendación para la valvuloplastia aórtica con balón. En este sentido, se considera que se debe a que las mismas se centran en la sustitución valvular percutánea y quirúrgica, como método de tratamiento con beneficios demostrados.[1] Sin embargo, ante la imposibilidad de sistematizar la sustitución valvular percutánea, la valvuloplastia aórtica con balón es una alternativa a la sustitución quirúrgica en un subgrupo de pacientes seleccionados.[5-7]

El grupo de trabajo del Hospital Hermanos Ameijeiras adopta para el proceder de valvuloplastia aórtica (fig. 4.10) con balón las indicaciones siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Estenosis aórtica grave.
- Muy alto riesgo quirúrgico (EuroScore, STS):
  - Como tratamiento paliativo de los síntomas.
  - Puente a la sustitución valvular.
  - Previa a cirugía urgente no cardiaca.
- Aprobación en el grupo de trabajo del servicio (incluye cirugía cardiovascular).

Las contraindicaciones del proceder son:

- Insuficiencia valvular aórtica moderada/severa (III/IV).

El perfeccionamiento de la técnica de implante percutáneo de válvula aórtica permite mejorar el procedimiento de valvuloplastia con balón, lo que se asocia a mejores resultados clínicos en el seguimiento.[7]

Los pasos descritos para este procedimiento son:

- Acceso vascular:
  - Vena periférica: para medicamentos.
  - Vena central (subclavia o yugular): para el uso de marcapaso transitorio.
  - Arteria femoral: acceso retrogrado de la valvuloplastia aórtica con balón.

- Aortografía supravalvular:
  - Medir anillo aórtico (selección del tamaño del balón).
  - Determinar insuficiencia valvular.
- Acceso al ventrículo izquierdo:
  - *Pig-tail* 5 (para las medidas hemodinámicas).
  - Guía amplatzer (rígida).
- Inserción marcapaso temporal:
  - Despolarizar el ventrículo derecho de 160 a 200 lpm (durante el inflado del balón).
- Valvuloplastia:
  - Control de tensión arterial invasiva.
  - Momento crítico (menos de 10 a 15 segundos)
    1. Encender marcapaso.
    2. Inflar balón.
    3. Desinflar balón.
    4. Retirar balón del plano aórtico.
    5. Apagar el marcapaso.
  - Evaluar la respuesta hemodinámica y posibles complicaciones.
- Hemostasia vascular:
  - Arteria femoral: introductor 12 F.
  - Evaluar necesidad de disección femoral y hemostasia quirúrgica.

Complicaciones. Ocurren con baja frecuencia:

- Insuficiencia valvular severa (requiere conducta quirúrgica de urgencia).
- Bloqueo aurículo-ventricular.
- Arritmias cardiacas.
- Taponamiento cardiaco.
- *Stroke* embólico.
- Complicaciones vasculares (son las más frecuentes y su severidad depende de varios factores).
- Muerte del paciente.

Después del procedimiento se debe tener prestar especial atención a:

- Hemostasia del sitio de acceso arterial mediante compresión manual o quirúrgica.
- Vigilar pulso y temperatura del miembro relacionado con el acceso arterial.

Seguimiento. Evaluación clínica, ecocardiográfica y hemodinámica del paciente al mes, tres meses, seis meses y al año del proceder. Además, se insiste en iniciar programa de rehabilitación cardiovascular.

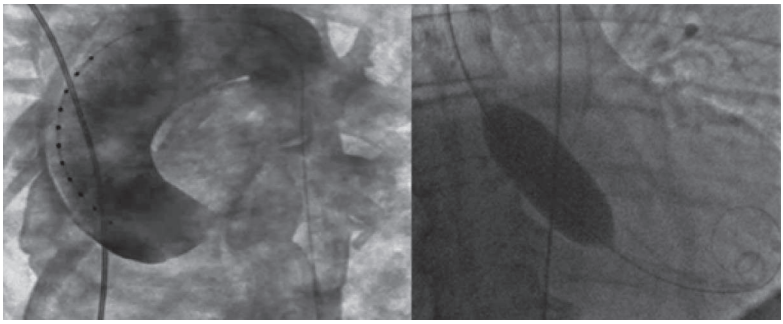


Fig. 4.10. Valvuloplastia aórtica con balón.

Septostomía atrial percutánea con balón

La epidemia de insuficiencia cardiaca se extiende en el mundo y mantiene alta morbilidad y mortalidad, disminuye calidad de vida e incrementa ingresos hospitalarios y costos sanitarios. En la fisiopatología de las formas de presentación del fallo de bomba, aguda o crónica e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada o reducida, existe un elemento común, el aumento de presión de la aurícula izquierda. La creación de una comunicación interatrial mediante septostomía atrial percutánea con balón (SAPb) emerge como terapia alternativa,[8-10] con el objetivo de crear un defecto septal atrial que disminuye la presión en aurícula izquierda o derecha (fig. 4.11).

En pacientes con *shock* cardiogénico tratados con oxigenador de membrana extracorpórea venoarterial, con edema pulmonar refractario, la septostomía atrial percutánea con balón es una opción de descompresión del ventrículo izquierdo. Esto mejora el edema, la perfusión subendocárdica y el consumo de oxígeno, pero el impacto sobre los resultados clínicos es difícil de establecer debido al número limitado de pacientes.[9]

En el fallo crónico se dispone de más evidencia. La creación de un defecto septal atrial, pequeño, restrictivo, que garantice un flujo unidireccional de izquierda a derecha, se utiliza en pacientes en mala clase funcional y tratamiento médico óptimo. El beneficio teórico es extrapolado de la historia natural del defecto septal congénito pequeño, que reduce la presión en la aurícula izquierda sin compromiso del gasto cardiaco, falla de ventrículo derecho o hipertensión pulmonar severa.[8]

En la insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada hay un rápido deterioro de la calidad de vida con varios ingresos hospitalarios. Existe evidencia de que crear un defecto septal tiene efectos paliativos, con disminución de la presión de llenado del ventrículo izquierdo, la congestión pulmonar y los niveles de péptido natriuréticos tipo B.[10] Por otra parte, en los pacientes con hipertensión pulmonar severa que se mantienen muy sintomáticos luego del tratamiento médico optimo, la creación de un defecto septal atrial muestra mejoría clínica y existe evidencia de que debe emplearse como tratamiento paliativo en este escenario.

Los estudios publicados sobre esta temática muestran el perfil clínico y hemodinámico del subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar con esta terapéutica,[8-10] los candidatos evaluados para esta técnica deben cumplir todos requisitos siguientes: ser mayores de 18 años, con insuficiencia cardiaca con disfunción de ventrículo izquierdo y/o derecho muy sintomáticos, con tratamiento médico óptimo por más de un mes, sin indicación de otra terapia invasiva, con expectativa de vida menor de un año y aprobación en el grupo de trabajo del servicio.

Aunque con baja frecuencia, el procedimiento tiene descritas complicaciones como:

- Arritmias cardiacas.
- Taponamiento cardiaco.
- Evento cerebrovascular agudo.
- Complicaciones vasculares (son las más frecuentes y su severidad depende de varios factores).
- Muerte del paciente.

Después de l procedimiento se debe prestar especial atención a:

- Hemostasia del sitio de acceso vascular mediante compresión manual o quirúrgica.
- Vigilar pulso y temperatura del miembro relacionado con el acceso venoso.
- Vigilar la presencia de derrame pericárdico.

Seguimiento. Es clínico, ecocardiográfico y hemodinámico, comienza antes del alta hospitalaria y en consultas programadas al mes, tres meses, seis meses y un año.

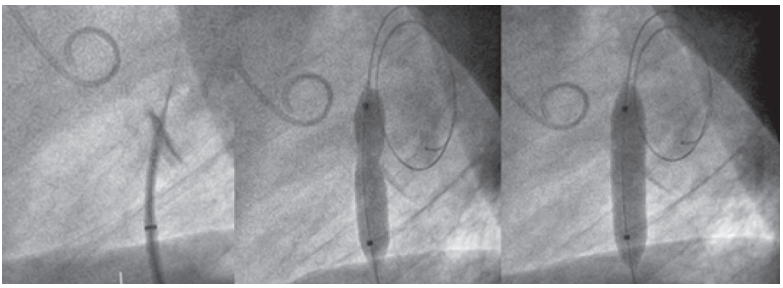


Fig. 4.11. Septostomía atrial percutánea con balón.

Referencias bibliográficas

1. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;143(5):e72-e227. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000923

2. Palacios IF. Percutaneous mitral balloon valvuloplasty: Worldwide trends. J Am Heart Assoc. 2019;8(13):e012898. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012898
3. Usta E, Erdim R, Görmez S, Dogan A, Ezelsoy M, Kahraman S, et al. Comparison of early and long-term follow-up results of percutaneous mitral balloon valvuloplasty and mitral valve replacement. Rev Assoc Med Bras. 2021 Jun;67:58–63. Disponible en: http://www.scielo.br/j/ramb/a/PHXjnp3qRh9V78CGLdHn5rC/?lang=en
4. Tyczyński P, Chmielak Z, Ruzyłło W, Demkow M, Dąbrowski M, Konka M, et al. Percutaneous mitral balloon valvuloplasty: beyond classic indications. Kardiol Pol. 2018;76(5):845-851. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589370/
5. Eltchaninoff H, Durand E, Borz B, Furuta A, Bejar K, Canville A, et al. Balloon aortic valvuloplasty in the era of transcatheter aortic valve replacement: acute and long-term outcomes. Am Heart J. 2014;167(2):235-40. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.10.019
6. Hameau R, Veas N, Winter JL, Valdebenito M, Muñoz R, Fuensalida A, et al. Enfoque minimalista en el implante de válvula aórtica percutánea. Rev Chil Cardiol. 2019;38(3):173–81. Disponible en: https://www.scielo.cl/pdf/rchcardiol/v38n3/0718-8560-rchcardiol-38-03-173.pdf
7. Szerlip M, Arsalan M, Mack MC, Filardo G, Worley C, Kim RJ, et al. Usefulness of balloon aortic valvuloplasty in the management of patients with aortic stenosis. Am J Cardiol. 2017;120(8):1366-1372. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.024
8. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P, et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce elevated left atrial pressure in patients with heart failure]): A phase 2, randomized, sham-controlled trial. Circulation. 2018;137(4):364-375. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094
9. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M, Amat-Santos IJ, Puri R, Campelo-Parada F, et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. Lancet. 2016;387(10025):1290-7. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00585-7
10. Bauer A, Khalil M, Lüdemann M, Bauer J, Esmaeili A, De-Rosa R, et al. Creation of a restrictive atrial communication in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: effective palliation of left atrial hypertension and pulmonary congestion. Clin Res Cardiol. 2018;107(9):845-857. DOI: https://doi.org/10.1007/s00392-018-1255-x

Endocarditis infecciosa

Mariam González Gorrín, Carlos Ramos Emperador, Yuliet González Nieves

La endocarditis infecciosa continúa siendo una enfermedad mortal, a pesar de los avances que se han alcanzado en las técnicas diagnósticas y en el tratamiento médico quirúrgico.[1] Se han publicado series de gran tamaño, incluidos estudios aleatorizados sobre tratamiento quirúrgico y se han logrado avances importantes en los procedimientos diagnósticos de imagen, donde se incluye la cardiología nuclear.[2,3]

Es una enfermedad grave, de diagnóstico difícil, de tratamiento complejo y costoso y con una elevada mortalidad; por lo que requiere una estrategia colaborativa de un grupo multidisciplinario compuesto por cardiólogos, cirujanos cardiovasculares, microbiólogos, entre otros. Su diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, permite que llegue a ser una enfermedad curable, con disminución de la estadía hospitalaria, los costos y la mortalidad.

Es una afección anatomoclínica caracterizada por la infección microbiana (bacterias, hongos, rickettsias, clamidias, micoplasma, etc.) del endotelio valvular, parietal o ambos, localizada predominantemente en el lado izquierdo del corazón, aunque también puede asentar en el derecho, lo que produce inflamación, exudación y proliferación del endocardio. La lesión más característica es la vegetación, constituida por una masa amorfa de plaquetas y fibrina de tamaño variable que contiene microorganismos múltiples y escasas células inflamatorias que forman un trombo fibrinoplaquetario.[4]

Implementar una guía de actuación permite establecer las bases de una mejor atención médica integral de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de endocarditis infecciosa.

Los factores predisponentes de padecer dicha enfermedad pueden ser cardíacos y extracardíacos. Dentro de los cardíacos se encuentran las prótesis valvulares cardíacas (biológicas y mecánicas), las malformaciones cardíacas

congénitas complejas y cianóticas, un evento previo de endocarditis infecciosa, la presencia de conductos sistémicos o pulmonares establecidos quirúrgicamente, las enfermedades valvulares cardíacas adquiridas (reumática, degenerativa calcificada o prolapso valvular mitral por degeneración mixomatosa), los dispositivos electrónicos cardíacos implantables, las malformaciones congénitas del corazón no cianóticas (excepto comunicación interauricular tipo *ostium secundum*), donde se encuentra las válvulas aórtica bicúspide y miocardiopatía hipertróficas.[5]

Los factores de riesgo no cardíacos incluyen a la malnutrición, uso de drogas intravenosas, hemodiálisis, enfermedad hepática crónica, diabetes, inmunidad comprometida, enfermedad neoplásica y dispositivos intravasculares permanentes.[5]

Criterios diagnósticos

El diagnóstico positivo de endocarditis infecciosa se establece a través de los criterios de Duke modificados[6], que se basan en los hallazgos clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos (fig. 4.12).

Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados:

- Criterios patológicos: debe estar presente uno de ellos):
  - Presencia de microorganismos demostrados por cultivo o en un examen histológico de una vegetación, vegetación que ha embolizado o en un absceso intracardiaco.
  - Presencia de vegetaciones o abscesos intracardiacos confirmados por histología que muestran una endocarditis infecciosa.
- Criterios clínicos: descritos más adelante.
- Criterios diagnósticos: dos criterios mayores, o un criterio mayor y tres menores, o cinco criterios menores.
- Endocarditis infecciosa posible: hallazgos sugestivos de endocarditis infecciosa que no la clasifican en definitiva ni la excluyen.
- Endocarditis excluida (uno de los siguientes):
  - Diagnóstico alternativo firme que justifique los hallazgos.
  - Resolución de las manifestaciones clínicas con cuatro días de tratamiento antimicrobiano o menos.
  - Ausencia de evidencia histológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o en autopsia tras cuatro días o menos de tratamiento antimicrobiano.

Criterios clínicos para el diagnóstico de endocarditis infecciosa:

Criterios mayores:

- Hemocultivos positivos para endocarditis infecciosa:
  - Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa en dos hemocultivos separados: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus* o enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de foco primario.

  - Microorganismos compatibles con endocarditis infecciosa obtenidos a partir de hemocultivos persistentemente positivos: Al menos dos hemocultivos positivos extraídos con más de 12 h de separación o en tres hemocultivos separados (al menos una hora entre la primera y la última muestra).
  - Un solo hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpos IgG de fase 1 mayor de 1:800.
- Pruebas de imagen positivas para endocarditis infecciosa:
  - Ecocardiograma positivo donde se observe uno de los siguientes hallazgos: vegetación (masa intracardiaca oscilante sobre la válvula o sobre las estructuras de apoyo, o el trayecto del chorro regurgitarte, o sobre material implantado, en ausencia de otra explicación anatómica), absceso, seudoaneurisma, fístula intracardiaca, perforación valvular, aneurisma o dehiscencia parcial nueva de una válvula protésica, o insuficiencia valvular reciente.
  - Actividad anómala alrededor del lugar de implante de la válvula protésica detectada por 18F-FDG PET/TC (solo si la prótesis lleva implantada más de 3 meses) o SPECT/TC con leucocitos marcados con isótopos.
  - Lesiones paravalvulares definidas por tomografía axial computarizada cardiaca.

Criterios menores:

- Presencia de una cardiopatía predisponente o uso de drogas intravenosas.
- Fiebre superior a 38 °C.
- Fenómenos vasculares (incluidos los que se detectan solo por imagen): embolia de las grandes arterias, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
- Fenómenos inmunológicos: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide positivo.

Las lesiones de Janeway son manchas pequeñas, eritematosas o hemorrágicas maculares no dolorosas que aparecen en las palmas de las manos y en las plantas de los pies como consecuencia de émbolos sépticos.

Los nódulos de Osler son pequeñas nodulaciones localizadas en región subcutánea; se desarrollan en el pulpejo de los dedos o en zonas más proximales y pueden durar horas o días.

Las manchas de Roth son hemorragias ovales de la retina con centro pálido.

Las hemorragias en astilla o subungueales son estrías de color rojo oscuro, lineales, en ocasiones con forma de llama, localizadas en el lecho ungueal de los dedos de las manos o de los pies.

También se pueden presentar otros signos como: esplenomegalia, petequias en conjuntiva palpebral, mucosa bucal, palatina y en extremidades; así como síntomas musculoesqueléticos como artralgias, mialgias, artritis y dolor de espalda.[5-8]

Clasificación de endocarditis infecciosa:

Según la ubicación de la infección y presencia o ausencia de material intracardiaco:

- Endocarditis infecciosa de válvula nativa izquierda.
- Endocarditis infecciosa de válvula protésica izquierda.
- Endocarditis de válvula protésica precoz (menos de 1 año tras la cirugía de la válvula).
- Endocarditis de válvula protésica tardía (más de 1 año tras la cirugía de la válvula).
- Endocarditis infecciosa derecha (relacionada con dispositivos cardioestimuladores como un marcapaso permanente o cardiodesfibrilador automático implantable).

Según el modo de adquisición.

1. Endocarditis infecciosa asociada a la asistencia sanitaria:
   - Nosocomial: cuando se desarrolla en un paciente hospitalizado más de 48 h antes de la aparición de signos o síntomas que corresponden con la enfermedad.
   - No nosocomial: los signos o síntomas, o ambos, comienzan antes de 48 h después del ingreso en un paciente con un contacto con la asistencia sanitaria definido como:
     - Asistencia en casa o terapia intravenosa; hemodiálisis o quimioterapia intravenosa menos de 30 días antes de la aparición de la enfermedad.
     - Hospitalizado en un servicio de cuidados agudos menos de 90 días antes de la aparición de la enfermedad.
     - Residente en un hogar de ancianos o en un servicio de cuidados a largo plazo
2. Endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad: los signos o síntomas, o ambos, comienzan 48 h después del ingreso en un paciente que no cumple los criterios de una infección asociada a la asistencia sanitaria.
3. Endocarditis infecciosa asociada al uso de drogas en un usuario activo de inyecciones de droga sin fuente alternativa de inyección.

Endocarditis infecciosa activa:

- Presencia de fiebre persistente y hemocultivos positivos.
- Morfología inflamatoria activa descubierta en la cirugía.
- El paciente aún se encuentra en terapia antibiótica.
- Evidencia histopatológica de endocarditis infecciosa activa.

Recurrencia:

- Recaída. La repetición de episodios de endocarditis infecciosa causada por el mismo microorganismo menos de 6 meses después del episodio inicial.
- Reinfección. Infección con un microorganismo diferente o la repetición de episodios de endocarditis infecciosa causada por el mismo microorganismo más de 6 meses después del episodio inicial.[8]

Pruebas complementarias básicas y/o confirmatorias:

Hemocultivos con antibiograma. Se recomienda realizar tres muestras a la llegada del paciente (preferiblemente sin estar recibiendo antibióticos previos), entre 2 h a 30 min

antes del pico febril, que puede ser precedido por escalofríos o en forma arbitraria obtener las muestras de sangre separadas por un intervalo mínimo de 1 h, en un período de 24 h, de diferentes sitios de punción (cada una de una vena periférica diferente) y al día siguiente debe repetirse el mismo proceder. La muestra obtenida por catéter venoso central es una muestra inadecuada, ya que los catéteres se colonizan con microorganismos de la piel a las 48 h de instalados.

- Debe realizarse una correcta antisepsia previa de la piel y cambiar de aguja cuando se vaya a verter la sangre en los frascos.
- El cultivo de sangre se realiza en un tubo especializado para hemocultivos automatizados.
- Se prefiere dejar al paciente, si el estado clínico así lo permite, hasta un mínimo de 72 h sin antibióticos, antes de obtener la muestra. Si al paciente no se le puede retirar el antibiótico, por la situación de sepsis avanzada y repercusión hemodinámica, entonces se utiliza el frasco de hemocultivo automatizado con concentración mínima inhibitoria del antibiótico, precisando en la orden el o los tipos de antibiótico que se están empleando en la terapéutica antimicrobiana.
- Si al realizar los hemocultivos automatizados todos son negativos, a pesar de que la sintomatología del paciente no mejora, se pueden indicar los hemocultivos automatizados con medios de cultivos especiales para gérmenes de crecimiento lento, por ejemplo, en medio de Saburaud.
- A estos frascos se le añade sangre venosa, entre 5 y 10 mL en adultos. Se lleva la muestra, lo más rápido posible, al laboratorio de microbiología.
- Para confirmar criterio de curación de la infección previo al egreso hospitalario, se realizan 3 hemocultivos automatizados una semana después de suspendidos los antibióticos.

Hemograma con diferencial. Dentro de los hallazgos que se puede encontrar están anemia normocítica-normocrómica, leucocitosis con aumento de polimorfonucleares y trombocitopenia (en raras ocasiones). Se repite sistemáticamente cada 7 días, para monitorear la respuesta inmunológica y la mejoría ante la infección.

Velocidad de sedimentación globular. Generalmente está elevada, se repite cada 7 días como parte del monitoreo en la evolución de la sepsis, pues la caída de la velocidad de sedimentación globular puede ser un índice de control de la infección.

Proteína C reactiva. Generalmente se encuentra elevada.

Creatinina. Debe realizarse a la llegada del paciente para evaluar el estado de la función renal previo a la antibióticoterapia. Luego, cada 7 días, como parte del monitoreo de la acción o nefrotocixidad de los antibióticos, para evaluar con tiempo la aparición de una insuficiencia renal aguda por antibióticos y tomar la conducta de suspender o reajustar la dosis del antibiótico, según el índice de filtrado glomerular. Cuando se constata elevación de la creatinina, el seguimiento de la misma debe hacerse cada 72 h.

Glicemia. Es importante para diagnosticar una diabetes de debut y como seguimiento en el control de la sepsis, cada 7 días en pacientes diabéticos.

Pruebas de función hepática. TGO, TGP, GGT, FAL, bilirrubina directa, indirecta y total. Es importante conocer sus valores iniciales para evaluar el estado de la función hepática de los pacientes, previo al tratamiento antimicrobiano, pues muchos antibióticos tienen metabolismos hepáticos. Se debe realizar un monitoreo de la función hepática cada 7 días, sobre todo en los pacientes con anticoagulantes orales y los que llevan tratamiento con rifampicina.

Proteínas totales y albúmina, conteo total de linfocitos. Es indispensable evaluar el estado nutricional de los pacientes, por ser un indicador de mecanismo de defensa inmunológica frente a la sepsis. Se realiza a la llegada, a los 21 días y antes del alta. Si están disminuidos, sobre todo el conteo total de linfocitos por debajo de 3000 células asociados a una desnutrición proteica-energética, el riesgo de no poder controlar la sepsis es elevado y de mal pronóstico durante la cirugía cardíaca tanto en el transoperatorio como en el posoperatorio inmediato.

Cituria. Puede observarse proteinuria y hematuria microscópica.

Electrocardiograma. Puede ser normal en ausencia de complicaciones, otras veces traduce las alteraciones de la cardiopatía subyacente o puede expresar taquicardia sinusal, trastornos de la conducción o infarto cardíaco por embolismo coronario séptico.

Técnicas de imagen:

- Radiografía simple de tórax anteroposterior. Ayuda en la identificación de la cardiopatía de base, muestra signos de congestión pulmonar en caso de existir insuficiencia cardiaca y es útil para detectar embolias, infartos pulmonares y derrames pleurales asociados.
- Ecocardiograma. Es la técnica de elección para el diagnóstico de la endocarditis infecciosa y tiene un papel esencial en la evaluación inicial del riesgo embólico, el pronóstico y el seguimiento del tratamiento médico.
  - Ecocardiograma transtorácico: es útil en el diagnóstico de vegetaciones, su sensibilidad es de 70 % en válvulas nativas y 50 % en protésicas, así como de un 50 % en el diagnóstico de abscesos.
  - Ecocardiograma transesofágico: su sensibilidad es superior, de 96 % en las válvulas nativas, 92 % en las protésicas y de 90 % para los abscesos. En ambos casos tiene una especificidad similar del 90 %. El ecocardiograma transesofágico es superior al transtorácico para establecer el diagnóstico, en especial en pacientes con ventana acústica deficiente, con lesiones valvulares calcificadas y válvulas protésicas.[7]

La identificación de las vegetaciones puede ser difícil en presencia de lesiones valvulares preexistentes (prolapso valvular mitral, lesiones calcificadas degenerativas), válvulas

protésicas, vegetaciones pequeñas (menores de 2 o 3 mm), embolización reciente, en casos de endocarditis infecciosa sin lesiones vegetantes y con dispositivos intracardiacos. En particular, la ecocardiografía transesofágica tiene un papel principal antes y durante la cirugía (ecocardiografía intraoperatoria).[7]

Indicaciones del ecocardiograma en la endocarditis infecciosa:

- Transtorácico:
  - Sospecha clínica de endocarditis infecciosa.
  - Repetir a los 5 a 7 días siguientes, en caso de examen inicial negativo y si persiste un alto grado de sospecha clínica.
  - En bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.
- Transesofágico:
  - Sospecha clínica de EI con ecografía transtorácica negativa o no concluyente.
  - Pacientes con sospecha clínica de endocarditis infecciosa en portadores de válvula protésica o dispositivo intracardiaco.
  - Pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa, con ecografía transtorácica positiva, excepto en endocarditis aislada de válvula nativa derecha con ecografía transtorácica de buena calidad y hallazgos ecocardiográficos inequívocos.

Seguimiento en tratamiento médico con ecocardiograma:

- Repetir el transtorácico y/o el transesofágico en cuanto se sospeche una complicación nueva (soplo nuevo, embolia, fiebre persistente, insuficiencia cardíaca, absceso, bloqueo auriculoventricular).
- Repetir el transtorácico y/o el transesofágico durante el seguimiento de la endocarditis infecciosa no complicada para detectar complicaciones nuevas silentes y para monitorizar el tamaño de la vegetación (dependiendo de los hallazgos iniciales, del tipo de microorganismo y de la respuesta al tratamiento inicial).

Ecocardiografía intraoperatoria: en pacientes con endocarditis infecciosa que requieran cirugía se realiza ecografía transesofágica.

Después de completar el tratamiento antimicrobiano (previo al alta). Al finalizar el tratamiento antibiótico para evaluar la morfología y la función valvular y cardiaca (confirma el criterio de curación y permite valorar el estado residual que dejó la infección y determinar la indicación de cirugía).

La evaluación de estos pacientes debe incluir otras técnicas de imagen como la tomografía axial multicorte, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa.

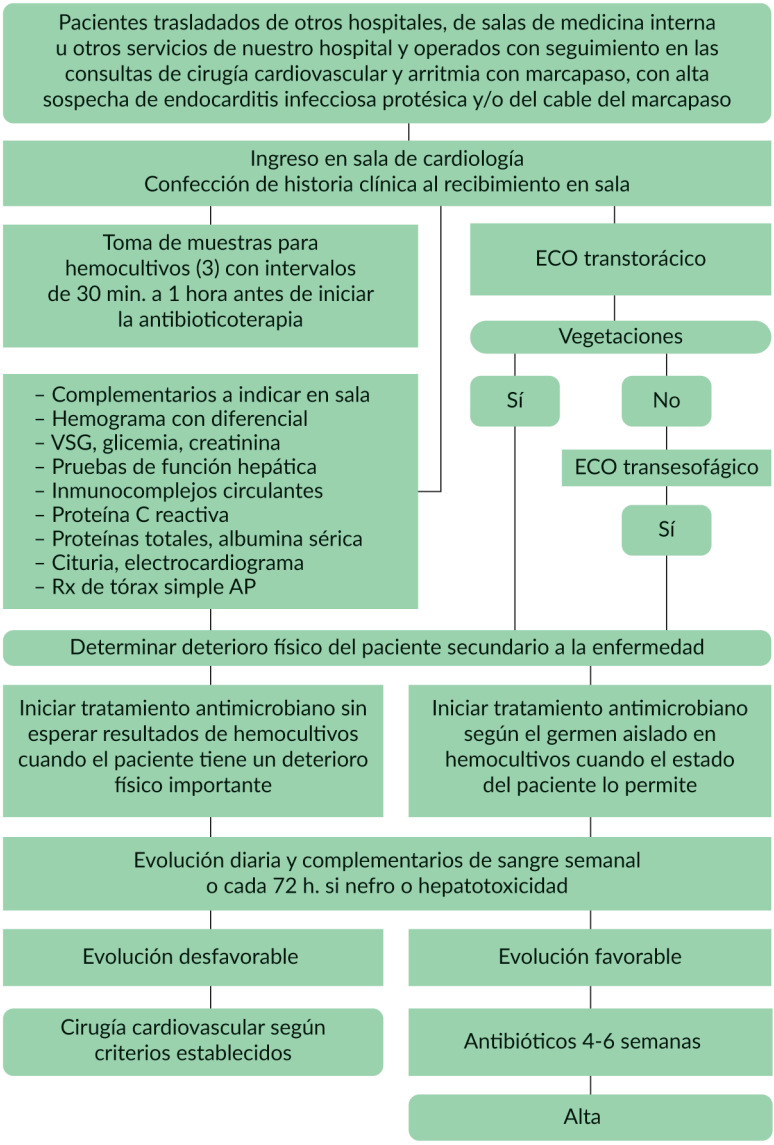


Fig. 4.12. Algoritmo del proceso asistencial de la endocarditis infecciosa. Leyenda: ECO, ecografía, VSG, velocidad de sedimentación globular. Rx, radiografía. AP, anteroposterior.

Recomendaciones terapéuticas

Los objetivos del tratamiento de la endocarditis infecciosa son erradicar el microorganismo que provoca la infección en la vegetación para evitar recidivas, mediante el

tratamiento antimicrobiano, y tratar las complicaciones intracardiacas destructivas e invasivas y las extracardiacas focales de la infección, para reducir la morbimortalidad, mediante el tratamiento quirúrgico.

El objetivo del tratamiento antimicrobiano de la endocarditis infecciosa es alcanzar la curación mediante la esterilización de las vegetaciones, administrando antibióticos en dosis que permitan alcanzar concentraciones séricas altas que sean efectivas. Su administración debe ser por vía parenteral, ya que ofrece una mayor biodisponibilidad, evita la absorción errática, y durante un tiempo prolongado, para asegurar la erradicación de los microorganismos latentes.

El tratamiento antimicrobiano debe ser específico según el germen causal y la modalidad clínica (tabla 4.7).[4]

Tabla 4.7. Esquemas de tratamiento en la endocarditis infecciosa

Condicionantes	Fármaco	Dosis y vía	Duración (semanas)
Endocarditis infecciosa por estreptococo del grupo viridans y bovis Sensible a la penicilina según el antibiograma	Penicilina G sódica	2-3 millones UI, intravenoso, c/4 h (12-18 millones UI en 24 h, en 4-6 dosis)	4
	Amoxicilina	100-200 mg/Kg/día intravenoso en 4-6 dosis	4
	Ceftriaxona con Gentamicina	2 g/24 h, intravenoso en 1 dosis	4
		3 mg/Kg/día, intravenoso en 1 dosis	2
En pacientes alérgicos a los betalactámicos	Vancomicina con Gentamicina	30 mg/kg/día, intravenoso, 2 dosis sin pasar de 2 g/24 h	4
		3 mg/kg/día, intravenoso, en 1 dosis	2
Endocarditis infecciosa por enterococo Cepa susceptible a los betalactámicos y a la gentamicina	Amoxicilina con Gentamicina	200 mg/Kg/día intravenoso, en 4-6 dosis	4-6
		3 mg/kg/día, intravenoso en 1 dosis	2-6
	Ampicillina con Ceftriaxona	200 mg/Kg/día, intravenoso, en 4-6 dosis	6
		4g/día, intravenoso, en 2 dosis	6
	Vancomicina con Gentamicina	30 mg/kg/día, intravenoso, en 2 dosis	6
		3 mg/kg/día, intravenoso, en 1dosis	6

Tabla 4.7. Continuación.

Condicionantes	Fármaco	Dosis y vía	Duración (semanas)
Endocarditis infecciosa estafilocóccica Sobre válvula nativa Estafilococos metilicina sensible según antibiograma	(Flu)cloxacilina u oxacilina	12 g/día intravenoso en 4-6 dosis	4-6
	Cotrimoxazol con Clindamicina	Sulfametoxazol 4800 mg/ día y trimetoprim 960 mg/día (intravenoso en 4-6 dosis)	1 IV + 5 tomas orales
	En caso de Staphylococcusaureus	1800 mg/día intravenoso, en 3 dosis	1
Pacientes alérgicos a penicilina o estafilococos meticilina resistentes s/ antibiograma	Vancomicina	30 mg/kg/día, intravenoso, en 2 o 3 dosis	4-6
	Daptomicina	10 mg/kg/día intravenoso, 1 vez al día	4-6
	Cotrimoxazole con Sulfametoxazol con Clindamicina	4800 mg/día y trimetoprim 960 mg/día (intravenoso, en 4-6 dosis)	1 IV + 5 tomas orales
		1800 mg/día, intravenoso, en 3 dosis	1
Sobre válvulas protésicas Estafilococos meticilina sensible según antibiograma	(Flu)cloxacilina u oxacilina con Gentamicina + Rifampicina	12 g/día, intravenoso, en 4-6 dosis 3 mg/kg/día, intravenoso, en 1-2 dosis 900-1200 mg/día, por vía oral, en 2 o 3 dosis (iniciar 3-5 días después de vancomicina y gentamicina)	> 6 2 > 6
Pacientes alérgicos a la penicilina y estafilococos meticilina resistentes s/ antibiograma	Vancomicina con Rifampicina y Gentamicina	30 mg/kg/día, intravenoso, en 2 dosis 900-1200 mg/día, vía oral, 2-3 dosis 3 mg/Kg/día intravenoso en 1-2 dosis	> 6 > 6 2
Endocarditis infecciosa producida por el grupo HACEK (H.parainfluenzae, H. aprhophilus, A.actinomycetemcomitans, C. hominis, E. corrodens y K. kingae)	Ceftriaxona	2 g/día intravenoso	4
	Ampicilina + Gentamicina	2 g, intravenoso, cada 4 h 3 mg/kg/día, intravenoso, en 2-3 dosis	4 4

Dentro de las causas que pueden producir una endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos se encuentran el uso de tratamiento antimicrobiano previo, mala técnica en la toma de muestra del hemocultivo, uso de sistema de hemocultivo tradicional en presencia de endocarditis infecciosa por hongo u otros gérmenes de crecimiento lento no habituales y en presencia de abscesos intracardiacos.[4]

Si se utilizan sistemas de hemocultivo tradicionales (no automáticos), se requieren períodos de incubación más largos cuando se sospecha la presencia de organismos del grupo HACEK, *Propionibacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Brucella*, *Abiotrophia spp. o Campylobacter spp*.

Especialmente en la endocarditis con hemocultivos negativos todo el material obtenido durante la cirugía cardiaca por endocarditis infecciosa activa será examinado y cultivado (tabla 4.8).

Tabla 4.8. Tratamiento empírico o con hemocultivos negativos

Condicionante	Fármaco	Dosis y vía	Duración (semanas)
Endocarditis infecciosa en válvula nativa	Ampicilina con (Flu)cloxacilina u oxacilina con Gentamicina	12 g/día intravenoso en 4-6 dosis	4-6
		12 g/día intravenoso en 4-6 dosis	4-6
		3 mg/kg/día intravenoso en 1 dosis	4-6
	Vancomicina con Gentamicina (en alérgicos a la penicilina)	30 mg/kg/día, intravenoso, en 2 dosis	4-6
		3 mg/kg/día, intravenoso, en 1 dosis	4-6
Endocarditis infecciosa en válvula protésica precoz o Endocarditis nosocomial y no nosocomial asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos	Vancomicina con Rifampicina con Gentamicina	30 mg/kg/día, intravenoso, en 2 dosis	4-6
		900-1200 mg/día, vía oral, 2 - 3 dosis	4-6
		3 mg/kg/día, intravenoso, en 1 dosis	2

Existen situaciones en las que, a pesar de estar con el tratamiento antimicrobiano convencional, no se observa mejoría clínica del paciente y existen elementos que imposibilitan la cirugía inmediata, por lo que se puede utilizar tratamiento antimicrobiano de amplio espectro con Meropenem 1 g, endovenoso, cada 8 o 12 h, según peso corporal y función renal del paciente, durante 4 a 6 semanas.[9]

Endocarditis infecciosa en dispositivos electrónicos cardíacos implantables

El aumento de las tasas de implante de dispositivos cardioestimuladores y el hecho de que se implanten en pacientes cada vez mayores, con comorbilidades asociadas, hace que se observe una mayor frecuencia de endocarditis infecciosa. Tanto el diagnóstico como la estrategia terapéutica son difíciles en este subgrupo de pacientes.[7]

Existe una diferencia entre la infección local de un dispositivo y la endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardíaco. La infección local por un dispositivo está limitada al reservorio del dispositivo cardíaco, con presencia de signos locales de inflamación en el bolsillo del generador, como eritema, calor, fluctuación, dehiscencia de la herida o drenaje purulento.[7] La endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardíaco es cuando la infección se extiende a los cables del electrodo, las valvas cardíacas o la superficie endocárdica.[7] La presentación clínica de la endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardíaco suele ser insidiosa. Los criterios de Duke[6] son difíciles de aplicar en estos pacientes y se han propuesto modificaciones donde se plantean los signos locales de infección y la embolia pulmonar como criterios mayores.

La endocarditis infecciosa asociada a dispositivo cardíaco requiere tratamiento antimicrobiano prolongado junto con la retirada completa del dispositivo. La duración del tratamiento debe ser de 4 a 6 semanas y debe iniciarse antes de retirar el dispositivo y estará basado en los resultados del cultivo y en la susceptibilidad de los gérmenes. Se recomienda un tratamiento parenteral de al menos dos semanas después de extraer el dispositivo infectado. La extracción del cable por vía transvenosa es el método de elección. Si a pesar de esto no existe mejoría clínica y aparecen complicaciones debe realizarse tratamiento quirúrgico.

Indicaciones de tratamiento quirúrgico en pacientes con endocarditis infecciosa.[10]

- Insuficiencia cardiaca congestiva moderada a severa en endocarditis infecciosa nativa o protésica, aórtica o mitral, con regurgitación aórtica o mitral aguda, obstrucción o fístula que causa edema pulmonar refractario o *shock* cardiogénico.
- Presentación precoz de endocarditis valvular protésica a menos de 12 meses tras la implantación valvular.
- Endocarditis valvular protésica tardía complicada con disfunción protésica, incluidas fugas perivalvulares significativas u obstrucción valvular, hemocultivos positivos persistentes, formación de abscesos, trastornos de la conducción y vegetaciones grandes, especialmente si los agentes infecciosos son estafilococos,
- Infección persistente e incontrolada.
- Confirmación de abscesos, seudoaneurismas, comunicaciones anormales como fístulas o rotura de una o más válvulas, trastornos de la conducción, miocarditis u otros hallazgos que indiquen propagación local.
- Infección causada por hongos o microorganismos multirresistentes.
- Hemocultivos persistentemente positivos a pesar del tratamiento antimicrobiano correcto y control de los focos metastásicos sépticos (mayor de 7 a 10 días).

- Endocarditis infecciosa nativa o protésica, aórtica o mitral, con vegetaciones persistentes mayores de 10 mm, después de uno o más episodios embólicos pese al tratamiento antibiótico adecuado.
- Presencia de vegetaciones aisladas muy grandes (mayores de 30 mm), como prevención de embolias.

Recidiva de la endocarditis valvular protésica después del tratamiento correcto.

La coronariografía está recomendada para varones mayores de 40 años, mujeres posmenopáusicas y pacientes con, al menos, un factor de riesgo cardiovascular o historia de enfermedad coronaria, a excepción de casos en que haya vegetaciones aórticas que puedan desprenderse durante la cateterización o cuando sea necesario realizar una cirugía de emergencia. En estas situaciones, se puede utilizar la tomografía computarizada de alta resolución en pacientes hemodinámicamente estables.

Se administrará un tratamiento antibiótico completo y como mínimo se prolongará durante 7 a 15 días después de la cirugía. El tratamiento farmacológico de la endocarditis de válvula protésica debe durar más (al menos 6 semanas) que el de la endocarditis sobre válvula nativa (2 a 6 semanas). En los casos de endocarditis de válvula nativa que precisan sustitución valvular protésica durante la terapia antibiótica, el régimen antibiótico posoperatorio debe ser el mismo que el recomendado para la endocarditis de válvula nativa, y no el de la endocarditis de válvula protésica. Tanto en la nativa como en la protésica, la duración del tratamiento se considera a partir del primer día de tratamiento antibiótico eficaz (hemocultivo negativo en caso de haber tenido un hemocultivo inicial positivo), no a partir del día de la cirugía. Se iniciará un tratamiento nuevo completo solo cuando los cultivos valvulares sean positivos y la elección del antibiótico debe basarse en la susceptibilidad del último aislamiento bacteriano recuperado.

Profilaxis. El tratamiento más eficaz de la endocarditis infecciosa es la profilaxis antimicrobiana, previa realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, en pacientes con cardiopatía predisponente, ya que de esta manera se reducen los ingresos hospitalarios, la morbimortalidad por dicha entidad y los costos en general. La indicación de la profilaxis contra la endocarditis infecciosa debe ser analizado en cada paciente, teniendo en cuenta las condiciones de trabajo, para poder decidir la conducta más apropiada ante cada situación.

Las situaciones en las que se recomienda la profilaxis antibiótica en la actualidad son pacientes con cualquier tipo de válvula protésica, incluso transcatéter, o en los que se haya usado algún tipo de material protésico en la reparación valvular cardiaca, pacientes con un episodio de endocarditis infecciosa previo. También en pacientes con cardiopatía congénita cianótica, sin cirugía de reparación, o con defectos residuales, cortocircuitos o conductos paliativos, con cardiopatía congénita con reparación completa con material protésico bien colocado por cirugía o por técnica percutánea, hasta 6 meses después del procedimiento y cuando un defecto residual persiste en el lugar de implantación de un material protésico o dispositivo por cirugía cardiaca o por técnica percutánea.[4,6]

Sólo está indicada la profilaxis antibiótica para los procedimientos dentales que precisan manipulación de la región gingival o periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral. Se recomienda una dosis única de 30 a 60 min antes del procedimiento:

- Sin alergia a penicilina o ampicilina: amoxicilina o ampicilina, 2 g oral o endovenoso. Si no, intravenoso, 2 g de cefalexina o 1 g de cefazolina o ceftriaxona. Las cefalosporinas no deberían administrarse en pacientes con anafilaxis, angiedema o urticaria después de la toma de penicilina o ampicilina.
- Alergia a penicilina o ampicilina: clindamicina 600 mg oral o endovenoso.

Las fluoroquinolonas y los glucopéptidos no están recomendados, porque su eficacia no está clara y por la potencial inducción de resistencias.

Se recomienda una profilaxis antibiótica sistémica antes de implantar un dispositivo cardioestimulador y se realiza con cefazolina 1g intravenoso, antes, durante y después del procedimiento. Se deben eliminar las potenciales fuentes de sepsis al menos 2 semanas antes del implante, excepto en procedimientos urgentes.[7]

Recomendaciones sobre profilaxis antibiótica para la prevención de infecciones locales y sistémicas antes de una intervención cardiaca o valvular:

- Cribado preoperatorio de portadores de *Staphylococcus aureus* nasal antes de cirugía cardiaca electiva para tratar a los portadores.
- Profilaxis perioperatoria antes de colocar un marcapasos o desfibrilador cardioversor implantable.
- Eliminar las potenciales fuentes de sepsis al menos 2 semanas antes de implantar una válvula protésica u otro material intracardiaco o intravascular extraño, excepto en los procedimientos urgentes.
- Profilaxis antibiótica perioperatoria para pacientes que se sometan a implante quirúrgico o transcatéter de válvula protésica, prótesis intravascular u otro material extraño.
- Se recomienda el cribado preoperatorio con mupirocina y clorhexidina local y, en el caso de implante de dispositivos intracardiacos, la cefazolina 1g intravenoso.

Criterios de alta. La estadía hospitalaria oscilará entre 6 a 8 semanas en los casos no complicados y puede prolongarse en casos complicados que incluso requieran de cirugía cardiovascular. Una vez finalizado el tratamiento antibiótico, debe procederse a realizar 3 hemocultivos de control antes de asegurar la curación bacteriológica. Si son negativos se le da alta hospitalaria con seguimiento por consulta externa. Es recomendable realizar el último hemocultivo a los 2 meses de completado el ciclo antibiótico, que es el período con mayor riesgo de recidiva. Si reaparece la infección, se tratará de nuevo médicamente y se planteará el recambio valvular si se trata de gérmenes de tratamiento difícil o muy virulentos.

La anticoagulación está contraindicada como norma en los pacientes con endocarditis infecciosa, ya que no previene los fenómenos embólicos e incrementa el riesgo de hemorragia cerebral por rotura de un aneurisma micótico o la conversión de un infarto isquémi-

co en hemorrágico. Sin embargo, si la cardiopatía de base lo hace necesario, como ocurre en los pacientes portadores de prótesis valvulares, la anticoagulación debe mantenerse, empleándose los anticoagulantes tipo antitrombínicos (heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada), evitando los anticoagulantes cumarínicos bloqueadores de la vitamina K.[7]

Referencias bibliográficas

1. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki Sh, Gelijns AC, Adams DH, Egorova N, et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. JAMA. 2017;317(16):1652-60. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2017.4287
2. Pérez D, Fernández A, Ríos F, Silva E, Lorente M, Arocena MJ, et al. Perfil clínico y etiológico de pacientes operados con endocarditis activa. Seguimiento a diez años. Rev Urug Cardiol. 2020;35(2):169.-179. DOI: https://doi.org/10.29277/cardio.35.2.8
3. Vallejo N, Cediel G, Nuñez R, Mateu L, Llibre C, Sopena N, et al. Mortalidad a corto y largo plazo de pacientes con indicación quirúrgica no intervenidos en el curso de la endocarditis infecciosa izquierda. Rev Esp Cardiol. 2020; 73(9):734-740. DOI: https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.09.023
4. Baddour LM, Freeman WK, Suri RM, Wilson WR. Infecciones cardiovasculares. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Tomaselli GF, Braunwald E, editores. Braunwald. Tratado de cardiología. 11. ed. España: Elsevier; 2019; p. 1483-1509.
5. Cosgrove SE, Karchmer AW. Endocarditis infeciosa. En: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de medicina interna. 21. ed. Nueva York: McGraw Hill Education; 2022.
6. Mahabadi AA, Mahmoud I, Dykunn I, Ruhparwar A, Buer J, Rassaf T, et al. Diagnostic value of the modified Duke criteria in suspected infective endocarditis- The PRO-ENDOCARDITIS study. Int J Infect Dis. 2021;104:556-61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.046
7. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, del Zotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Rev Esp Cardiol. 2016;69(1):69.e1-e49. DOI: https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.015
8. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa (nueva versión 2009). Rev Esp Cardiol. 2009;62(12):1465.e1-e54. Disponible en: https://www.revespcardiol.org/es-guia-de-practica-clinica-para-prevencion-articulo-13145648-pdf
9. González M, Ramos C, Gutiérrez A, Nivar JA. Evolución clínica de la endocarditis infecciosa en pacientes tratados con meropenem. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2020 Abr;26(4):1561-2937. Disponible en: https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/909
10. Pettersson GB, Hussain ST. Current AATS guidelines on surgical treatment of infective endocarditis. Ann Cardiothorac Surg. 2019;8(6):630-44. DOI: https://doi.org/10.21037/acs.2019.10.05



Insuficiencia cardiaca crónica

Caridad Chao Pereira, Dorian Castellanos Almaguer,
Liliam Menendez Quintana, Eloisa Casas Morell

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo secundario a un trastorno estructural o funcional del corazón, que daña la capacidad del ventrículo para llenarse o impulsar la sangre, lo que hace que no pueda suministrar oxígeno a una frecuencia acorde con las necesidades de los tejidos metabolizantes pese a presiones normales de llenado (o solo a costa de presiones de llenado aumentadas). Lleva a la activación neurohormonal y de citoquinas. Es el estadio final de casi todas las patologías cardiacas o de otras enfermedades sistémicas que pueden afectar el corazón.[1]

Es una enfermedad devastadora por su alta mortalidad y por los elevados costos socioeconómicos que presenta su atención. A pesar de los avances en la terapéutica, a los cinco años sólo sobreviven el 50 % de los pacientes después de realizado el diagnóstico. Al cierre del año 2013 los costos ascendieron en los Estados Unidos a una cifra de 32 billones de dólares y se calcula que se duplique para el 2030.[2]

La mortalidad oscila anualmente entre 11,5 y 30 por 100 000 habitantes en países desarrollados. La supervivencia promedio de los pacientes con insuficiencia cardiaca a 5 y 10 años es de 35 % y 15 % para el hombre, 53 % y 29 % para la mujer, respectivamente. Estas estadísticas no toman en cuenta los fallecidos en los primeros 90 días de diagnosticada la enfermedad, las cifras de supervivencia son aún menores.[1,2]

En Cuba, la tasa de fallecidos por esta causa se elevó en los últimos 5 años. En el año 2018 fue de 16,9 por 100 000 habitantes y al cierre del 2020 alcanzó 18,3 por 100 000 habitantes, lo que representa un problema de salud mundial del cual el país no es ajeno.[3]

Criterios de admisibilidad. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca o que se confirme en la consulta protocolizada de atención al paciente con esta enfermedad.

Clasificaciones:

- Clasificación según fracción de eyección del ventrículo izquierdo:
  - Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr): el fenómeno primario es la disminución del gasto cardiaco por deterioro de la función contráctil. La eyección del ventrículo izquierdo está disminuida (menos del 40 %).
  - Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp): existe una dificultad en el llenado ventricular por anomalías de la distensibilidad o de la relajación, permaneciendo conservada la función sistólica. Existe evidencia de anomalías cardíacas estructurales y/o funcionales y/o péptidos natriuréticos (NP), y una eyección del ventrículo izquierdo mayor del 50 %.
  - Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida (IC-FElr): antes llamada en rango medio. La eyección del ventrículo izquierdo está en el intervalo del 40 al 49 %. Los análisis retrospectivos de ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca sugieren que pueden beneficiarse de tratamientos similares a aquellos con eyección del ventrículo izquierdo menor/igual al 40 %.
  - Insuficiencia cardiaca con eyección del ventrículo izquierdo mejorada (IC-FE imp): se define como insuficiencia cardiaca sintomática que incluye una eyección del ventrículo izquierdo basal de menor/igual al 40 %, un aumento mayor/igual al 10 % de la FEVI basal y una segunda medición de eyección del ventrículo izquierdo mayor del 40 %.[1,4-6]
- Clasificación según forma de presentación:
  - Insuficiencia cardiaca crónica: se describe a aquellos que han tenido un diagnóstico establecido de insuficiencia cardiaca o que tienen un inicio más gradual de los síntomas. Si la clase funcional se deteriora, ya sea de forma repentina o lentamente, el episodio puede describirse como insuficiencia cardiaca descompensada.
  - Insuficiencia cardíaca aguda: se refiere a la insuficiencia cardiaca de aparición rápida o gradual de síntomas y/o signos lo suficientemente graves que lleva a un ingreso hospitalario no planificado o atención de urgencias. Según sus presentaciones clínicas puede ser: insuficiencia cardíaca con descompensación aguda, edema pulmonar agudo, insuficiencia ventricular derecha aislada, choque cardiogénico.
  - Insuficiencia cardiaca avanzada: pacientes que, a pesar de tratamiento médico optimo, presentan síntomas graves o persistentes, disfunción cardiaca con o sin FEVI reducida, episodios de congestión pulmonar o sistémica e incapacidad de hacer ejercicio en quienes se debe priorizar tratamiento intensivo.[6]
- Clasificación funcional:
  - Clase I: sin limitación en la actividad física diaria.
  - Clase II: limitación leve en la actividad física.
  - Clase III: limitación marcada de la actividad física diaria.
  - Clase IV: incapacidad para realizar cualquier actividad.

- Clasificación en estadios:
  - Estadio A: alto riesgo de insuficiencia cardiaca, pero sin cardiopatía estructural ni síntomas de insuficiencia cardiaca.
  - Estadio B: cardiopatía estructural sin síntomas de insuficiencia cardiaca.
  - Estadio C: cardiopatía estructural con síntomas previos o actuales de insuficiencia cardiaca.
  - Estadio D: insuficiencia cardiaca refractaria que requiere intervenciones especiales.

Diagnóstico

La figura 4.13 muestra el algoritmo diagnóstico en la insuficiencia cardiaca.

Criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada:

- Fracción de eyección normal y ventrículo izquierdo no dilatado.
- Enfermedad estructural relevante del corazón y/o disfunción diastólica demostrada por ecocardiografía, al menos uno de los siguientes criterios:
  - Alteración estructural cardiaca definida como volumen indexado de la aurícula izquierda mayor a 34 mL/m^2 i índice de masa ventricular izquierda mayor a 115 g/m^2 para hombres o 95 g/m^2 para las mujeres.
  - Alteración en los parámetros de la función diastólica.
- Péptidos natriuréticos: elevación pro BNP (mayor 125 pg/mL).

Criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida:

- Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca.
- Signos típicos de insuficiencia cardiaca.
- Fracción de eyección menor del 40 %.

Criterios diagnósticos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida. Las características clínicas son intermedias entre los que tienen fracción de eyección preservada y reducida; los enfermos parecen representar un estado transicional, más que una entidad independiente.[2,4]

Exploraciones iniciales:

- Ecocardiograma.
- Electrocardiograma.
- Peptidos natriuréticos.
- Pruebas de laboratorio. Para descartar enfermedades asociadas o desencadenantes de insuficiencia cardiaca: hemograma completo, ferritina, sodio, potasio, calcio, urea/nitrógeno ureico en sangre, creatinina/tasa de filtrado glomerular estimada, enzimas hepáticas y bilirrubina y la función tiroidea.[1,2]

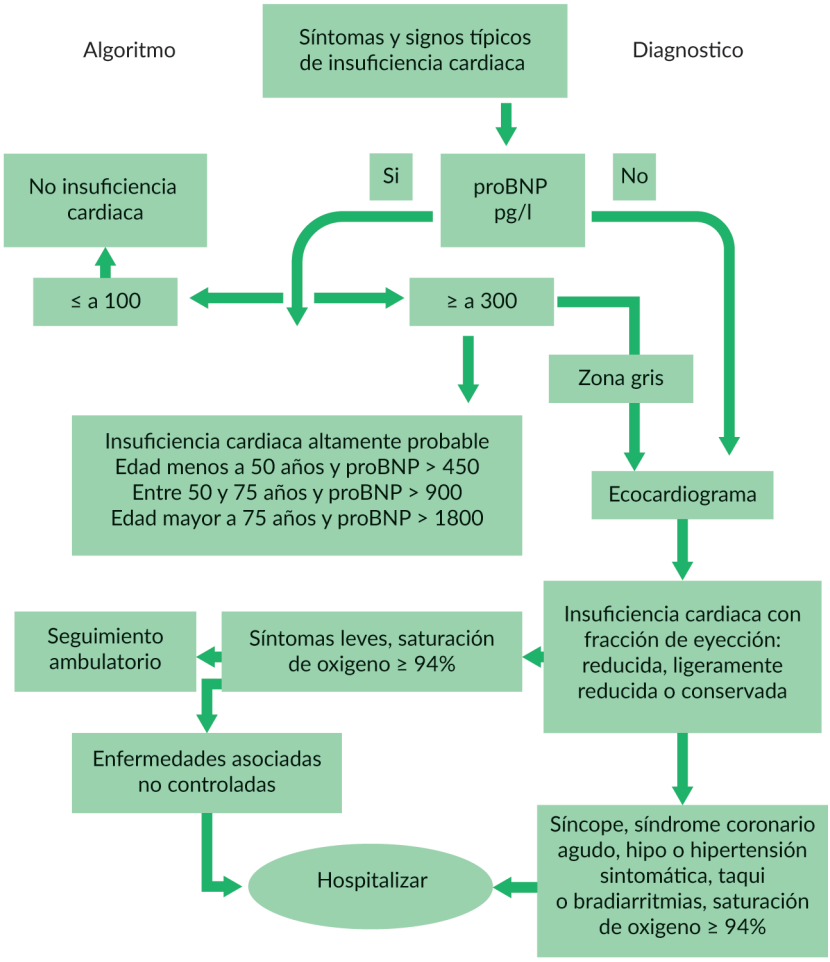


Fig. 4.13. Algoritmo diagnóstico en la insuficiencia cardiaca (IC).

Recomendaciones terapéuticas

La figura 4.14 resume el algoritmo terapéutico para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida.

Objetivos del tratamiento:

- Disminuir morbilidad: aliviar los síntomas y mejorar la capacidad funcional.
- Prevención: retardar la progresión o revertir el remodelado y la disfunción miocárdica.
- Pronóstico: reducir la mortalidad.
- Reducir la discapacidad y las hospitalizaciones.

Tratamiento higiénico-dietético:

- Se sugiere una dieta baja en sal, rica en frutas y vegetales. La cantidad de calorías recomendadas será en dependencia del IMC del paciente, insistiendo en mantener al paciente en su peso ideal y previniendo la caquexia cardiaca. En pacientes con sobrepeso u obesidad ligera, ser moderados en las recomendaciones de pérdida de peso.
- Evitar el tabaco, las bebidas alcohólicas y las drogas.
- Se recomienda la realización de ejercicios físicos diarios y los pacientes son valorados por la consulta de rehabilitación cardiovascular donde se les pone un plan de ejercicios en dependencia de su estado actual.[5-8]

Tratamiento con medicamentos:

Clasificación, de acuerdo a su impacto sobre la enfermedad.

a) Fármacos que reducen la morbimortalidad
   - Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), vía de administración oral:
     - Captopril: (tableta 25 mg) 12,5 a 75 mg/día.
     - Enalapril: (tableta 20 mg) 10 a 40 mg/día.
   - Betabloqueantes: solo se inician después de 3 semanas de estabilidad clínica, con dosis mínima y aumentando cada 3 semanas hasta llegar a la dosis que tolere en paciente, sin manifestaciones adversas. Vía de administración oral:
     - Carvedilol: (tableta 6,5, 12,5, 25 mg) dosis de inicio 3,5 mg; máximo 25 mg.
     - Antagonista de la aldosterona. Vía de administración oral:
     - Espironolactona: (tableta 25 mg) 25 mg/día.
   - Antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA II). Vía de administración oral:
     - Losartan: (tableta 100 mg) 50 a 100 mg/día.
     - Hidralazina: (tableta 50 mg) hasta 300 mg/día.
     - Dinitrato de isosorbide: (tableta 10, 20 mg) 20 a 160 mg/día.

Los inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina (ARNI: sacubitrilo/valsartan) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 son medicamentos que mejoran supervivencia, han mostrado buenos resultados y aparecen como medicamentos de primera línea. Sin embargo, los estudios muestran que una adecuada adherencia a IECA o ARA-II, betabloqueantes, antagonistas de receptores de mineralocorticoides; siguiendo las indicaciones clínicas establecidas mejora el pronóstico en los pacientes con diagnóstico de esta enfermedad.[1,2]

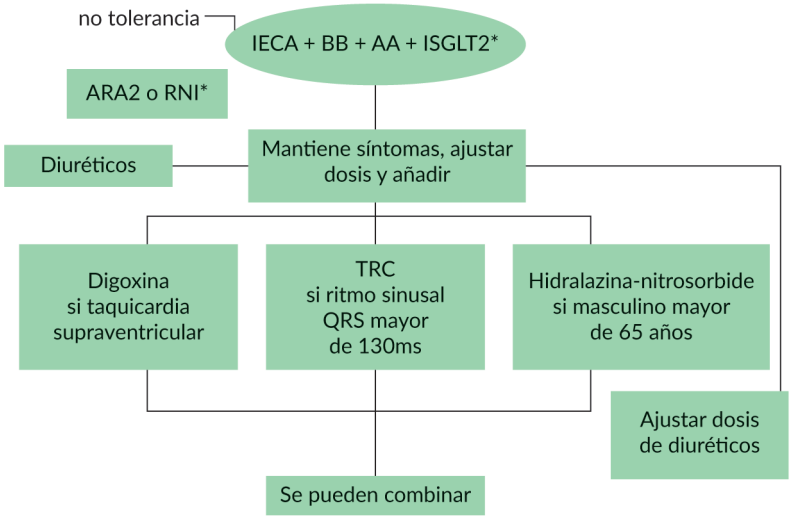
b) Fármacos que mejoran la calidad de vida:
   - Diuréticos. Vía de administración oral o intravenosa:
   - Furosemida: (tableta 40 mg) 40 a 240 mg/día.
   - Cardiotónicos. Vía de administración oral o intravenosa:
     - Digoxina: (tableta 0,1 mg) 0,5 a 0,1 mg/día.

Opciones terapéuticas no farmacológicas:

- Resincronización.
- Desfibrilador automático implantable.
- Revacularizacion coronaria.
- Reparación valvular.
- Trasplante cardiaco.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada:

- Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular.
- Los diuréticos están indicados cuando existe congestión pulmonar o edema periférico. Algunos estudios han demostrado un efecto favorable de los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio y de la angiotensina II sobre los síntomas y la capacidad funcional, sin mejorar mortalidad.
- En pacientes con VIH, el verapamilo ha demostrado mejorar la relajación ventricular, pero en cardiopatías restrictivas, el efecto suele ser opuesto, aumento en las presiones de llenado.
- Los IECA suelen mejorar la relajación y la distensibilidad, independientemente de la FE.[5-8]



IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), BB (bloqueadores beta), AA (antagonista de la aldosterona), ISGLT2 (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2), ARA2 (antagonista de los receptores de angiotensina II), ARNI (inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de angiotensina II), TRC (terapia de resincronización cardiaca), * (si disponibilidad)

Fig. 4.14. Algoritmo terapéutico para pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida.

Criterios para alta:

- Resolución de los síntomas clínicos.
- Estabilidad hemodinámica.

Seguimiento al alta hospitalaria. En los pacientes con clase funcional I-II sin enfermedades asociadas, el seguimiento al alta hospitalaria puede ser en la atención primaria de salud. En los pacientes con clase funcional II-III y/o con enfermedades asociadas el seguimiento debe ser en una consulta protocolizada o especializada en insuficiencia cardiaca, donde participa un especialista en medicina interna o un cardiólogo. El seguimiento se hará de forma individualizada.[1,4,6]

Referencias bibliográficas

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et.al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368
2. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand. Guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia. Heart Lung Circ. 2018;27(10):1123-1208. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.06.1042
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud, 2020. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos; 2021. Disponible en: https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020.pdf
4. Ma C, Luo H, Fan L, Liu X, Gao C. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. Braz J Med Biol Res. 2020;53(7):e9646. DOI: https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646
5. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, et al. 2019 ACC Expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: A report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. J Am Coll Cardiol. 2019;74(15):1966-2011. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.001
6. Obaya RJC. Nuevos enfoques en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: un cambio en la estrategia terapéutica. Aten Primaria. 2022; 54(5):1-74. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102309

7. Chao PC, Hilera AB, Castellanos AD, Gutiérrez RAR. Obesidad en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida. Rev Cubana Med. 2022; 61(2):e2926. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/med/v61n2/1561-302X-med-61-02-e2926.pdf
8. Chao PC. Obesidad y mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Rev Cubana Med. 2018;57(4):6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232018000400004

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 5

Enfermedades gastrointestinales



Acalasia esofágica

Maidolis Labrada Sosa, Roberto Pérez Menéndez,
Hermidio Hernández Mulet, Miguel Ángel Rodríguez Allende

La acalasia esofágica constituye un importante capítulo dentro de las enfermedades gastrointestinales. Se define como un trastorno motor esofágico primario, que aparece por igual en ambos sexos, con una incidencia anual de 1 por 100 000 habitantes y una prevalencia de 10 a 12 por 100 000, con una presentación preferencial entre 25 y 60 años de edad.

Su etiología es desconocida, aunque se ha documentado la pérdida de las células ganglionares del plexo mesentérico de Auerbach, en la que se implican mecanismos hereditarios, neurodegenerativos, genéticos, infecciosos (relacionados con el herpes humano tipo I) y autoinmunitarios, que conllevan a cambios inflamatorios en el esfínter esofágico inferior (EEI) y al daño en el plexo mesentérico.

El síntoma cardinal es la disfagia mixta, asociada a la pérdida de peso, dolor retroesternal y regurgitaciones, además de halitosis y manifestaciones respiratorias por broncoaspiración, que causan un impacto negativo en la calidad de vida de los enfermos.[1, 2]

Desde el punto de vista radiológico, se observa la ausencia de la peristalsis primaria en los dos tercios distales del esófago, con presencia de ondas terciarias, dilatación y terminación en forma de 'pico de ave'.[1, 2]

Endoscópicamente, se comprueba dilatación de la luz esofágica y retención, con o sin signos de esofagitis, terminación puntiforme que ofrece resistencia al paso del endoscopio al estómago y pobre respuesta a la insuflación a nivel de la unión gastroesofágica. La manometría de alta resolución (MAR) es la prueba estándar de oro para su diagnóstico y permite clasificarla en 3 tipos:[3, 4]

- Tipo I: clásica.
- Tipo II: presurizada. Es la de mejor respuesta al tratamiento.
- Tipo III: espástica. Es la de peor pronóstico.

El tratamiento consta de tres pilares:

- Farmacológico. A base de nitratos y bloqueadores del canal del calcio. Tiene breve respuesta terapéutica y queda reservado para los pacientes sin criterio o negativa de tratamiento endoscópico o quirúrgico.
- Endoscópico. Tiene como objetivo disminuir o debilitar la presión a nivel del esfínter esofágico inferior por debajo de 15 mm Hg como valor predictivo positivo de respuesta terapéutica. Consiste en la inyección de la toxina botulínica, que es costosa, y los síntomas recurren en el 100 % de los casos en menos de un año.
- Dilataciones neumáticas. Ofrecen buena respuesta inicial, aunque solo el 60 % permanece asintomático a los 5 años, y tiene como inconveniente que son repetidas en más del 90 % de los pacientes tratados.
- Miotomía endoscópica per oral (POEM). Resulta una alentadora técnica luego de que se alcance experiencia y buenos resultados. Puede llegar a sustituir la actualmente considerada técnica quirúrgica de elección, la miotomía de Heller con fundoplicatura parcial, que se realiza por cirugía laparoscópica de mínimo acceso.[5]

El protocolo asistencial de acalasia esofágica en el Hospital Hermanos Ameijeiras está encaminado a describir las características clínicas, imagenológicas, endoscópicas y manométricas de los pacientes con esta entidad, evaluar los resultados del tratamiento endoscópico y quirúrgico en relación con variables de interés, además de identificar los efectos adversos en ambas modalidades de tratamiento.

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos para acalasia esofágica son fundamentalmente manométricos, constituye a la vez la manera en que es clasificada (véase más adelante la clasificación de Chicago para la acalasia). Los criterios mediante manometría convencional son los que se utilizan hoy para el diagnóstico de esta afección.

- Criterios obligados:
  - Aperistalsis.
  - Relajación incompleta del esfínter esofágico inferior.
- Criterios adicionales:
  - Hipertonía del esfínter esofágico inferior.
  - Aumento de la presión basal del cuerpo esofágico.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial de acalasia debe realizarse con la seudoacalasia, especialmente con la de origen neoplásico. Los datos que apoyan este diagnóstico son el inicio de los síntomas a una edad avanzada, su progresión rápida, la pérdida de peso importante y la dificulta para franquear el cardias con el endoscopio. Si existe sospecha clínica, la prueba de elección es la ultrasonografía endoscópica y la toma

de biopsias, que puede ser dirigida. Existen un número importante de causas que originan acalasia secundaria o seudoacalasia.

Enfermedades neoplásicas (pseudoacalasia):

- Por infiltración del esfínter esofágico inferior:
  - Adenocarcinoma de cardias.
  - Carcinoma esofágico.
  - Adenocarcinoma de mama.
  - Adenocarcinoma prostático.
  - Adenocarcinoma pulmonar.
  - Linfoma gástrico.
  - Linfoma esofágico.
  - Linfangioma esofágico.
- Por mecanismo a distancia (afectación vagal o a distancia):
  - Metástasis en el tronco encefálico.
  - Enfermedad de Hodgkin.
  - Hepatocarcinoma.
  - Adenocarcinoma gástrico.
  - Carcinoma pulmonar indiferenciado.
  - Sarcoma de células reticulares.
  - Mesotelioma peritoneal.

Enfermedades infiltrativas no neoplásicas:

- Amiloidosis.
- Leiomiomatosis.
- Esofagitis eosinofílica.
- Sarcoidosis.
- Enfermedad de Fabri.
- Otras, miscelánea:
  - Enfermedad de Chagas.
  - Cirugía de la unión gastroesofágica y vagotomía.
  - Diabetes *mellitus*.
  - Síndrome de Allgrove (insuficiencia adrenocortical familiar, acalasia y alacrima).
  - Neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo Ib.
  - Pseudoquiste pancreático.
  - Síndrome de Sicca con hiposecreción gástrica.
  - Pseudoobstrucción intestinal crónica.
  - Acalasia y piloroespasmo.

Manifestaciones clínicas. La disfagia persistente es el síntoma predominante, suele ser mixta, a sólidos y líquidos, con una intensidad creciente pero con un comportamiento

fluctuante, alternando periodos de mejoría con exacerbación en periodos de estrés. La localización es predominantemente torácica, referido a la porción media o baja del tórax y es frecuente que el paciente utilice algún tipo de maniobra compensatoria (deglución forzada, ingesta de bebidas gaseosas, cambios posturales) para intentar atenuar este síntoma.

La regurgitación es el segundo síntoma más frecuente, puede acompañarse de broncoaspiraciones de preferencia nocturnas, que se expresan por tos, suele ser voluntaria en estadios iniciales e involuntaria en fases avanzadas, con alimentos no digeridos, sin ácido ni bilis. Otro síntoma frecuente es la pérdida de peso con compromiso nutricional, debido a la disminución en el aporte alimentario por la disfagia.

La acalasia puede acompañarse de dolor retrosternal tipo anginoso que presta confusión con el dolor cardiovascular, más frecuente en pacientes jóvenes y en los estadios iniciales de la enfermedad. También puede referirse pirosis, halitosis y neumonías por broncoaspiración en el 10 % de los enfermos.

Clasificación. Una de las clasificaciones actuales de acalasia esofágica se deriva de la manometría esofágica de alta resolución, y su propuesta es la clasificación de Chicago.[5]

En Cuba se introdujo la manometría de alta resolución a mediados de 2017, y en el Hospital Hermanos Ameijeiras se crea el laboratorio de motilidad digestiva en enero de 2018.[1, 6] A finales de 2020 aparece una nueva clasificación para los trastornos motores esofágicos y la más actualizada es la de Chicago 4.0, que mantiene la clasificación de la acalasia esofágica en tres subtipos.[7, 8]

Clasificación de Chicago para acalasia esofágica según la manometría de alta resolución:

- Acalasia clásica:
  - Aperistalsis o presiones menores que 30 mm Hg.
  - Ausencia de relajación del esfínter esofágico inferior.
- Acalasia con compresión:
  - Aperistalsis.
  - Ausencia de relajación del esfínter esofágico inferior.
  - 20 % o más de las ondas con presurización panesofágica.
  - Más de 30 mm Hg
- Acalasia espástica:
  - Ausencia de peristalsis.
  - Ausencia de relajación del esfínter esofágico inferior.
  - 20 % o más de las ondas espásticas (velocidad del frente contráctil mayor de 8 cm/s).

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas. Diagnóstico imagenológico. El estudio radiológico se realiza previo a la dilatación, consta de dos técnicas fundamentales:

Rayos X simple de tórax. Aunque con un valor diagnóstico limitado, es una prueba esencial en la evaluación del paciente con acalasia, pues permite identificar signos como:

- Ensanchamiento mediastinal.
- Visualización del nivel hidroaereomediastinal, que expresa la presencia de contenido de retención.

- Ausencia de gas en la cámara gástrica (signo de Kerkring).
- Visualización de signos inflamatorios pulmonares como resultado de la broncoaspiración.

Radiografía contrastada de esófago, estómago y duodeno con control televisado. Es el ideal como método diagnóstico radiológico. Muestra el grado de dilatación esofágica, las alteraciones en la peristalsis del órgano con presencia de ondas terciarias, la retención de contenido, la terminación en punta de lápiz o pico de pájaro (patognomónico de esta entidad), así como el retardo del paso de sustancia contrastada al estómago.

Según las magnitudes de la dilatación, basadas en estudios imagenológicos, se establecen los siguientes grados para medir la severidad. Este estudio permite, además, establecer la etapa evolutiva de la enfermedad de acuerdo con el estadiaje de Rezende:

- Grado1: forma inicial con cuerpo esofágico y diámetro menor que 4 cm.
- Grado 2: esófago dilatado con diámetro entre 4 y 7 cm.
- Grado 3: diámetro esofágico entre 7 y 10 cm.
- Grado 4: diámetro mayor de 10 cm. Puede observarse el eje sinuoso dolicoesofágico. Este estadiaje tiene además implicaciones terapéuticas, ya que los pacientes que presentan una dilatación grado 4, deben llevar esofaguectomía.[9, 10]

Diagnóstico endoscópico. Se puede realizar la inspección satisfactoria del esófago y el estómago con el objetivo de hacer el diagnóstico positivo de acalasia esofágica y favorecer las acciones terapéuticas endoscópicas que se deriven de ello. La técnica de esofagoscopia tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de acalasia, aunque permite precisar algunos elementos que apoyan al diagnóstico como:

- Localización de la lesión o estenosis a nivel del esfínter esofágico inferior, el cual se encuentra fruncido tomando un aspecto en roseta.
- Valorar el grado de dilatación de la luz esofágica.
- Presencia de retención alimentaria, especialmente con ausencia de bilis.
- Color de la mucosa (en general blanco rosado con áreas enrojecidas que sugieren signos inflamatorios crónicos agudizados) parcialmente cubierta por material de retención.
- Grado de resistencia del esfínter esofágico inferior al paso del endoscopio, con la impresión de caída al vacío al entrar al estómago.
- Permite establecer la diferencia con causas de seudoacalasia, especialmente la infiltración tumoral a nivel del esfínter esofágico inferior.
- Con este método también se pueden realizar tomas de biopsia.[9, 10]

Manometría esofágica. La manometría esofágica es la técnica con mayor sensibilidad en el diagnóstico de la acalasia y el único método posible para el diagnóstico de la enfermedad en sus fases iniciales, en las que todavía no se han producido los cambios morfológicos detectables por métodos radiológicos o endoscópicos. Todas las sospechas diagnósticas

de acalasia deben confirmarse mediante manometría. La especificidad diagnóstica de esta prueba no es del 100 %; el patrón manométrico de la acalasia es indistinguible del ocasionado por la obstrucción mecánica del esfínter esofágico inferior (seudoacalasia).

La manometría de alta resolución permite obtener mayor información y clasificar la acalasia en 3 subtipos. Se ha sugerido que esta clasificación tendría valor pronóstico, de tal forma que los pacientes del tipo II (presurización esofágica) responderían mejor a cualquier forma de tratamiento que los del tipo I (acalasia clásica) y III (acalasia espástica).[9, 10]

Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento higiénico dietético. No hay indicaciones precisas en el tratamiento dietético de los pacientes con acalasia, la limitación de la alimentación depende de la intensidad de los síntomas. Si el paciente presenta algún grado de desnutrición debe corregirse con el apoyo del servicio de nutrición clínica.

Tratamiento medicamentoso. Se utilizan medicamentos que relajen la musculatura lisa esofágica, pero su aplicación clínica es muy limitada por escasa efectividad. Se usan en personas con síntomas leves que rechazan otras medidas terapéuticas, se pueden indicar:

- Dinitrato de isosorbide: 1 tableta a las 8:00 a.m., a las 2:00 p.m. y a las 10:00 p.m.
- Anticálcicos: nifedipino (tableta 10 mg) tomar una tableta 3 veces al día, generalmente antes de las comidas.

Tratamiento endoscópico. El tratamiento endoscópico consta de dos modalidades:

- Inyección de toxina botulínica.
- Dilatación forzada del cardias con balón neumático.

Inyección de toxina botulínica. Produce una disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y una mejoría sintomática del 70 al 80 % de los pacientes al mes del tratamiento. Su inconveniente es la transitoriedad de su efecto, ya que, menos de la mitad de los pacientes refieren mejoría transcurrido un año. Su eficacia parece ser mayor en los pacientes de más edad. En comparación con la dilatación neumática, su eficacia es significativamente menor a los 6 y 12 meses tras el tratamiento. La transitoriedad de su efecto condiciona que la toxina botulínica se reserve para pacientes con riesgo excesivo para la dilatación neumática y la cardiomiotomía, o para quienes no desean recibir estos tratamientos. Los altos precios de este producto limitan considerablemente su uso en nuestro medio, por lo que no es una indicación formal como parte del presente protocolo de actuación.

Dilatación esofágica con balón neumático tipo Rigiflex. La finalidad de la dilatación forzada de la unión esofagogástrica es producir una disrupción de la musculatura del esfínter esofágico inferior. Se comercializan dos tipos de dilatadores neumáticos: el modelo Witzel de 4 cm de diámetro y que se emplea mediante control endoscópico con resultados satisfactorios[10] y el modelo Rigiflex, con el que existe mayor experiencia en el servicio de

gastroenterología del Hospital Hermanos Ameijeiras. Es un balón de polietileno de 10 cm de longitud y de varios diámetros: 3, 3,5 y 4 cm. El que se utiliza en el hospital es el de 3 cm, con el que se logran iguales efectos terapéuticos con un mínimo de complicaciones.

- Se indica a pacientes con acalasia esofágica que presentan alguna de las siguientes condiciones:
  - Pacientes femeninas mayores de 40 años.
  - Pacientes con edad avanzada.
  - Pacientes que se nieguen a la cirugía.
  - Pacientes desnutridos.
  - Pacientes muy sintomáticos con alto riesgo quirúrgico, en los cuales podría indicarse la toxina botulínica, pero por su carencia se recomienda la dilatación neumática.
  - Pacientes que presentan sintomatología de acalasia luego de la miotomía.
- Contraindicaciones:
  - La existencia de un divertículo epifrénico, si bien no se ha demostrado que incremente el riesgo de perforación.
  - Las situaciones cardiorrespiratorias agudas u otras que incrementen sus riesgos.
  - La falta de colaboración del paciente.
  - No es una contraindicación formal la existencia de una hernia hiatal.
- Preparación preendoscópica:
  - Generalmente se necesita anestesia general.
  - La preparación del paciente es igual que para la esofagogastro-duodenoscopia, pero con tres días de dieta líquida, sin leche, antes de la dilatación.
  - Se le explica al paciente las razones para realizar la esofagoscopia (para precisar mejor el diagnóstico y realizar el tratamiento endoscópico).
- Técnica:
  - Si existen restos de alimentos, realizar un lavado esofágico con sonda de Ewald.
  - Realizar una panendoscopia exploratoria, después se debe colocar la guía con punta atraumática en el estómago.
  - Retirar el endoscopio y colocar el dilatador, la porción media del dilatador debe quedar en la unión esofagogástrica, confirmándolo fluoroscópicamente o endoscópicamente.
  - Utilizar, preferentemente, el balón de 3 cm, sobre todo en mujeres y hombres mayores. El balón de 3,5 cm debe reservarse para hombres jóvenes y pacientes sintomáticos posteriores a la dicotomía de Heller, en los que, si no tienen una respuesta positiva, en la próxima dilatación puede utilizarse el balón de 4 cm.
  - En cada sesión se dilata el esfínter en tres ocasiones, con 1 min de duración. La presión del balón debe ser entre 7 y 12 psi.
  - Se retira la sonda de balón y se revisa la sesión gastroesofágica para comprobar el grado de apertura a la insuflación y si hay sangre u otra alteración a este nivel.

- Las sesiones de dilatación se realizan hasta en 3 ocasiones, algunos autores recomiendan dos dilataciones; si no hay respuesta, se pasa a la cirugía.

– Cuidados posendoscopia:
  - El procedimiento se realiza de manera ambulatoria, por lo que después de culminado, si no se presentan signos evidentes de complicación, se continúa con las indicaciones en el hogar.
  - Comenzar con dieta líquida de 4 a 6 h después de la dilatación, vigilando los signos de perforación (incluyendo rayos X de tórax, si fuese necesario).
  - Analgésicos, si dolor. Dipirona, 2 ámpulas de 600 mg intramuscular y difenhidramina de 20 mg, 1 ámpula intramuscular.
  - Si hay dolor torácico persistente, aumento de volumen del cuello, cambio del tono de voz, fiebre y tos persistente, acudir de inmediato al hospital para ser evaluado por la guardia de gastroenterología o cirugía general.
  - Reevaluación del paciente con periodicidad luego de la dilatación, o si reaparecen los síntomas antes referidos (tabla 5.1).
  - Si se administra anestesia general, seguir los cuidados que oriente el médico de la especialidad.

Tabla 5.1. Criterios para evaluar los resultados posdilatación neumática

Criterios	Excelente	Buena	Regular	Mala
Clínicos	Desaparición total de disfagia	Alguna molestia ocasional	Persiste la disfagia con intensidad	Mantiene o empeora la disfagia
Radiología	Esofagograma normal	Mejoría parcial en rayos X	Igual grado de dilatación	Aumentó la dilatación inicial
Endoscopia	Buena apertura del esfínter esofágico inferior a la insuflación, sin retención ni dilatación esofágica	Respuesta adecuada del esfínter esofágico inferior a la insuflación; persiste la dilatación y cierto grado de retención	Respuesta inadecuada del esfínter esofágico inferior a la insuflación; hay cierto grado de retención y dilatación	Sin cambios en relación con la endoscopia previa a la dilatación
Manometría	La presión basal del esfínter esofágico inferior (35 mm Hg) disminuyó en 10 o más unidades y se confirmó la relajación del esfínter	No procede	No procede	En la evolución no se encuentran cambios manométricos

- Criterio de fracaso del tratamiento dilatador**.** Se considerará fracaso del tratamiento dilatador con uno u otro procedimiento cuando, después de realizar tres sesiones de dilatación, no se obtenga una buena respuesta clínica, endoscópica y manométrica, ya que los cambios radiológicos aparecen más tardíamente. Estos pacientes serán enviados a cirugía de mínimo acceso.
- Complicaciones**.** Son posibles algunas complicaciones inmediatas derivadas del procedimiento dilatador, las que serán tratadas consecuentemente en régimen de hospitalización inmediata:
  - Perforación esofágica.
  - Neumomediastino.
  - Mediastinitis.
  - Sangrado.
  - Enfisema subcutáneo.

Se recogen también complicaciones mediatas como manifestaciones clínicas del reflujo gastroesofágico: pirosis, regurgitación y dolor retroesternal.

Miotomía endoscópica per oral (POEM). El primer paciente tratado fue reportado en 2010. Consiste en la realización de una miotomía en la capa circular del esófago y del esfínter esofágico inferior por vía endoscópica, utilizando un túnel submucoso con orificio de entrada en el esófago proximal. Sus resultados preliminares son similares a la miotomía de Heller, con la ventaja de ser menos invasiva, más barata y con menos días de estancia hospitalaria para el paciente.

Tratamiento quirúrgico. La cirugía puede indicarse como primera elección en la acalasia. Según un número limitado de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, la miotomía por vía laparoscópica podría ser la técnica más efectiva. Tiene menor tasa de recidiva sintomática y un número menor de complicaciones. Es el tratamiento adecuado tras el fracaso de la dilatación neumática. Su indicación es obligada en los pacientes en quienes no ha sido posible excluir, con un grado de seguridad razonable, la existencia de un carcinoma de cardias.[9]

- Indicaciones:
  - Pacientes jóvenes de cualquier sexo con marcada sintomatología y confirmación de acalasia.
  - Sexo masculino de cualquier edad que no tenga contraindicaciones para la cirugía.
  - Personas en quienes las dilataciones neumáticas no han sido efectivas.

  - Dudas acerca de la posibilidad de un adenocarcinoma del cardias, que no ha sido posible concluir mediante endoscopia y ultrasonido endoscópico.
- Contraindicaciones. No existe una contraindicación formal para esta opción terapéutica, salvo el riesgo quirúrgico dado por la función cardiorrespiratoria.
- Preparación preoperatoria. El paciente con acalasia que va a ser sometido a una intervención quirúrgica por mínimo acceso debe tener los siguientes estudios realizados:
  - Endoscopia digestiva.
  - Rayos X contrastado de esófago, estómago y duodeno.
  - Manometría esofágica.
  - Estudio hematológico y hemoquímico preoperatorio.
  - Los pacientes serán hospitalizados en el servicio de cirugía.
- Técnica. La técnica quirúrgica a realizar es decisión del equipo de cirujanos, el que actúa en estrecha relación con el servicio de gastroentrología.
- Seguimiento endoscópico. El seguimiento endoscópico se realiza a los tres, seis meses y al año, de considerarse necesario, es decir, cuando la respuesta clínica no sea la deseada.
- Seguimiento clínico. La primera consulta es planificada al mes y después trimestralmente hasta cumplimentar el año, si la respuesta al tratamiento es favorable. Se realizan para ello:
  - Estudio radiológico para comparar los resultados. Al sexto mes. La evolución de la radiología es lenta, por lo que no deberá indicarse un estudio antes de este tiempo.
  - Estudios manométricos. Al sexto mes de realizada la intervención médica o quirúrgica.

La figura 5.1 resume el manejo terapéutico de la acalasia, que se lleva a cabo en la institución. En el caso del bajo riesgo quirúrgico, la conducta depende de la decisión del paciente, de una evaluación individualizada del equipo médico y de condiciones materiales y experiencia en una u otra técnica. La dilatación neumática se realiza previo consentimiento informado por parte del paciente. Se pueden realizar hasta 3 dilataciones esofágicas antes de intentar una cirugía.

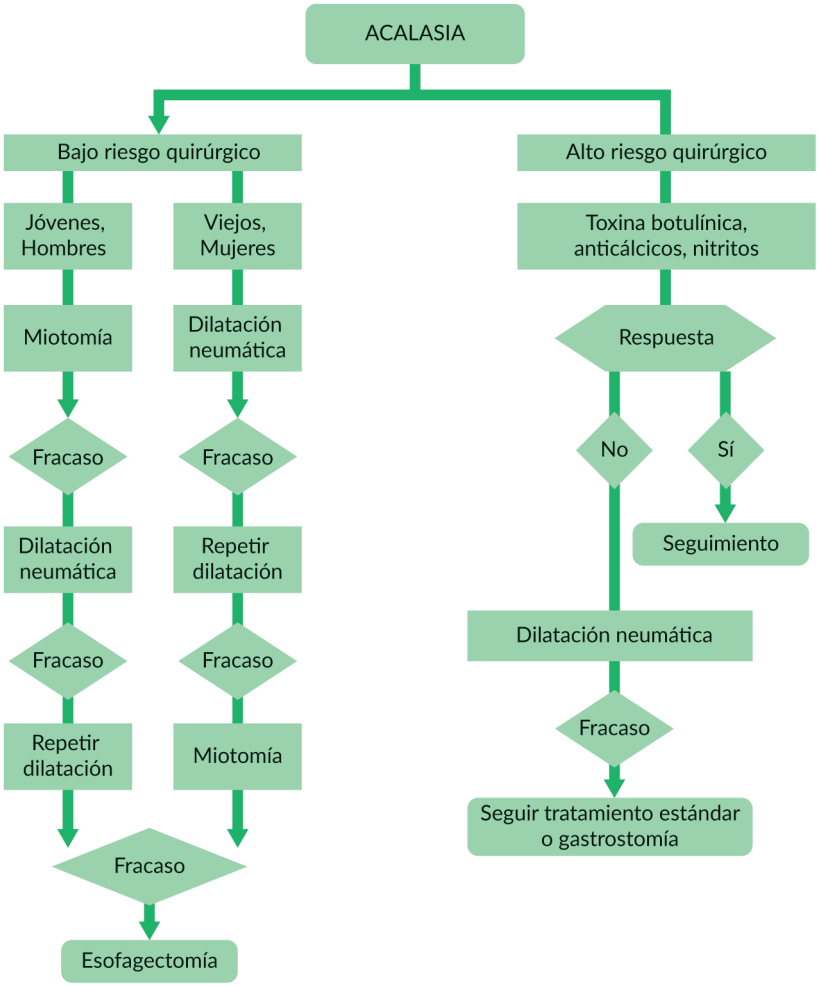


Fig. 5.1. Algoritmo terapéutico de la acalasia esofágica.

Referencias bibliográficas

1. Anido Escobar V, Amable Díaz T, Labrada Sosa M, Armenteros Torres MC, Díaz Drake Z. La manometría de alta resolución en los trastornos motores del esófago. Introducción en Cuba. Rev Haban Cienc Méd. 2020; 19(4):e3150. Disponible en: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3150

2. Castro C, de Rezende JM, Camargo M, Prata A, Macedo V. Prevalencia de esofagopatia chagásica no municipio de Mambai, Goias-Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 1987; 20(1):13-17. Disponible en: https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/Lq3J4BJPJydr7y5QBPTfz7Q/?format=pdf&lang=pt
3. García Ayala MJ, Pérez Menéndez R, Labrada Sosa M, Oliva Martínez D, Fernández Oliva B. Sistema de superación en manometría esofágica para residentes y especialistas de gastroenterología. Educ Med Super. 2018;32(4):212-225. Disponible en: https://ems.sld.cu/index.php/ems/article/view/1643/727
4. Labrada Sosa M, Anido Escobar V, Hernández Mulet H, Obregón Moreno Á, Cardín Hernández A, Páez Suárez D. Presentación de dos casos de esófago en martillo neumático. Acta Méd. 2021; 22(4). Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2021/acm214k.pdf
5. Labrada Sosa M, Hernández Mulet H, García Ayala M, Páez Suárez D, Cardín Hernández A, Virulich Monteagudo J. Introducción de la técnica de manometría esofágica de alta resolución. Acta Méd. 2021; 22(3). Disponible en: http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/209
6. Roman S, Holloway R, Keller J, Herbella F, Zerbib F, Xiao Y, et al. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. Neurogastroenterol Motil. 2017; 29(2). DOI: https://doi.org/10.1111/nmo.12920
7. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(2):160-174. DOI: https://doi.org/10.1111/nmo.12477
8. Crespin OM, Tatum RP, Xiao K, Martin AV, Khandelwal S, Pellegrini CA, et al. The relationship between manometric subtype and outcomes of surgical treatment for patients with achalasia. Achalasia: manometric subtypes. Surg Endosc. 2017;31(12):5066-5075. DOI: https://doi.org/10.1007/s00464-017-5570-5
9. Triggs J, Pandolfino J. Recent advances in dysphagia management. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1527. DOI: https://doi.org/10.12688/f1000research.18900.1
10. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(1):e14058. DOI: https://doi.org/10.1111/nmo.14058

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Maidolis Labrada Sosa, Mario Jesús García Ayala,
Hermidio Hernández Mulet

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es frecuente, aunque su prevalencia es difícil de estimar, sobre todo si se toma en cuenta la frecuencia de los síntomas, ya que los diferentes estudios publicados sobre el tema, generalmente hablan de prevalencia de los síntomas indicativos de la enfermedad, muy pocos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico plenamente demostrada. Se define como una condición que se desarrolla cuando el reflujo gástrico ocasiona síntomas molestos, complicaciones, o ambos.[1] En el 2013, la guía del Colegio Americano de Gatroenterología completó la definición al añadir que, el material refluido podía no solo alcanzar y afectar al esófago, sino también a la cavidad oral y a las vías respiratorias.[2]

Existe muy poca información sobre la incidencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se reporta una prevalencia que oscila entre el 18,1 y el 27,8 % en Estados Unidos, del 8,8 al 25,9 % en Europa, del 2,2 al 7,8 % en el Lejano Oriente, el 11,6 % en Australia, el 23 % en Argentina y del 19,6 al 40 % en México.

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico están: herencia, sobrepeso, obesidad central, tabaquismo, alcohol y embarazo. No deben confundirse con los factores que lo favorecen o exacerban, como grasas, chocolate, café, alcohol y manga gástrica, aunque la evidencia es bastante pobre y hasta controversial, por lo que debe individualizarse en cada paciente. *Helicobacter pylori* no participa en la fisiopatología de la enfermedad de manera directa, por lo que su erradicación no debe ser considerada como parte del tratamiento.[3]

Este protocolo asistencial tiene entre sus objetivos identificar el cuadro clínico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, así como los métodos

disponibles para su diagnóstico, y establecer una guía para el enfoque terapéutico de los pacientes, desde el punto de vista higiénico-dietético, medicamentoso y endoscópico, y para su seguimiento.

Criterios diagnósticos

La enfermedad por reflujo gastroesofágico no presenta criterios diagnósticos rígidos; se basa en elementos clínicos, endoscópicos y de funcionalismo esofágico. Como resultado de las sucesivas modificaciones del concepto, el tipo de síntoma es el que permite establecer la principal clasificación de esta afección, en función del patrón sintomático y de los efectos nocivos del reflujo del contenido gástrico sobre los diferentes tejidos.

Se definen dos síndromes: los esofágicos, con manifestaciones del tipo pirosis, regurgitación y dolor torácico y los extraesofágicos, que incluyen síntomas laríngeos, respiratorios, tos y erosión dental por reflujo. El uso de la pHmetría con impedancia esofágica constituye en la actualidad el 'patrón de oro' para el diagnóstico.[4]

Manifestaciones clínicas. La enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene una expresión clínica muy variable; la intensidad de sus síntomas depende de la magnitud del reflujo y de otros factores no bien definidos. En ocasiones, estos son atípicos, y los enfermos demandan los servicios de varias especialidades sin asociarse incluso a molestias digestivas. Los síntomas típicos de esta enfermedad son la pirosis y la regurgitación. La sensibilidad y especificidad de estos son altas, por lo que en muchas ocasiones el diagnóstico se logra a través del interrogatorio, sin necesidad de realizar estudios complementarios.

El término pirosis (heartburn) describe la sensación de ardor o quemazón en el área retroesternal; y el de regurgitación, la sensación de retorno del contenido gástrico a la boca y a la hipofaringe. Estos síntomas típicos pueden ir acompañados de epigastralgia y trastornos del sueño. Los síntomas de alarma son la disfagia, odinofagia, vómitos persistentes, anemia ferropénica, pérdida de peso no intencionada, tumoración epigástrica y hemorragia gastrointestinal. Los síntomas atípicos comprenden eructaciones, hipo, disfonía, tos frecuente, sensación de globo o nudo en la garganta, odinofagia y episodios asmatiformes.[3]

Diagnóstico diferencial. A la enfermedad por reflujo gastroesofágico sí es importante diferenciarla de otros cuadros esofágicos como la acalasia, los trastornos motores esofágicos, la pirosis funcional y la esofagitis eosinofílica. También debe diferenciarse de la enfermedad ulcerosa péptica y de la dispepsia funcional. Con cuadros de enfermedad por reflujo gastroesofágico pueden confundirse, con menos frecuencia, la isquemia cardiaca y el cólico biliar.[2]

Clasificación. El consenso de Montreal es hasta la actualidad el documento que ofrece la clasificación más completa y aceptada internacionalmente y la utilizada por la gran mayoría de los grupos de trabajo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (figura 5.2).[1]

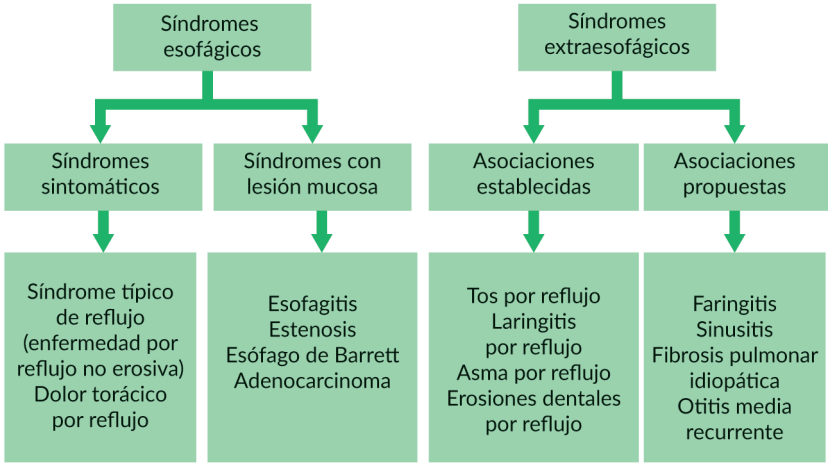


Fig. 5.2. Clasificación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico según el consenso de Montreal.

Síndromes esofágicos. Los pacientes con síntomas esofágicos no investigados o sin constatación de lesión esofágica, cuando esta se constata, se considera que presentan síndromes esofágicos con lesiones de la mucosa.

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas. La enfermedad por reflujo gastroesofágico cuenta con una serie de exámenes que demuestran la presencia de reflujo, su relación con los síntomas o el efecto que esta causa sobre la mucosa, lo que permite su clasificación en las siguientes modalidades:

- Pruebas que evalúan la presencia de reflujo:
  - pHmetría de 24 h.
  - pHmetría combinada con impedanciometría.
  - Esofagograma baritado.
- Pruebas que relacionan la presencia de síntomas:
  - Prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP).
  - pHmetría con análisis de síntomas.
- Pruebas que evalúan el daño esofágico:
  - Endoscopia digestiva.[5]
  - Biopsia esofágica.
  - Esofagograma baritado.
- Pruebas que evalúan el funcionamiento esofágico:
  - Manometría esofágica.
  - Impedanciometría.

Prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) Esta prueba terapéutica es un método sencillo y tolerable que conlleva menos gastos que la endoscopia y la pHmetría. Está formalmente indicada en individuos jóvenes sin síntomas de alarma.

El tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones debe ser con dosis estándar por un espacio de 2 a 4 semanas. Si no se logra una respuesta suficiente debe entonces administrarse una dosis 2 veces al día durante al menos 2 semanas, antes de considerar como un fracaso el tratamiento.

Diagnóstico endoscópico. La realización de una endoscopia puede confirmar el daño del reflujo sobre la mucosa esofágica; estas son las afecciones que componen el grupo de síndromes con daño esofágico dentro de la clasificación de Montreal.

Esofagitis. Es el hallazgo endoscópico más frecuente asociado a la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Para su adecuado diagnóstico y estandarización se han propuesto varias clasificaciones, pero la más utilizada actualmente es la de Los Ángeles.[6]

Clasificación de Los Ángeles para la esofagitis:

- Grado A. Una o más erosiones menores de 0,5 cm, que no se extienden más allá de la cresta entre dos pliegues.
- Grado B. Una o más erosiones mayores de 0,5 cm, que no se extienden más allá de la cresta entre dos pliegues.
- Grado C. Una o más erosiones que se extienden más allá de la cresta entre dos pliegues, sin ocupar el 75 % de la circunferencia.
- Grado D. Una o más erosiones que se extienden más allá de la cresta entre dos pliegues y ocupan más del 75 % de la circunferencia.

La endoscopia no debe ser una indicación de rutina en los pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, dado que tiene una alta especificidad, pero muy baja sensibilidad. Debe reservarse para las siguientes condiciones:

Síntomas o signos de alarma:

- Escrutinio de esófago de Barrett en pacientes seleccionados.
- Estudio preoperatorio en la cirugía antirreflujo.
- Pobre respuesta a la terapéutica habitual.
- Reaparición de los síntomas posterior a la cirugía antirreflujo.
- Manifestaciones extraesofágicas.

Esófago de Barrett. Los hallazgos endoscópicos aparecen descritos en el protocolo de dicha afección.

*Estenosis por reflujo***.** Es un hallazgo poco frecuente en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero cuando se presenta, hay que establecer el diagnóstico diferencial con un proceso anarcoproliferativo esofágico, por lo que se impone realizar biopsias y luego clasificar el grado de estenosis.

Diagnóstico histológico. La biopsia de la mucosa esofágica en el momento de practicar la endoscopia se debe llevar a cabo ante la sospecha diagnóstica del esófago de Barrett y en la detección de displasia. No está justificada para confirmar una enfermedad por reflujo gastroesofágico, cuando a partir de la endoscopia se identifican las lesiones típicas de esofagitis. A pesar de este criterio, cuando un paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico es sometido a una biopsia esofágica, los hallazgos característicos son:

- Dilatación de los espacios intercelulares.
- Hiperplasia de las células basales.
- Elongación de las papilas.
- Infiltración de la mucosa y submucosa por células inflamatorias linfocitarias.
- En la inflamación aguda aparece infiltración de neutrófilos y algunos eosinófilos.[5]

Técnica de pHmetría con impedancia. Constituye en la actualidad el 'patrón de oro' para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La medición de la impedancia permite determinar la dirección del flujo en el esófago (anterógrado o retrógrado) y su composición física (líquido, gas o mixto); mientras que la evaluación del pH aporta su caracterización química (ácido, débilmente ácido y no ácido. Está indicada en pacientes con refractariedad al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, a fin de identificar el papel del reflujo no ácido en la sintomatología. Pero esta técnica solo se realiza en un centro de atención terciaria del país.

Radiografía contrastada de esófago, estómago y duodeno. Este estudio no es necesario indicarlo de forma habitual en los pacientes que sufren de enfermedad por reflujo gastroesofágico, y no tiene valor para el diagnóstico de esta enfermedad dada su baja sensibilidad y especificidad para detectar los signos. Puede constatarse en algunos casos el reflujo, y puede diagnosticarse la hernia hiatal, factor de riesgo para la enfermedad. Habitualmente se reserva para las siguientes condiciones:

- Sospecha de complicaciones asociadas a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como la estenosis péptica y el adenocarcinoma esofágico.
- Como parte del estudio previo a la realización de manometría esofágica y cirugía antirreflujo.

Manometría esofágica. Los trastornos motores esofágicos son alteraciones de la motilidad del cuerpo esofágico y de sus esfínteres; un amplio espectro de ellos se relaciona con la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Desde sus inicios, la manometría esofágica ha contribuido al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad

por reflujo gastroesofágico, principalmente en el estudio de la disfunción de la unión gastroesofágica y de las alteraciones motoras del cuerpo esofágico. En la última década se introdujo en el mundo la manometría esofágica de alta resolución, la que, con la incorporación de múltiples puntos de registro mediante topografía de presión, permite el estudio simultáneo de todo el esófago y sus esfínteres, con mayor precisión que la manometría convencional.[7, 8, 9]

Los hallazgos que con más frecuencia se observan en la manometría esofágica de alta resolución en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, son la disminución de la amplitud de las ondas de contracción y de las presiones del esfínter esofágico inferior, la presencia de hernia hiatal y el registro de relajaciones transitorias.

Investigaciones recientes con la manometría esofágica de alta resolución exploran nuevos parámetros, como la integral contráctil de la unión gastroesofágica o la presión integral del esfínter esofágico inferior, que proporcionan una medida más uniforme de los distintos grados de disfunción de la barrera antirreflujo. Esta novedosa técnica ha demostrado ser muy sensible y específica en el diagnóstico de hernia hiatal, condición que se asocia a mayor disrupción de la unión gastroesofágica, con menor presión de reposo, mayor acortamiento esofágico, mayor reflujo gastroesofágico ácido, así como mayor probabilidad de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico refractarios.[7-9]

Cuando la manometría de alta resolución se combina con la impedancia, permite diferenciar la rumiación de la regurgitación asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y detecta los eructos supragástricos excesivos asociados a esta enfermedad. En el país, se introdujo la técnica a mediados del 2017 y en el Hospital Hermanos Ameijeiras se realizaron los primeros estudios de motilidad con tecnología de alta resolución en enero de 2018.[8]

Recomendaciones terapéuticas

El tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene como objetivo evitar o reducir la exposición ácida del esófago y la sintomatología asociada. El perfil clínico de la enfermedad define los diferentes objetivos terapéuticos: remisión de los síntomas, cicatrización de la esofagitis y prevención de las recidivas y de las complicaciones. El tratamiento a corto plazo en la fase aguda persigue la curación, y a largo plazo (tratamiento de mantenimiento), evitar las recidivas. Los posibles tratamientos incluyen dar consejo sobre estilos de vida y medidas higiénico-dietéticas, tratamiento con diversos fármacos y cirugía (fig. 5.3).[2, 10]

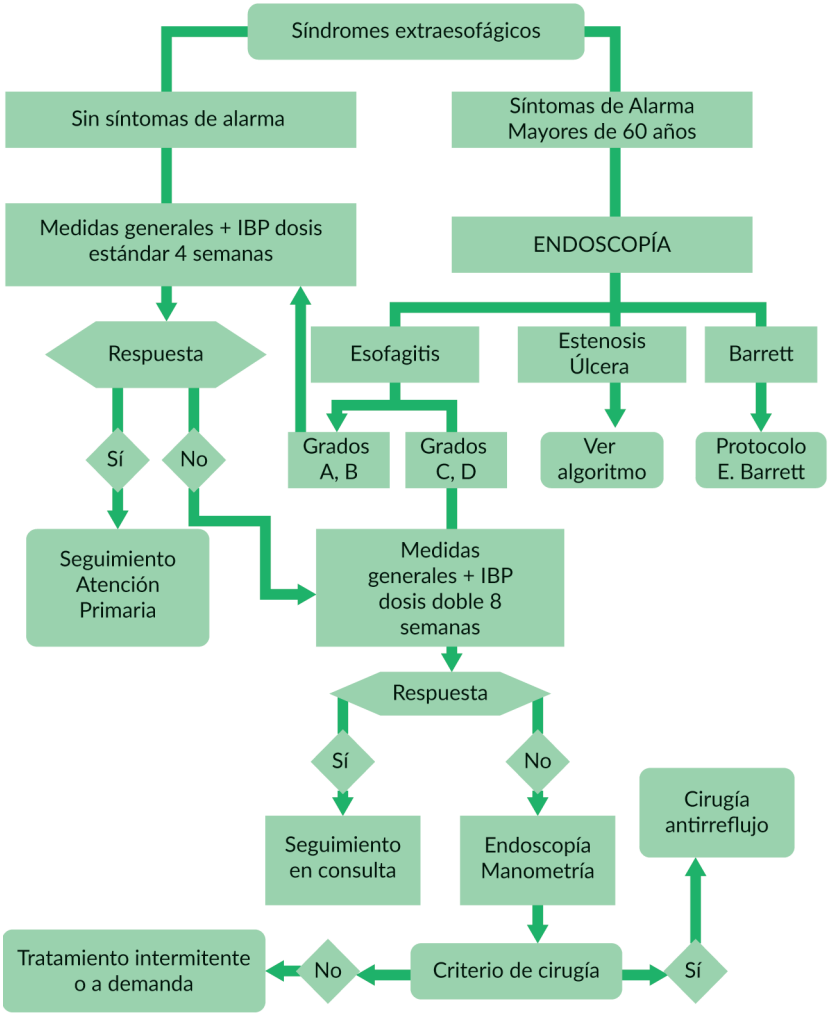


Fig. 5.3. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Leyenda:* IBP, inhibidores de la bomba de protones.

Tratamiento higiénico dietético. Los cambios en el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas son clásicamente recomendados en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, especialmente como medida inicial. Se deben proporcionar consejos específicos ajustados a cada paciente. Respecto a las comidas grasas, los cítricos, las bebidas carbonatadas, el alcohol, el café o el chocolate, aunque se dispone de algunas evidencias que señalan mecanismos potenciales para promover el reflujo, no se ha demostrado que la limitación de su consumo beneficie de forma universal a pacientes

con enfermedad por reflujo gastroesofágico. La recomendación, por tanto, es aconsejar evitar estos alimentos solo a pacientes que los relacionen con la precipitación de los síntomas.[2, 10]

Tabaco. El abandono del hábito de fumar es una medida claramente recomendable. Se ha demostrado que la suspensión del hábito se asocia con una mejoría de la gravedad de los síntomas, especialmente en pacientes que no son obesos.

Obesidad. Tanto esta como el aumento de peso son los principales factores de riesgo para sufrir enfermedad por reflujo gastroesofágico. Estudios de intervención han demostrado una mejoría de la enfermedad después de una pérdida ponderal. Por tanto, se recomienda disminuir de peso a los pacientes con sobrepeso y obesidad, y evitar el aumento ponderal en pacientes sin sobrepeso.

Medidas posturales. La elevación de la cabecera de la cama 20 cm produce un beneficio en pacientes que tienen reflujo nocturno, además de:

- No acostarse después de comer. Debe esperar al menos 3 h para hacerlo.
- Evitar ejercicio físico intenso, especialmente los que utilizan los músculos del abdomen (abdominales, pesas, planchas, barras, paralelas, ciclismo, natación).
- Deben suspenderse aquellos medicamentos que relajen el esfínter esofágico inferior e incrementen el reflujo (anticálcicos, teofilina, antiespasmódicos, relajantes de la fibra muscular lisa, psicofármacos, etc.) y antes de ingerir algún medicamento debe consultarse al especialista.
- Evitar la ingestión de líquidos durante las comidas pues aumentan el volumen gástrico y facilitan el reflujo.
- No usar ropa demasiado ajustada, fajas ni cinturones, y evitar el estreñimiento.

Tratamiento medicamentoso:

Inhibidores de la bomba de protones. Este grupo de medicamentos constituye el tratamiento médico de elección en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. El objetivo fundamental es controlar los síntomas asociados al reflujo ácido o biliar, o a ambos, mejorar la calidad de vida de estos pacientes y evitar las recidivas de la crisis, así como las complicaciones asociadas.

Los inhibidores de la bomba de protones están indicados en el tratamiento del síndrome típico y de la esofagitis por reflujo, tanto en la fase aguda (dosis estándar) como durante la de mantenimiento (dosis estándar o inferior). Los inhibidores de la bomba de protones a demanda o de forma intermitente se pueden utilizar para controlar los síntomas de reflujo a largo plazo en el síndrome por reflujo típico y en la esofagitis leve. En la esofagitis grave el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe ser de mantenimiento, continuado y por tiempo indefinido. En los pacientes que no responden a la dosis estándar se les puede aumentar y dividirla en dos tomas diarias.[10]

Varios medicamentos conforman este grupo: lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol y omeprazol, todos con efectos terapéuticos similares. El omeprazol es el que más se utiliza por formar parte del cuadro básico de medicamentos. Se presenta en cápsulas de 20 mg, su dosis habitual es de 20 mg diarios, pero puede ser de 40 mg diarios, siempre por vía oral. Se aconseja tomarlos antes del desayuno y, en caso de dos tomas, una antes del desayuno y otra antes de la cena. El tiempo de duración de la terapia varía entre 4 semanas y tratamiento de mantenimiento indefinido, dependiendo de múltiples factores asociados a la enfermedad y el paciente.

Estos medicamentos son bien tolerados, tienen escasos efectos adversos, como cefaleas, náuseas, diarreas y *rash*. Los efectos más graves, como atrofia gástrica, hipergastrinemia, hepatitis y osteoporosis son raros y sin gran trascendencia. Recientemente, se ha reportado la posible interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y el clopidrogel, medicamento antiagregante con uso en los pacientes con implantes coronarios, disminuyendo el efecto de este fármaco y aumentando el riesgo de evento isquémico; por lo que, aunque no hay suficiente evidencia para proscribir el uso de inhibidores de la bomba de protones en estos pacientes, es pertinente hacerlo con cautela.[10]

Bloqueadores de los receptores tipo 2 de la histamina (antiH2). Los antagonistas H2 son una opción en el tratamiento del síndrome típico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y de la esofagitis por reflujo en su fase aguda (dosis estándar) y de la de mantenimiento (dosis estándar o mitad de dosis). Su uso a demanda o pautado de forma intermitente se pueden utilizar para el control de los síntomas crónicos de reflujo. En los pacientes con síndrome típico de enfermedad por reflujo gastroesofágico y síntomas leves/infrecuentes los antiH2 pueden ser una opción en el tratamiento de mantenimiento. A pesar de las aplicaciones de los antiH2, los inhibidores de la bomba de protones han mostrado ser más efectivos en todas las variantes de tratamiento asociadas a la enfermedad por reflujo gastroesofágico.[10]

En general, los antagonistas H2 son fármacos bien tolerados y seguros, y raramente presentan efectos secundarios. En algunas raras ocasiones se han asociado a citopenias, ginecomastia, alteraciones de la función hepática y reacciones de hipersensibilidad, eventos que deben ser informados a los pacientes.

Otros medicamentos. Los protectores de la mucosa se adhieren a la mucosa esofágica formando una capa que la protege del material refluido. El sucralfato es un complejo de sulfato de sacarosa e hidróxido de aluminio, que se une a la mucosa denudada formando una capa protectora, que ha demostrado ser más eficaz que el placebo en pacientes con esofagitis, pero se desconoce su utilidad en pacientes con enfermedad no erosiva.

Los procinéticos pueden aumentar el tono del esfínter esofágico inferior, mejorar el aclaramiento esofágico y acelerar el vaciamiento gástrico. Un metaanálisis ha demostrado solo un beneficio marginal cuando se añaden a los inhibidores de la bomba de protones

para mejorar los síntomas, comparado con placebo, y no muestran beneficio sobre la curación de la esofagitis. Por ello, solo parece recomendable su utilización en pacientes con enlentecimiento demostrado del tránsito intestinal.

Tratamiento endoscópico. Existe un tratamiento endoscópico específico para la enfermedad, que no será tratado en el presente documento. Este se refiere al tratamiento endoscópico de las complicaciones asociadas a la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Para el caso concreto del esófago de Barrett hay que remitirse al protocolo de esta entidad, por lo que se abordará ahora el tratamiento endoscópico de la estenosis por reflujo (fig. 5.4).

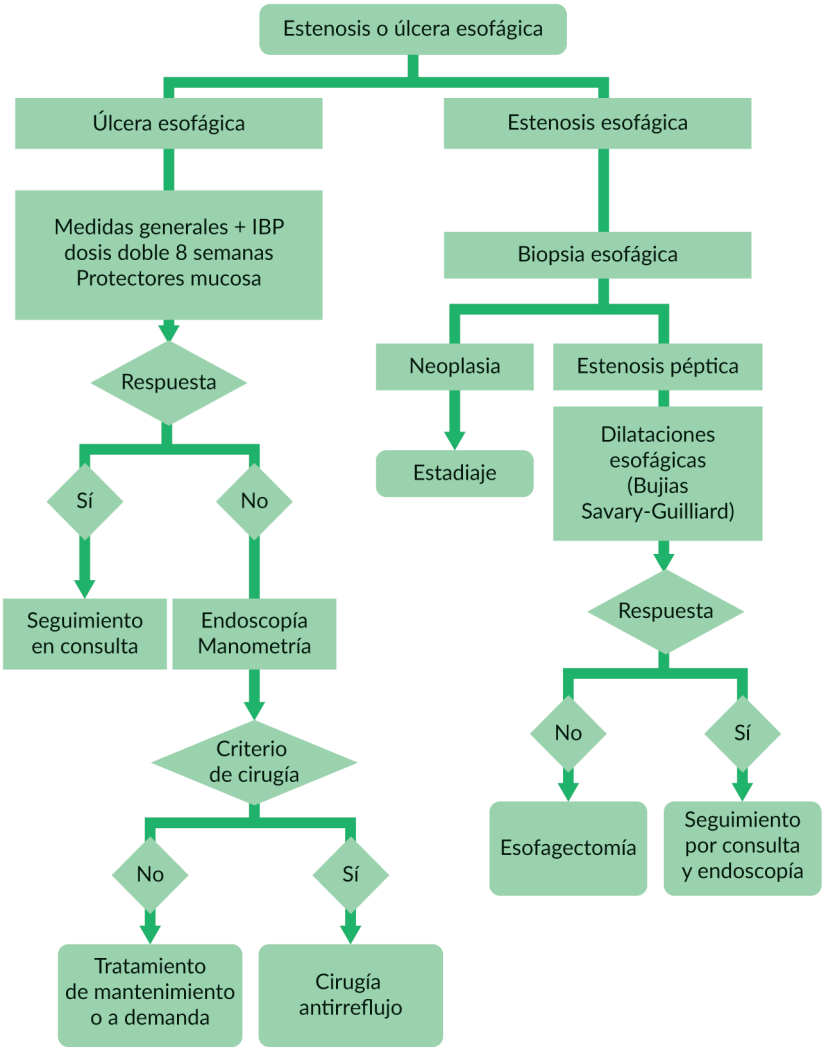


Fig. 5.4. Algoritmo para el tratamiento de la estenosis y la úlcera esofágica. *Leyenda:* IBP, inhibidores de la bomba de protones.

Dilatación esofágica con bujías de Savary-Guilliard. La dilatación esofágica no es más que el procedimiento que permite eliminar o disminuir la estenosis y con ella los síntomas, en especial la disfagia. Se pueden utilizar dilatadores mecánicos, hidrostáticos o neumáticos. Para las estenosis por reflujo se utilizan con mayor frecuencia las bujías plásticas cónicas de Savary-Guilliard.

- Indicaciones: Estenosis péptica debido a enfermedad por reflujo gastroesofágico con disfagia.
- Contraindicaciones:
  - Falta de cooperación por parte del paciente.
  - Presencia de estenosis total que impida el paso de la guía metálica.
  - Presencia de divertículos esofágicos adyacentes que aumenten el riesgo de perforación.[2]
- Preparación preendoscópica y técnica:
  - Casi siempre se necesita anestesia general.
  - Se realiza esofagoscopia para precisar mejor el diagnóstico (tipo de estenosis, localización, grado de resistencia al equipo, y de esofagitis concomitante). Si existen restos de alimentos. hay que hacer lavado esofágico.
  - Pasar la guía atraumática a través del área estenótica.
  - Introducir las bujías, comenzando por las más finas a través de la guía, y luego pasar varias bujías de diferentes calibres en cada sesión terapéutica.
  - No forzar el paso de la bujía, si provoca intenso dolor o cualquier síntoma importante en el paciente.[6]
  - La dilatación debe repetirse en días sucesivos o alternos, si no ocurre sangramiento o traumatismos previos.[6]
  - Recomenzar con la bujía de un número inferior al utilizado antes y, si se tolera, pasar de nuevo de 2 a 4 números mayores.[2]
- Complicaciones. Las complicaciones inmediatas asociadas a este procedimiento son la hemorragia y la perforación.
- Cuidados posendoscopia. El procedimiento se realiza de manera ambulatoria, por lo que después de culminado, si no se presentan signos evidentes de complicación se continua con las indicaciones en el hogar:
  - Comenzar con dieta líquida de 4 a 6 h después de la dilatación, vigilando los signos de perforación (incluyendo radiografía de tórax).
  - Analgésicos si hay dolor intenso. Dipirona, 1 ámpula de 600 mg intramuscular.
  - Si hay dolor torácico persistente, aumento de volumen del cuello, cambio del tono de voz, fiebre y tos persistente, acudir de inmediato al hospital para ser evaluado por la guardia de gastroenterología o cirugía general.
  - Reevaluación del paciente periódicamente luego de la dilatación, o si aparecen los síntomas anteriormente referidos.

- Si se administra anestesia general, seguir los cuidados que oriente el médico de la especialidad.

Tratamiento quirúrgico:

- Se indica en los casos siguientes:
  - Síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico sin respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a dosis plenas.
  - Para eliminar o limitar el uso de inhibidores de la bomba de protones por diferentes razones: dependencia para controlar los síntomas, afectación de la calidad de vida, pacientes jóvenes con expectativas de uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones y costos de los medicamentos.
  - Manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico no controlables con inhibidores de la bomba de protones.[2, 4]
- Contraindicaciones. No existe una contraindicación formal para esta opción terapéutica, salvo el riesgo quirúrgico anestésico, dado por las funciones respiratorias, cardiovascular y renal fundamentalmente.
- Preparación preoperatoria. El paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico que va a ser sometido a una intervención quirúrgica de cirugía antirreflujo debe tener los siguientes estudios realizados:
  - Endoscopia digestiva.
  - Rayos X contrastado de esófago, estómago y duodeno.
  - Manometría esofágica.
  - Estudio hematológico y hemoquímico preoperatorio.

Los pacientes serán hospitalizados en el servicio de cirugía y se les dará seguimiento 2 días en sala posintervención.

- Técnicas. La técnica quirúrgica a realizar es una decisión del equipo de cirujanos, que actúa en estrecha relación con el Servicio de Gastroenterología.
- Seguimiento endoscópico. Para los pacientes con estenosis esofágica este se realizará semanalmente, mientras se mantengan bajo dilataciones esofágicas. Se hace un control endoscópico a las 4 semanas y después se sigue en función de los síntomas.
- Seguimiento clínico:
  - La primera consulta será a los tres meses, y así continuará mientras no se logre mejoría clínica; una vez resueltos los síntomas, se planifica una consulta anual para los casos de esofagitis grave y complicaciones.
  - Las formas leves serán dadas de alta después del primer control trimestral.
  - Los pacientes con esófago de Barrett pasan a ser atendidos por un protocolo específico.
  - Para las consultas del protocolo de enfermedad por reflujo gastroesofágico no se planifican investigaciones complementarias de rutina, estas se reservan según las indicaciones de cada examen.

Referencias bibliográficas

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900-43. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
2. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):308-29. DOI: http://doi.org/10.1038/ajg.2012.444
3. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: Are patients getting younger? Neurogastroenterol Motil. 2018;24(4):559-569. DOI: https://doi.org/10.5056/jnm18140
4. Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2018;154(2):302-18. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049
5. ASGE Standards of Practice Committee; Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. Gastrointest Endosc. 2015;81(6):1305-10. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.02.021
6. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999;45(2):172-80. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172
7. Anido-Escobar VM, Martínez-López R, Brizuela-Quintanilla R, García-Menocal J, García-Jordá E, Díaz-Drake Z. Estudio por manometría esofágica de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico en Cuba. Gen. 2011;65(3):177-182. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0016-35032011000300004&lng=es&tlng=es
8. Labrada-Sosa M, Hernández-Mulet H, García-Ayala M, Páez-Suárez D, Cardín-Hernández A, Virulich-Monteagudo J. Introducción de la técnica de manometría esofágica de alta resolución. Acta Méd. 2021;22(3). Disponible en: http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/209
9. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(2):160–74. DOI: https://doi.org/10.1111/nmo.12477
10. Graham DY, Tansel A. Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6): 800–808.e7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.033



Esófago de Barrett

Mario Jesús García Ayala, Hermidio Hernández Mulet, Maidolis Labrada Sosa

El esófago de Barrett consiste en la sustitución del epitelio escamoso normal del esófago por epitelio de aspecto columnar de cualquier longitud y células caliciformes. Se diagnostica por endoscopia (sospecha endoscópica) y se confirma por la presencia de metaplasia intestinal en el estudio histológico.

Es un trastorno adquirido como consecuencia de una lesión de la mucosa esofágica, debido a una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) intensa y de larga evolución. Es, por tanto, un mecanismo de defensa del organismo en el que un epitelio es sustituido por otro como resultado de la exposición mantenida y variablemente intensa de reflujo ácido o biliar.[1]

El esófago de Barrett es reconocido como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de adenocarcinoma esofágico, entidad que ha mostrado un aumento notable en su incidencia en los últimos años. Este protocolo de actuación pretende identificar el aspecto endoscópico del esófago de Barrett, su confirmación histológica en asociación con manifestaciones clínicas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, y establecer guías para la terapéutica medicamentosa, así como el tratamiento y seguimiento endoscópico de estos pacientes.[1]

Criterios diagnósticos

Signos endoscópicos. Se puede observar presencia de áreas de color rojo salmón (epitelio columnar) de cualquier longitud o forma, que sustituye la mucosa de tonalidad rosado pálido (el epitelio escamoso del esófago) por encima de la unión gastroesofágica. Con estos elementos se plantea la sospecha de esófago de Barrett.

Confirmación histológica. Presencia de áreas de metaplasia intestinal, debido a la existencia de células caliciformes (*gobletcells*). Es la prueba que ofrece el diagnóstico definitivo del esófago de Barrett.

Manifestaciones clínicas. El esófago de Barrett es más frecuente en individuos de la raza blanca; aparece en cualquier momento de la vida, pero afecta en mayor medida a personas de 50 años o más, y los hombres lo padecen más que las mujeres, con una relación de 2:1. Los síntomas cardinales para el diagnóstico de esta afección son los mismos que para la enfermedad por reflujo gastroesofágico y lo constituyen la pirosis y las regurgitaciones. La presencia de metaplasia columnar en el esófago distal no causa síntomas por sí misma, sino por su asociación con el reflujo gastroesofágico o sus complicaciones. Otros síntomas frecuentes son la epigastralgia, el dolor torácico y los trastornos del sueño.

En el esófago de Barrett se plantea que puede existir una disminución en la frecuencia e intensidad de los síntomas, dado que el epitelio columnar está mayormente adaptado a la exposición al ácido y la bilis, por tanto, la mejoría o ausencia de síntomas asociados a la enfermedad por reflujo gastroesofágico no excluyen la posibilidad de su presencia. Una parte importante de los pacientes son asintomáticos y se le detecta mediante una endoscopia por otras indicaciones. Cuando se presentan síntomas de alarma, debe sospecharse una complicación de la enfermedad, especialmente la disfagia y pérdida de peso, signos que sugieren la presencia de estenosis por adenocarcinoma. También pueden encontrarse otros elementos, como hemorragia gastrointestinal, tumor palpable, odinofagia y anemia.[1]

Clasificación endoscópica según sistema de Praga. Para esta clasificación se toman en cuenta:

- El segmento circular de epitelio columnar (medido en centímetros) a partir del inicio de los pliegues gástricos hasta la línea Z y expresado con la letra C.
- La máxima extensión, definida como la distancia entre la unión gastroesofágica (reconocida en el medio como el inicio de los pliegues gástricos) y el extremo más proximal de la lengüeta de mayor tamaño, el cual se expresa con la letra M.

Culminado el proceso se clasifica con la nomenclatura C#M#, que informa sobre su extensión mayor y ofrece una visión de riesgo; obliga a una toma mayor de muestras de biopsias, debido a la mayor probabilidad de displasia y adenocarcinoma. La tradicional clasificación del esófago de Barrett, según su longitud, en segmento corto y largo, no se recomienda en el presente protocolo de actuación, por ser arbitraria y ofrecer un menor enfoque de riesgo que el sistema de Praga.[2]

Clasificación histológica. Para esta clasificación se toma en cuenta el sistema de Viena, que establece las siguientes categorías:

- Negativo para displasia. Hay ausencia de anomalías estructurales del tejido metaplásico que puedan sugerir displasia.
- Indefinido para displasia. La estructura puede estar moderadamente distorsionada. Las anomalías nucleares son menos marcadas que aquellas observadas en la displasia. Hay cambios sugestivos de displasia, pero las alteraciones inflamatorias hacen imposible la distinción.

- Neoplasia intraepitelial de bajo grado (NIBG). Existen ligeros o moderados cambios neoplásicos en el epitelio, limitados a la membrana basal. El riesgo de desarrollar carcinoma invasivo es bajo.
- Neoplasia intraepitelial de alto grado (NIAG). La estructura y los cambios citológicos son lo suficientemente severos para indicar una transformación neoplásica. Las alteraciones resultan especialmente significativas o notorias si afectaron la superficie de la mucosa. En esta categoría se incluye el carcinoma *in situ*.
- Neoplasia invasiva. Los cambios estructurales asociados a una neoplasia son evidentes y existe progresión de la lesión, que ocupa todo el espesor de la mucosa (carcinoma intramucoso) o sobrepasa la muscularis mucosae (carcinoma invasor) con alta probabilidad de metástasis. El adenocarcinoma es categorizado por varios grupos de patólogos como focal (afectación de hasta 5 glándulas en una sola biopsia) o difuso (afectación de más de 5 glándulas en una sola biopsia o de cualquier número de glándulas en varias muestras), esta última es comparativamente más agresiva. En la difusa o multifocal la probabilidad de existir cáncer inaparente, así como la probabilidad de progresión a cáncer, son cercanas al 50 %. Por el contrario, en la focal el 86 % de los pacientes estará libre de cáncer 3 años después del diagnóstico.

Un diagnóstico completo del esófago de Barrett lleva implícito la aplicación de ambos criterios de clasificación, de los que dependerán las opciones terapéuticas y el seguimiento; servirá de patrón de comparación con los estudios evolutivos.[1]

Las pruebas diagnósticas básicas y confirmatorias son fundamentalmente mediante endoscopía y biopsia.

Diagnóstico por endoscopia convencional. La sospecha endoscópica de esófago de Barrett se plantea cuando hay desplazamiento de la unión escamoso-columnar con las siguientes características:

- Mucosa rojo salmón, uniformemente lisa, brillante y homogénea, localizada entre la mucosa escamosa esofágica (lisa y de color rojo pálido) y la mucosa gástrica.
- En ocasiones la mucosa está congestiva y friable.
- En algunos momentos el aspecto es similar al de una gastritis atrófica, en la que puede distinguirse acentuación del patrón vascular submucoso.
- Un aumento del espesor de los pliegues, un aspecto granular o polipoide, o la simple irregularidad de la mucosa, obliga al diagnóstico diferencial con el adenocarcinoma.
- Puede aparecer de dos formas: circunferencial y en lengüetas. Existe una línea de demarcación escamoso-columnar relativamente recta, aunque con más frecuencia es bastante irregular, con extensión en lengüetas, llamaradas o proyecciones digitales de variable número, grosor y longitud.
- Además de un límite muy irregular, se observa la persistencia de islotes de epitelio escamoso por debajo. También pueden observarse islotes de epitelio columnar sobre tejido escamoso.[4]

Diagnóstico por endoscopia avanzada. Para el diagnóstico del esófago de Barrett se utilizan, además, estas técnicas más novedosas:

- Endoscopia con imagen de banda angosta (NBI por sus siglas en inglés). Es una técnica que permite la visualización del patrón vascular de la superficie del área metaplásica, lo que permite detectar áreas de displasia. Las zonas de displasia de alto grado exhiben un patrón mucosal irregular, un patrón vascular distorsionado o alteraciones en los vasos sanguíneos
- La asociación del sistema NBI y la endoscopia de magnificación mejora la precisión diagnóstica en la identificación de la displasia de alto grado, lo que facilita la toma de biopsias y ayuda a delimitar el área de resección durante la endoterapia.
- Cromoendoscopia vital. Se han estudiado varias sustancias, que al ser instiladas sobre la mucosa esofágica generan una serie de efectos dependiendo de la interacción entre el contraste y el tejido:
  - El azul de metileno, tradicionalmente utilizado, no se recomienda para uso habitual, porque no ha mostrado ser claramente superior a la endoscopia convencional. Otro dato en contra de su uso como colorante es que se ha demostrado que su aplicación genera daños en el ADN del epitelio de Barrett.
  - El índigo carmín es un colorante azul que no se absorbe por las células, pero que resalta las pequeñas irregularidades de la superficie mucosa, por lo que ha demostrado su utilidad cuando se combina con la endoscopia con magnificación.
  - El uso de ácido acético permite discriminar las áreas sospechosas de metaplasia intestinal y de displasia, aunque este efecto es apreciable cuando se combina con magnificación. El ácido acético elimina la capa superficial de moco y produce una desnaturalización reversible de la proteína citoplasmática intracelular, que pone al descubierto el patrón mucoso y permite identificar la metaplasia intestinal. A través de este método los patrones III (velloso) y IV (cerebriforme) tienen un alto valor predictivo para el diagnóstico de metaplasia intestinal.[4]

Patrones mucosos, clasificación de Guelrud:

- Patrón tipo I: puntos redondos.
- Patrón tipo II: reticular, túbulos ovalados.
- Patrón tipo III: velloso.
- Patrón tipo IV: cerebriforme.

Algunas guías no recomiendan los anteriores métodos como uso de rutina en los pacientes con esófago de Barrett, solo en el seguimiento de enfermos donde se ha detectado displasia con la endoscopia convencional de luz blanca con alta definición. Sin embargo, estos autores son del criterio de que la cromoendoscopia mantiene su vigencia e importancia para uso de rutina, aun con los desarrollados métodos actuales de magnificación

endoscópica, por su bajo costo y ser un método simple y de fácil interpretación. Su elección será a criterio del endoscopista actuante.[5, 6]

Toma de biopsia. Para confirmar la sospecha endoscópica de la metaplasia intestinal es necesario la toma de múltiples biopsias del epitelio columnar. Cuando se dispone de endoscopia convencional se recomienda tomar muestras siguiendo el protocolo de Seattle, en el que se propone una biopsia cada 2 cm en cada cuadrante y hasta el borde más proximal a la arcada dentaria. En caso de contar con cromoendoscopia vital (índigo carmín o ácido acético), o endoscopia multimodal con NBI y magnificación, además de cumplirse con el protocolo de Seattle, la toma de biopsia debe dirigirse según las imágenes endoscópicas que sugieran áreas de displasia. Para estos casos, las muestras deben ir separadas en frascos diferentes, que garanticen la localización precisa de las áreas con displasia. En todos los casos, es recomendable el uso de pinzas jumbo y tomar las muestras con el método *turn and suck* (torcer y aspirar). La combinación del modelo de pinza y la técnica en la toma de biopsia garantizan la extracción de mayor cantidad de tejido, aumentando la exactitud diagnóstica. Para mantener dicho rendimiento es necesario tomar un mínimo de 8 biopsias del tejido con sospecha de metaplasia intestinal.[7]

Diagnóstico histológico. El criterio histopatológico de la metaplasia intestinal que define al esófago de Barrett es la presencia de células caliciformes (*gobletcells*), que existen en el epitelio del intestino delgado o del colon, pero no en el esófago o estómago. Se pueden describir además, otras estructuras del epitelio intestinal como células absortivas, células de Paneth y formación de estructuras vellositarias semejantes a las del intestino delgado. Además de confirmar la metaplasia intestinal, el otro objetivo es determinar y estratificar la displasia, para la cual se utiliza la clasificación de Viena, como se expuso antes.

Por último, se señala que, estudios recientes con grandes muestras de pacientes han demostrado que, la longitud del esófago de Barrett, la modularidad de la mucosa y la displasia de bajo grado, son factores predictivos independientes en la progresión hacia el adenocarcinoma de esófago. Estos factores, a su vez, pueden ayudar a identificar a los pacientes de alto riesgo con esófago de Barrett, los que pueden beneficiarse con la terapia endoscópica más que con el seguimiento o vigilancia.[6]

Otras pruebas diagnósticas:

- Radiografía contrastada de esófago-estómago-duodeno. Este estudio no es necesario indicarlo de manera habitual en los pacientes que sufren de esófago de Barrett, y no tiene valor para el diagnóstico de esta enfermedad. Se reserva para las siguientes condiciones: sospecha de complicaciones asociadas a la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el esófago de Barrett, como la estenosis péptica y el adenocarcinoma esofágico. También como parte del estudio previo a la realización de manometría esofágica y cirugía antirreflujo.
- Manometría esofágica. Su principal indicación para el esófago de Barrett es evaluar la motilidad esofágica antes de la realización de una cirugía antirreflujo.[5,7]

- Manometría esofágica de alta resolución. Los avances en este campo han permitido profundizar en el estudio de los trastornos motores asociados al esófago de Barret, demostrando que, desordenes motores del tipo del síndrome motor inefectivo y la hipotonía del esfínter esofágico inferior son factores independientes y fuertemente asociados al esófago de Barrett.[5, 7]
- pHmetría de 24 h. La medición del pH esofágico de 24 h reafirma el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero no tiene una indicación habitual en los pacientes con esófago de Barret, solo en el marco de protocolos de investigación, por lo cual no se recomienda en el estudio de esta entidad.
- Impedancia e impedancia planimétrica. La impedanciometría es una técnica capaz de medir el contenido esofágico y diferenciarlo en gas y líquido. Consiste en medir la resistencia eléctrica entre dos electrodos, de modo que, cuando entre estos pasa aire su valor es alto y cuando existe líquido es muy bajo. Puede definir, además, el sentido en el que este se mueve dentro del órgano. Unido a la pHmetría aumenta la precisión diagnóstica de este estudio porque es capaz de discriminar la presencia de reflujo no ácido. La impedancia planimétrica es utilizada para medir presión y distensibilidad de la unión gastroesofágica. En estos momentos no se cuenta con estas técnicas, pero se están estudiando y desarrollando por otros grupos de estudio con buenas perspectivas de desarrollo, por lo que no pueden obviarse.
- Endomicroscopía laser volumétrica *(volumetric laser endomicroscopy*, VLE). Es una nueva y prometedora herramienta para la búsqueda de este tipo de *early cance*r o cáncer precoz, capturando y explorando la circunferencia total del esófago de Barrett por encima de los 3 mm de profundidad, aunque su interpretación es algo compleja, por lo que se necesitan más estudios y experiencia en el procedimiento.

Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento higiénico dietético. Se indican las mismas medidas higiénico dietéticas orientadas para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, por tiempo indefinido, dado el carácter crónico y progresivo de la enfermedad (véase protocolo de Enfermedad por reflujo gastroesofágico)**.**

Tratamiento medicamentoso:

Inhibidores de la bomba de protones (IBP). Este grupo de medicamentos constituye el tratamiento médico de elección en los pacientes con esófago de Barrett. El objetivo fundamental es controlar los síntomas asociados al reflujo ácido o biliar, mejorar la calidad de vida de los pacientes, pero también se justifica su indicación como protector ante la evolución a la displasia.

Varios medicamentos conforman este grupo, como el lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol y omeprazol, todos con efectos terapéuticos similares. El omeprazol es el que más se utiliza por formar parte del cuadro básico de medicamentos. Se presenta

en cápsulas de 20 mg, su dosis habitual es de 20 mg diarios, pero puede ser de 40 mg diarios, siempre por vía oral. Se aconseja tomar los IBP antes del desayuno y, en caso de dos tomas, una antes del desayuno y otra antes de la cena. El tiempo de duración de la terapia varía entre 8 y 16 semanas y tratamiento de mantenimiento indefinido, dependiendo de múltiples factores asociados a la enfermedad y el paciente.

Estos medicamentos son bien tolerados, tienen escasos efectos adversos, como cefaleas, náuseas, diarreas y *rash*. Los efectos más graves, como atrofia gástrica, hipergastrinemia, hepatitis y osteoporosis son raros y sin gran trascendencia.

Recientemente, se ha reportado la posible interacción entre los inhibidores de la bomba de protones y el clopidrogel, medicamento antiagregante con uso en los pacientes con implantes (*stein*) coronarios, disminuyendo el efecto de este fármaco y aumentando el riesgo de evento isquémico; por lo que, aunque no hay suficiente evidencia para proscribir el uso de inhibidores de la bomba de protones en estos pacientes, es pertinente hacerlo con cautela.

Tratamiento endoscópico. El tratamiento endoscópico en el esófago de Barrett está encaminado, fundamentalmente, a destruir o eliminar el tejido metaplásico asociado o no a la displasia. De las opciones recomendadas por las diferentes organizaciones, las que tienen posibilidades de aplicación en nuestro país, por el momento, son la resección mucosa endoscópica y la coagulación con láser de argón.

Resección mucosa endoscópica (RME)

Es un procedimiento recomendado para el tratamiento del esófago de Barrett, ya que garantiza la extracción del tejido, lo cual permite una evaluación histológica completa para precisar el grado de displasia y su extensión. Existen diferentes métodos para realizarla, pero recomendamos el del capuchón, utilizando el set de ligadura de várices esofágicas.[8]

- Indicaciones. Se indica en el esófago de Barrett con displasia, acompañado de irregularidad de la mucosa y que cumpla con las siguientes condiciones:
  - Tamaño que no sobrepase los 2 cm.
  - Lesión neoplásica limitada a la mucosa.
  - Que involucre menos del tercio de la circunferencia del órgano.
- Contraindicaciones: neoplasia invasiva, trastornos de la coagulación, presencia de lesión circunferencial.
- Preparación preendoscópica:
  - El paciente debe haberse realizado una primera endoscopia con toma de biopsia y, de ser posible, un ultrasonido endoscópico para evaluar profundidad de la lesión.
  - Debe realizarse evaluación por anestesia.
  - El resto de la preparación es la misma que para una endoscopia digestiva alta convencional.
- Complicaciones. Las complicaciones inmediatas asociadas a este procedimiento son la hemorragia y la perforación. La complicación mediata o tardía es la estenosis posresección.

Coagulación con argón-plasma (APC)

Esta técnica se aplica con un láser de argón de una potencia entre 60 y 80 W sobre el tejido metaplásico, pero sin contacto, provocando su destrucción. Tiene dos inconvenientes que limitan su uso hoy en día: la imposibilidad de recuperar el tejido destruido para una evaluación histológica y el reporte de tejido de esófago de Barrett que crece por debajo del tejido escamoso. La pauta recomendada es que, en cada una de las sesiones, separadas por un intervalo de unas cuatro semanas, se actúe sobre la mitad de la circunferencia del esófago y se destruya un área no mayor de 5 cm^2 cada vez, con el objetivo de disminuir complicaciones como la estenosis por procesos cicatriciales.

- Indicaciones. Se indica como terapia combinada con la resección mucosa endoscópica u otra terapia ablativa para eliminar el tejido metaplásico adyacente a las áreas resecadas.
- Contraindicaciones. Se contraindica como terapia única en el esófago de Barrett, especialmente en ausencia de displasia, debido a que los riesgos superan los beneficios.
- Complicaciones. La principal complicación es la estenosis posterior a la aplicación de la técnica. También son referidas la perforación esofágica, el dolor torácico y la odinofagia. Una complicación peculiar de esta terapia es la recurrencia del esófago de Barrett postratamiento y la persistencia de área de tejido columnar por debajo del epitelio escamoso.

Tratamiento quirúrgico:

- Es similar en el paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico, acompañado de esófago de Barrett o no, aunque es frecuente una actitud más agresiva en el primer subgrupo de pacientes:
  - Síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico sin respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones a dosis plenas.
  - Para eliminar o limitar el uso de los inhibidores de la bomba de protones por diferentes razones: dependencia, para controlar los síntomas, afectación de la calidad de vida, pacientes jóvenes con expectativas de uso prolongado de los inhibidores y costos de los medicamentos.
  - Manifestaciones extraesofágicas no controlables con inhibidores de la bomba de protones.[9, 10]
- Contraindicaciones. No existe una contraindicación formal para esta opción terapéutica, salvo el riesgo quirúrgico anestésico dado por las funciones respiratorias, cardiovascular y renal fundamentalmente.
- Preparación preoperatoria. El paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico y esófago de Barrett que va a ser sometido a una intervención quirúrgica de cirugía antirreflujo debe tener los siguientes estudios realizados:

- Endoscopia con biopsia que confirma la presencia de esófago de Barrett.
- Radiografía contrastada de esófago-estómago-duodeno, manometría esofágica.
- Estudio hematológico y hemoquímico preoperatorio. Los pacientes serán hospitalizados en el servicio de cirugía y se seguirán 2 días en sala posintervención.[9, 10]

– Técnicas. La técnica quirúrgica a realizar es una decisión del equipo de cirujanos que actúa en estrecha relación con el servicio de gastroenterología. Tienen desarrollado un protocolo al respecto (véase el protocolo de enfermedad por reflujo gastroesofágico y hernia hiatal de Cirugía General).[10]

Tratamiento de la displasia de alto grado o cáncer en el esófago de Barrett, o ambos. La neoplasia intraepitelial de alto grado (NIAG) se trata con técnicas endoscópicas de ablación, fundamentalmente con mucosectomía sola o combinada con otra técnica ablativa. Ante la presencia de neoplasia intraepitelial invasiva (NII) puede indicarse la esofaguectomía parcial o total.[10]

Técnicas:

– Esofaguectomía estándar e interposición gástrica en la displasia de alto grado (DAG) y cáncer en el esófago de Barrett.
– Funduplicatura con procedimiento de supresión ácida y derivación biliar (más vaguectomía, antrectomía y derivación en Y de Roux) por vía laparoscópica. Ha demostrado buenos resultados, comparada con la misma técnica por cirugía abierta, pero, además, con los beneficios de la cirugía de mínimo acceso; esto para los casos de esófago de Barrett largo.
– En casos de displasia de alto grado con esófago de Barrett de extensión limitada pueden realizarse resecciones locales transhiatales y reconstrucción de yeyuno, para limitar el impacto sobre la calidad de vida.[10]

Seguimiento:

– Endoscópico. Se realiza, según el grado de displasia:
  - Para esófago de Barrett sin displasia, se propone seguimiento cada 2 a 3 años.
  - Si la displasia es de bajo grado se realizan controles endoscópicos con toma de biopsia cada 6 meses, hasta que existan 2 controles sin displasia.
  - Si hay displasia de alto grado, los controles se realizan cada 3 meses, con biopsias múltiples en los cuatro cuadrantes con una distancia de 1 cm.
– Clínico. Las consultas médicas se programarán alternando con la endoscopia de control. El resto de las pruebas diagnósticas tienen sus indicaciones precisas y no se hacen de rutina.

El algoritmo del proceso diagnóstico y terapéutico del esófago de Barrett se muestra en la figura 5.5.

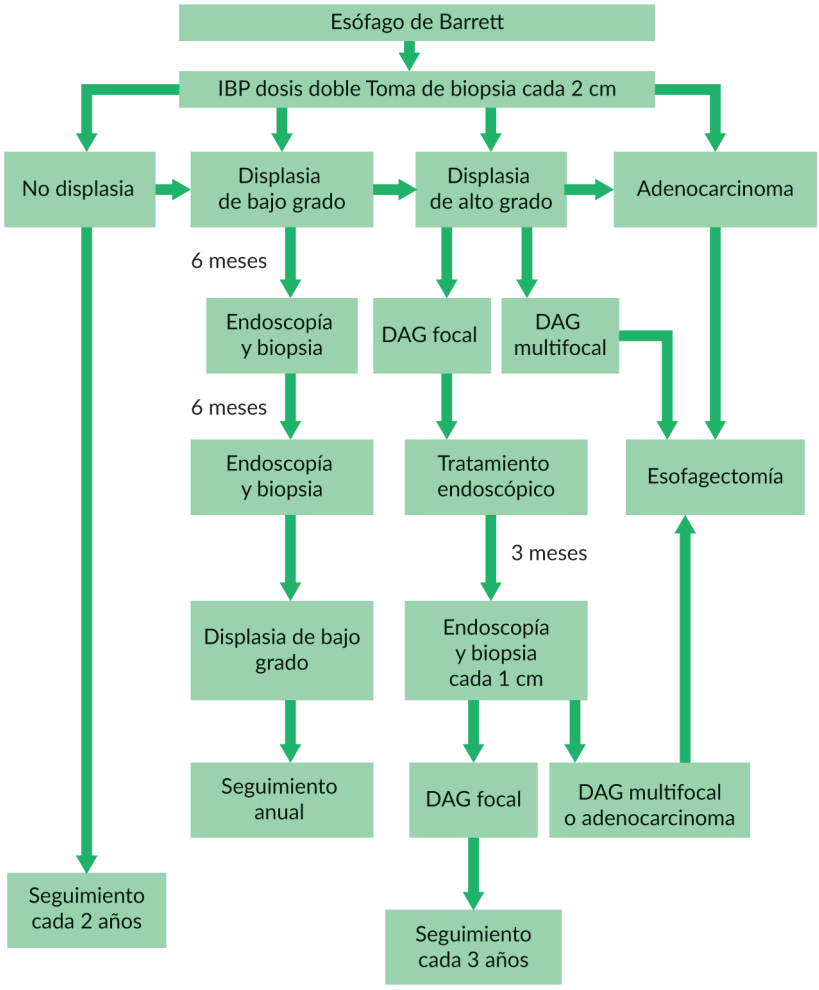


Fig. 5.5. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del esófago de Barrett. *Leyenda:* IBP, inhibidores de la bomba de protones. DAG, displasia de alto grado.

Referencias bibliográficas

1. Elizondo Valverde JR, Chaverri Padilla G, Téllez Villalobos I. Actualización en esófago de Barrett. Rev Méd Sinerg. 2019;4(12):e304. DOI: https://doi.org/10.31434/rms.v4i12.304
2. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. Gastroenterology, 2006;131(5):1392–99. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.032

3. Van der Sommen F, Klomp SR, Swager AF, Zinger S, Curvers WL, Bergman JJG, et al. Predictive features for early cancer detection in Barrett's esophagus using volumetric laser endomicroscopy. Comput Med Imaging Graph. 2018;67:9-20. DOI: https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2018.02.007
4. Ishimura N, Amano Y, Appelman HD, Penagini G, Tenca A, Falk GW, et al. Barrett's esophagus: endoscopic diagnosis. Barrett's esophagus: The 10th OESO World Congress Proceedings. Ann NY Acad Sci. 2011;1232: 53-75. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06045.x
5. Anido Escobar V, Cathcart Roca F, Brizuela Quintanilla R, García Jordá E, Díaz Drake Z, Morera Pérez M. Factores de motilidad en el esófago de Barrett, según diferente presentación endoscópica. Rev Haban Cienc Méd. 2013;12(3). Disponible en: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/137/109
6. Hierro González A, Rodríguez Morales L, García Casanova N. Caracterización clínica, endoscópica e histológica del esófago de Barrett. Arch Cuba Gastroenterol. 2020;1(2). Disponible en: https://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/26
7. Bazin C, Benezech A. Esophageal motor disorders are a strong and independant associated factor of Barrett's esophagus. Neurogastroenterol Motil. 2018;24(2):216-225. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5885720/
8. Morales Martínez I, Yera Álvarez O, Echavarría Fraga D. Resección endoscópica mucosa en el tratamiento del esófago de Barrett. Acta Méd. 2020;14(4):588-601. Disponible en: http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1247
9. Aponte R, Cardozo A, Rejon L, Echenique M, Cardozo M, Dávila J, et al. Evaluación funcional de la unión esófago gástrica antes y después de la fundoplicatura antirreflujo. Utilidad de la impedancia planimétrica (Endoflip®). Gen. 2016;70(1):006-015. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032016000100003&lng=es&tlng=es
10. Braghetto I, Csendes A, Figueroa M, Lasnibat JP, Vásquez J, Torres R, et al. Cirugía de supresión ácida y derivación duodenal laparoscópica vs abierta en esófago de Barrett extenso: resultados y complicaciones a corto y largo plazo. Rev Chil Cir. 2017;69(6):452-458. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rchic.2017.05.007

Enfermedad diarreica crónica

Jordi Alonso Soto, Juan Antonio Más Páez, Mayra Zoa Más Martínez, Carlos Domínguez Álvarez

Se considera diarrea crónica el aumento del volumen, fluidez o frecuencia de las deposiciones, en relación con el hábito intestinal normal de cada individuo, durante al menos cuatro semanas (tiempo suficiente, en general, para que se resuelvan la mayoría de los casos de diarrea aguda). No debe confundirse con la incontinencia fecal ni con la diarrea paradójica por impactación fecal, también llamada seudodiarrea.

La lista de causas que pueden ocasionar diarrea crónica es extensa, con frecuencia es necesaria la realización de múltiples pruebas diagnósticas antes de alcanzar un diagnóstico definitivo.[1-3]

El protocolo asistencial de enfermedad diarreica crónica del Hospital Hermanos Ameijeiras persigue entre sus objetivos diagnosticar y clasificar a los pacientes con diarreas crónicas según su etiología, brindarles un seguimiento, identificar las complicaciones propias de la enfermedad, así como su tratamiento oportuno.

Criterios diagnósticos

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad diarreica crónica son muy variables debido al gran espectro clínico de este síndrome, por lo que no serán tratadas en este protocolo.

Clasificación. La diarrea crónica puede clasificarse según varios ejes, todos con aplicación clínica, por lo que es necesario dominarlos y aplicarlos en cada caso, ejercicio que permitirá precisar las posibles causas en cada paciente dado.

La primera clasificación es la etiopatogénica, que se basa en los mecanismos productores de la diarrea, en la que se definen al menos cuatro de ellos que explican su aparición.

Diarrea osmótica. Presencia de sustancias no absorbidas, ya sea por factores exógenos inabsorbibles o factores endógenos: una enfermedad gastroentérica que provoca la incapacidad para absorber los nutrientes. En ambos casos se retiene agua en la luz intestinal. La presión osmótica de la luz intestinal es superior a la plasmática y provoca una secreción rica en agua, con escaso contenido en sodio.

Diarrea secretora. Se produce por inhibición de la absorción activa o por un estímulo de la secreción de líquidos y electrólitos a la luz intestinal. Generalmente están implicados ambos mecanismos.

Diarrea inflamatoria. Consiste en la exudación de sangre, moco o proteínas, o ambos, procedentes de una mucosa intestinal inflamada, que aumentan el volumen y la fluidez de las heces.

Diarrea motora. Alteración de la motilidad intestinal. Generalmente se produce por un aumento de la contractilidad (con la consiguiente disminución del tiempo de contacto entre el contenido intraluminal y el epitelio intestinal), pero también puede aparecer diarrea si existe una disminución del peristaltismo (por sobrecrecimiento bacteriano secundario).[1-4]

En concordancia con esta clasificación, hoy en día se recomienda agrupar las diarreas en acuosa, grasa e inflamatoria. La diarrea acuosa agruparía a las de origen osmótico, secretor y por hipermotilidad. Es muy importante aclarar que es frecuente que un paciente no pueda ser clasificado en uno u otro tipo de diarrea, debido a que sus características se superponen. El fenómeno más común es que una enfermedad genere un síndrome diarreico crónico donde coexistan varios mecanismos generadores.

La clasificación etiopatogénica es abarcadora y permite organizar el conocimiento, pero desde el punto de vista práctico, resulta útil distinguir entre una diarrea crónica con características que sugieren funcionalidad (ausencia de signos de alarma) y las que sugieren organicidad, ya que el enfoque de ambas situaciones varía ostensiblemente, como se muestra en la tabla 5.2.[4, 5, 6]

Tabla 5.2. Diagnóstico diferencial entre la diarrea crónica funcional y la orgánica.

Características	Diarrea funcional	Diarrea orgánica
Inicio	Insidioso	Repentino
Duración	Prolongada, habitualmente mayor de 6 meses	Corta
Curso clínico	Intermitente, cíclica	Continua
Frecuencia	Variable, diurna posprandial	Diurna y nocturna
Pérdida de peso	Ausente o leve	Importante
Volumen fecal	Menos de 200 g/día	Más de 200 g/día
Anemia-hipoalbuminemia	Ausente	Presente
Sangre en heces fecales	Ausente (excepto hemorroides)	Posible
Presencia de moco	Frecuente	Inusual (asociados a restos hemáticos o adenomas vellosos)
Dolor abdominal	Perievacuatorio	Presente
Sensación posevacuatoria	Insatisfactoria	Pujos y tenesmos

Una manera habitual de clasificar las diarreas crónicas en la práctica clínica es según su localización. Se dividen en diarreas altas y bajas, según una serie de características que orientan hacia el lugar del intestino donde está la alteración. La localización baja se refiere a las diarreas ocasionadas por lesiones que asientan en el lado izquierdo del colon y las altas a las originadas en el resto del intestino. Es un error habitual considerar la frontera entre diarrea alta y baja a la válvula ileocecal, sin considerar que las diarreas por afecciones del colon derecho son similares a las diarreas del intestino delgado. Las diferencias entre estas pueden observarse en la tabla 5.3.[4-7]

Tabla 5.3. Aspectos clínicos diferenciales entre diarreas altas y bajas

Aspectos	Diarreas altas	Diarreas bajas
Dolor	Leve, infrecuente, central	Cólico periférico
Pujos y tenesmo	Raros, en diarreas ácidas	Presente
Deposiciones	Pocas, menos de 6	Múltiples
Volumen	Abundante	Escaso
Color	Amarillento	Marrón
Consistencia	Pastosas o acuosas	Acuosas o blandas
Esteatorrea	Frecuente	Ausente
Restos alimenticios	Posibles	Ausente
Cede con el ayuno	Posible	No
Moco	No	Sí
Sangre	No	Posible
Ardor y eritema perianal	Posible	Ausente

Otra manera de clasificar a la diarrea es de acuerdo con las características epidemiológicas del enfermo:[5-7]

- Paciente en áreas tropicales: infecciones por protozoos y helmintos, esprue tropical.
- Pacientes diabéticos: sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, efecto de antidiabéticos (acarbosa, metformina), y enfermedades asociadas: celiaquía hipertiroidismo.
- Paciente con SIDA: infecciones oportunistas (criptosporidiosis, citomegalovirus, complejo *Micobacterium avium*, ciclosporidiosis, herpes simple) y efectos colaterales de los medicamentos, linfoma intestinal.
- Pacientes hospitalizados: colitis por *Clostridium difficile*, efecto colateral de los medicamentos, isquemia intestinal.

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas:

Estudios de laboratorio clínico. Los pacientes con diarreas crónicas deben ser sometidos a un estudio general de hematología y hemoquímica:

- Hemograma completo para descartar anemia, alteraciones de la fórmula leucocitaria y de las plaquetas.
- Lámina periférica. Permite describir la macrocitosis asociada a déficit de folatos y vitamina B_{12}, o microcítica relacionada con el déficit de hierro.
- Eritrosedimentación. Las enfermedades inflamatorias intestinales, las infecciones crónicas y los tumores pueden cursar con estos valores elevados.
- Proteinograma. Mide fundamentalmente el nivel de albúmina, la que disminuye en la enteropatía perdedora de proteínas.
- Alanino amino transferasa (ALAT) y aspartato amino transferasa (ASAT). Algunas enfermedades diarreicas crónicas pueden cursar con hipertransaminasemia, como la celiaquía, las afecciones del tiroides, la enfermedad de Addison. Esta también puede elevarse en afecciones hepáticas asociadas a enfermedades inflamatorias crónicas del intestino y en las hepatopatías que cursan con diarreas crónicas.
- Bilirrubinas. Pueden estar elevadas en afecciones hepáticas colestásicas que se asocian frecuentemente a hepatopatías.
- Fosfatasa alcalina (FAL) y gamma-glutamil transferasa (GGT) (enzimas hepáticas que miden colestasis). Se elevan en cuadros que se asocian a enfermedad inflamatoria intestinal, como la colangitis esclerosante primaria y otras hepatopatías crónicas que cursan con diarreas.
- Coagulograma. Puede prolongarse en los cuadros graves de colestasis que cursan con diarreas crónicas y malabsorción de vitamina K.
- Proteína C reactiva. Es un reactante de fase aguda que se eleva de forma significativa en las enfermedades inflamatorias del intestino, aunque puede mostrar alteraciones en otros procesos inflamatorios.
- Ionograma. Se indica fundamentalmente en cuadros diarreicos más graves, con potencial impacto sobre el equilibrio hidromineral.
- Hierro sérico. Los valores de hierro suelen disminuir en las parasitosis crónicas y en los cuadros de malabsorción intestinal.
- Vitamina B_{12}: Disminuye en los cuadros de malabsorción intestinal, pero más específicamente en el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.[7-10]

Estudios diagnósticos en las heces fecales. El estudio parasitológico de las heces fecales es obligado en los pacientes con diarreas crónicas. Se recomienda la toma de varias muestras en diferentes días, cuantas sean posibles, con un mínimo de tres exámenes:

- Deben realizarse métodos de concentración que permitan identificar estructuras parasitarias. Para ello, debe coordinarse con el laboratorio de microbiología, dado que habitualmente estos métodos no se realizan.
- Leucocitos en heces fecales. Esta determinación se asocia con la presencia de procesos inflamatorios de la luz del intestino, como ocurre en la enfermedad infamatoria intestinal, los tumores, la diverticulitis, las colitis microscópicas, entre otros.

- Calprotectina fecal. Es un medidor de la actividad inflamatoria de la mucosa intestinal, útil para diferenciar entre el síndrome de intestino irritable y la enfermedad infamatoria intestinal, y el seguimiento de estas últimas. No está aún disponible en el país.
- Sangre oculta en heces fecales. Este método demuestra la presencia de sangre en la luz intestinal, es sugestiva de neoplasia o enfermedad inflamatoria. Se puede realizar por el método del guayaco o por un test inmunológico; este último es el que se recomienda, debido a su mayor sensibilidad, especificidad y valores predictivos.
- Brecha osmótica fecal (BO). Para la determinación de este valor es necesaria la medición de los electrolitos en heces. Su principal aplicación es diferenciar las diarreas secretoras de las osmóticas:
  - En la diarrea secretora: las heces son muy abundantes (hasta varios litros por día), acuosas, contienen una concentración de sodio mayor de 70 mmol/L y se caracterizan por un bajo valor de la brecha osmótica (menor de 50 mOsm/L).
  - En la diarrea osmótica: las deposiciones se caracterizan por un alto valor de la brecha osmótica (mayor de 125 mOsm/L) y niveles de sodio menores de 70 mmol/L.
- Medición del pH fecal. Se puede realizar cuantitativamente o cualitativamente mediante un método colorímetro. Si el pH es menor que 5,5 indica heces fecales ácidas, como se aprecia en el déficit de disacaridasas (ej.: intolerancia a la lactosa).
- Grasas en heces fecales. Se indica cuando se sospecha la presencia de esteatorrea. Existen dos métodos fundamentales: la determinación cuantitativa (método de Van de Kamer), que no lo usamos por su laboriosidad, y la determinación cualitativa (métodos del Sudan III), que, aunque menos sensible y específica, por su sencillez puede orientar en casos de esteatorrea moderada o grave.
- Elastasa fecal. Su determinación mide grado de función pancreática. Se indica cuando se sospecha insuficiencia pancreática exocrina. Esta prueba no está disponible en nuestro país por el momento.
- Alfa-antitripsina. Evalúa la sospecha de enteropatía perdedora de proteínas. Este examen no está disponible.
- Determinación de la toxina B de *Clostridium difficile*. Es útil para el diagnóstico de la colitis seudomembranosa. Se indica en pacientes hospitalizados o institucionalizados con uso de antibióticos.
- Determinación de laxantes en heces fecales. Su utilización es limitada, pero es útil cuando se sospecha el sobreuso de estos medicamentos, especialmente en la diarrea ficticia, donde el paciente ingiere voluntariamente grandes cantidades de laxantes para simular una diarrea.

Estudios inmunológicos:

- Concentración de inmunoglobulinas. Se indican para detectar alteraciones de la inmunidad que causan diarreas crónicas de difícil diagnóstico, como el déficit selectivo de IgA y la hipogamma globulinemia común variable.

- Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AATGt). Son recomendados para el diagnóstico de enfermedad celíaca (principalmente son de IgA). Los de clase IgG son útiles cuando se asocia un déficit selectivo de IgA. Constituye la prueba serológica de elección por su sensibilidad, especificidad, bajo costo y simplicidad.
- Serología para citomegalovirus. Es una prueba que demuestra la presencia de anticuerpos contra el virus, que puede infectar a individuos inmunodeprimidos. Se indica fundamentalmente en pacientes trasplantados, enfermos de sida y pacientes sometidos a algún tratamiento inmunosupresor.
- Serología para VIH. Examen fundamental, sobre todo en grupos de riesgo. Permite descartar la enteropatía asociada al VIH y a todas las infecciones oportunistas causantes de diarrea crónica en un paciente con sida.

Diagnóstico endoscópico. La endoscopia del tracto digestivo superior diagnóstica es un examen muy útil en el estudio de la diarrea crónica; por este método se descartan, principalmente, las enfermedades que causan malabsorción intestinal, entre ellas: enfermedad de Crohn, giardiasis y trasinfecciones, enfermedad celiaca, linfoma intestinal, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad de Whipple, linfangiectasia, abetalipoproteinemia, amiloidosis y mastocitosis.[2-6] Mediante este estudio se puede realizar la toma de biopsia del intestino, y el aspirado yeyunal para cultivo en caso de sospecha de sobrecrecimiento bacteriano.

Enteroscopia con doble balón. Es una técnica endoscópica que permite el estudio de las porciones más distales del intestino delgado. Se indica cuando la endoscopia superior no aporta datos y persiste la alta sospecha de una afección del intestino delgado como causante de síndrome diarreico. Puede realizarse por vía anterógrada o retrógrada, en dependencia de la necesidad de estudiar yeyuno o íleon distal.

Cápsula endoscópica. La cápsula endoscópica puede ser un medio diagnóstico útil en la diarrea crónica, especialmente en aquellos pacientes que no puedan realizarse la endoscopia o esta no haya podido confirmar la sospecha clínica.

Diagnóstico radiológico. La radiografía simple de abdomen puede detectar clasificaciones pancreáticas (pancreatitis crónica) o niveles hidroaéreos (malabsorción, suboclusión).

Tránsito gastrointestinal baritado. Puede indicar diversos diagnósticos, como enfermedad de Crohn, diverticulosis yeyunal, tumor carcinoide, esclerodermia, o mostrar un patrón de malabsorción que oriente a procesos como la enfermedad celiaca, la de Whipple o el linfoma intestinal.

Tomografía computarizada abdominal. Es útil en afecciones pancreáticas (pancreatitis crónica, cáncer de páncreas), enfermedad infamatoria intestinal, infecciones crónicas como tuberculosis, el linfoma intestinal, el síndrome carcinoide y otros tumores neuroendocrinos.

Angiografía mesentérica. Útil si se sospecha isquemia intestinal.

Histología. La histología es el patrón de oro para la confirmación de la mayor parte de las afecciones que cursan con diarreas crónicas, por lo que resulta obligado tomar muestras de los diferentes segmentos del intestino cuando se sospecha una enfermedad en la que su diagnóstico final o parte de este depende de la histología. Se pueden describir los detalles de la mucosa y submucosa de cualquier segmento del intestino.

En algunos casos hay que tomar biopsias, aunque el aspecto de la mucosa del órgano sea normal, porque los hallazgos solo pueden ser detectados mediante análisis microscópicos, tal como ocurre en las colitis linfocítica y colágena.

Otras pruebas diagnósticas. Existen otros estudios, como los específicos de malabsorción, como la prueba de la D-xilosa, los test del aliento con carbono y con hidrógeno, las pruebas de función pancreática, entre otras, pero, como no están disponibles en el país, se prescinde de detallarlas en el presente texto.[6-10]

Evaluación nutricional. Para la evaluación de la enfermedad diarreica se utiliza varios métodos:

- Métodos clínicos:
  - Historia de la pérdida de peso.
  - Peso habitual.
- Métodos antropométricos:
  - Talla.
  - Peso actual.
  - Circunferencia del brazo.
  - Pliegue cutáneo.
  - Cálculo de metámeros: índice de masa corporal.
- Métodos bioquímicos:
  - Hemograma.
  - Leucograma con diferencial.
  - Albúmina sérica.
  - Colesterol sérico.
- Métodos dietéticos:
  - Recordatorio de 24 h.
  - Registro diario de alimentos.

Después de la aplicación de los diferentes métodos se clasifica al paciente según los algoritmos diagnósticos esquematizados a continuación. Esta clasificación permite

identificarlos según la etiología y, además, se lleva un diagnóstico nutricional, que será seguido evolutivamente en las consultas. El paciente es considerado como desnutrido según las condiciones siguientes:

- Índice de masa corporal (IMC): menor de 18,5 kg/m^2.
- Masa muscular esquelética (reconstruida del brazo): menor del 30 %.
- Tamaño de grasa corporal (reconstruida de la suma de pliegues cutáneos): menor del 25 % para los hombres y menor del 30 % para las mujeres.
- Pérdida de peso acompañada de repercusión funcional significativa, independientemente de la cuantía.

El algoritmo diagnóstico de la enfermedad diarreica crónica en toda su complejidad puede apreciarse en la figura 5.6.

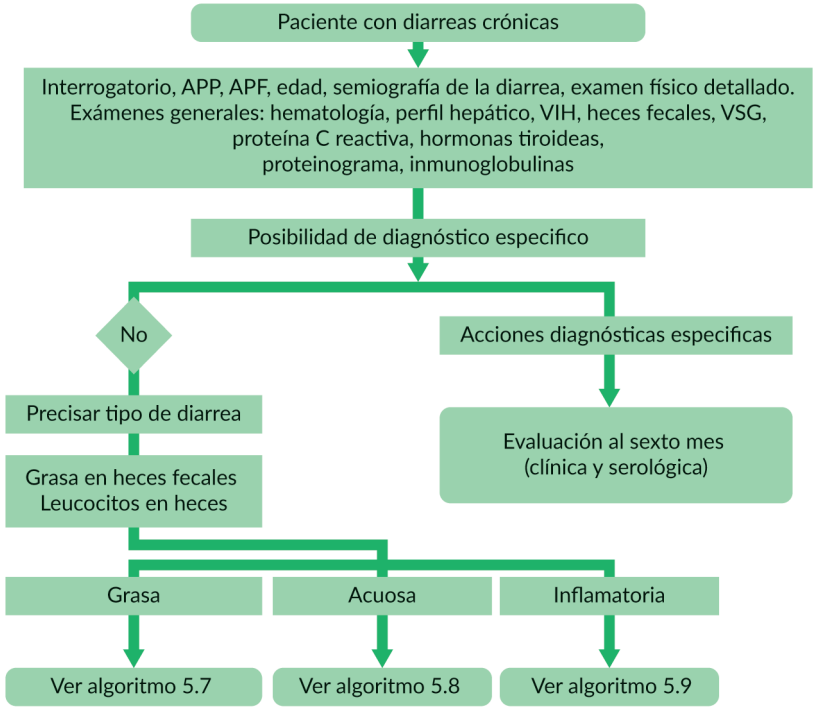


Fig. 5.6. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad diarreica crónica. *Leyenda:* APF, antecedentes patológicos familiares. APP, antecedentes patológicos personales. VSG, velocidad de segmentación globular. VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

En no pocas oportunidades la aproximación inicial en el interrogatorio y el examen físico, así como los estudios generales, orientan hacia el diagnóstico. En ese caso, es

pertinente realizar los estudios específicos para su confirmación (figs. 5.7, 5.8 y 5.9). Las características semiográficas de la diarrea y su visualización son a veces suficientes para clasificarlas en estos grupos.

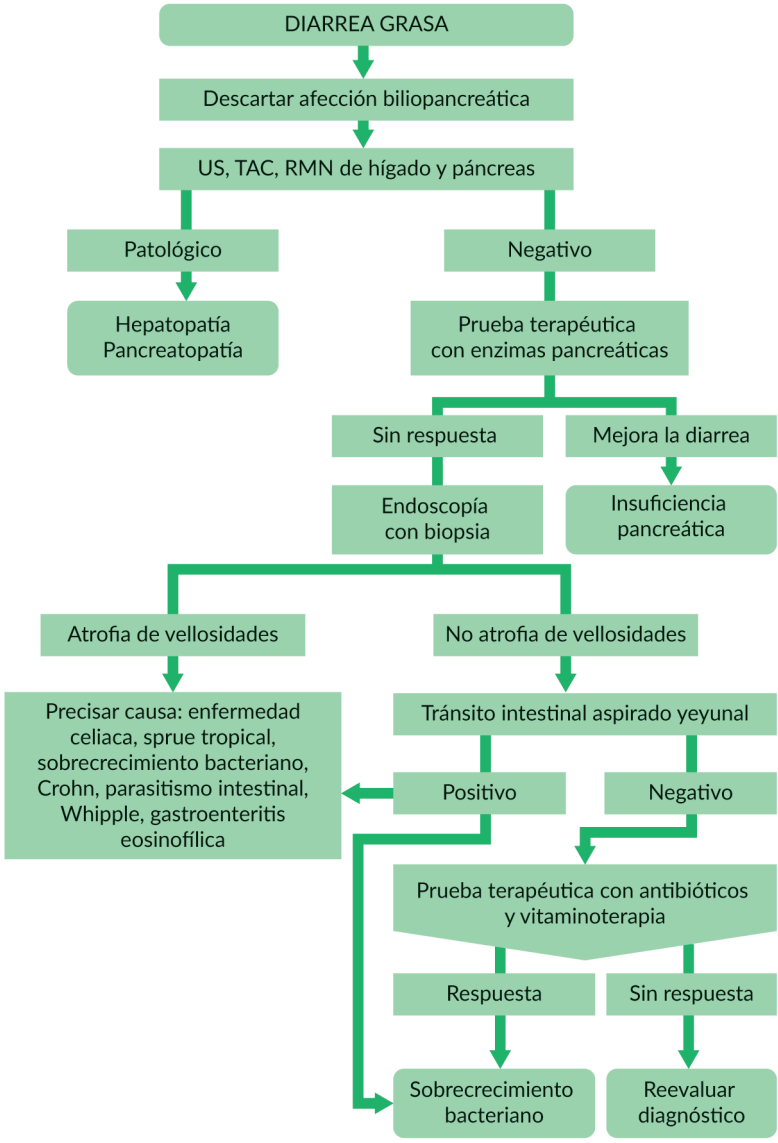


Fig. 5.7. Algoritmo diagnóstico en la enfermedad diarreica crónica grasa. *Leyenda:* US, ultrasonografía. TAC, tomografía axial computarizada. RMN, resonancia magnética nuclear. TB, tuberculosis.

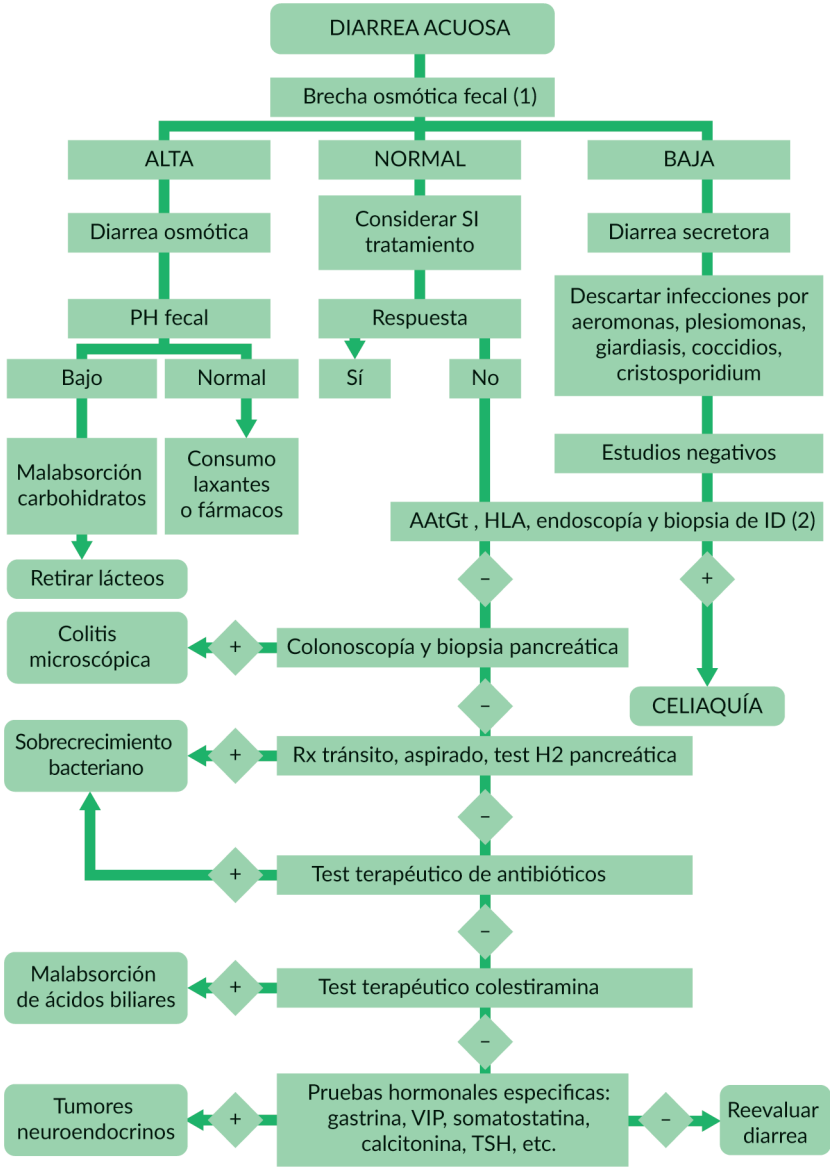


Fig. 5.8. Algoritmo diagnóstico en la enfermedad diarreica crónica acuosa. *Leyenda:* SII, síndrome de intestino irritable. ID, intestino delgado. AAtGt, anticuerpos antitransglutaminasa tisular. Test H2, test de hidrógeno espirado. VIP, péptido intestinal vasoactivo. TSH, hormona estimulante del tiroides.

En ausencia de cálculo de la brecha osmótica, el gastroenterólogo se guiará por los elementos clínicos que identifican la diarrea osmótica y se tendrán en cuenta todas las

posibilidades diagnósticas. Varias enfermedades orgánicas simulan una diarrea secretora o líquida con características de funcionalidad, ellas son la enfermedad celíaca, la malabsorción de ácidos biliares, la colitis microscópica y la intolerancia a la lactosa, motivo por el cual están todas incluidas en el algoritmo.

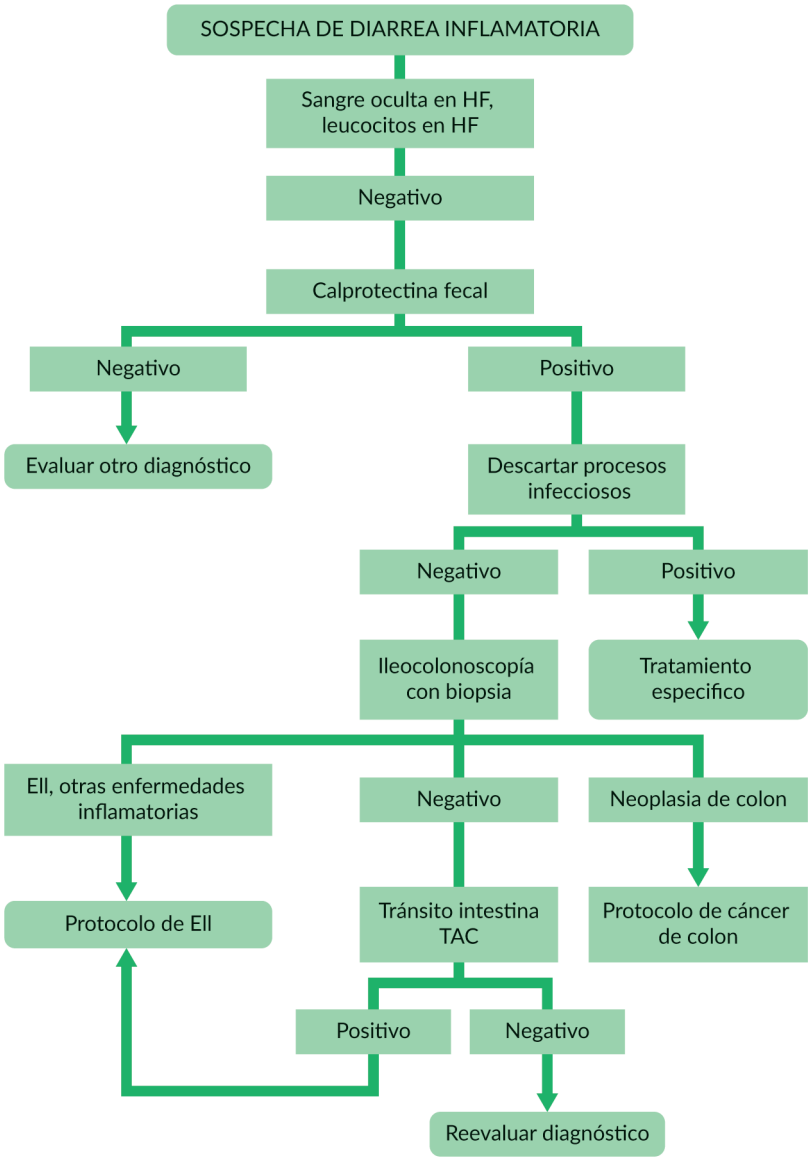


Fig. 5.9. Algoritmo diagnóstico en la enfermedad diarreica crónica inflamatoria. Leyenda: EII, enfermedad infamatoria intestinal. TAC, tomografía axial computarizada. HF, heces fecales.

Recomendaciones terapéuticas

Este protocolo solo contempla el proceso diagnóstico. Al llegar a un diagnóstico definitivo el paciente debe ser incorporado a los respectivos protocolos de actuación de cada enfermedad.

Criterios de hospitalización:

- Presencia de síndrome diarreico crónico de paciente proveniente de área rural.
- Síndrome diarreico crónico con signos de alarma.
- Síndrome diarreico crónico con compromiso nutricional.
- Cuando se va a realizar alguna prueba diagnóstica que requiere hospitalización.

Referencias bibliográficas

1. Esteve M, Monfort D. Diarrea crónica y mala absorción intestinal. En: Ponce-García J, editor. Manual de tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3 ed. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología; 2011.p. 223-32.
2. Fernández F, Accarino A, Balboa A, Domènech E, Esteve M, García E, et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(8):535-559. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.018
3. Schiller LR, Sellin JH. Diarrhea. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtrans. Gastrointestinal and liver diseases. Pathophysiology, diagnostics and treatment. 10th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2020. p. 221-40.
4. Fernández F. Diarrea. En: Montoro May García JC, editores. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: CTO Editorial; 2016. p. 87- 96.
5. Esteve M, Martín A. Diarrea crónica En: Gomollón F, editor. Manual de tratamiento de láser enfermedades gastroenterológicas. 4a ed. Madrid: Springer; 2020. p. 71-82.
6. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E. Guía de práctica clínica: Síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos. Rev Esp Enferm Dig. 2016;108(6):332-363. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v108n6/es_especial.pdf
7. Fernández F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, et al. Systematic evaluation of the causes of chronic water diarrhea with functional characteristics. Am J Gastroenterol. 2007;102:2520–28. DOI: https://doi.org/10.1111/j.15720241.2007.01438.x
8. Fernández F, Salas A, Esteve M, Espinós J, Forné M, Viver JM. Collagenous and lymphocytiiccolitis. Evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow-up. Am J Gastroenterol. 2003;98(2):340-47. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07225.x
9. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterologia. 1999;116(6):1464-86. DOI: https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70513-5
10. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. Am Fam Physician. 2011;84(10):1119-26. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22085666/



Enfermedad celíaca del adulto

Jordi Alonso Soto, Juan Antonio Más Páez, Mayra Zoa Más Martínez, Carlos Domínguez Álvarez

La enfermedad celíaca es una enteropatía producida por una reacción inmunitaria desencadenada por el gluten de la dieta, una proteína que se halla en el trigo (gliadina), la espelta, el centeno (secalina), la cebada (hordeína) y la avena (avenina). La causa es desconocida, pero en su desarrollo contribuyen factores genéticos (HLA DQ2yDQ8), ambientales e inmunitarios. Se caracteriza por un estado inflamatorio crónico de la mucosa del intestino delgado proximal, que mejora cuando se excluye el gluten de la dieta y recidiva cuando este se reincorpora.

En los últimos años se han producido grandes avances en la comprensión de esta entidad, avances que contradicen algunos tópicos que, por desgracia, todavía forman parte del acervo cultural de muchos médicos y que impiden, en ocasiones, una aproximación clínica correcta al problema.[1, 2, 3]

Este protocolo asistencial tiene entre sus objetivos el diagnosticar y clasificar a los pacientes con sospecha de enfermedad celíaca, brindarles un seguimiento e identificar las complicaciones propias de la enfermedad, indicando su tratamiento oportuno.

Criterios diagnósticos

Los criterios propuestos por Catassi para el diagnóstico de la enfermedad celíaca (al menos 4 de 5, o 3 de 4, si no se ha realizado el test genético) son:[1-4]

- Síntomas típicos de enfermedad celíaca. Los ejemplos pueden ser: diarrea crónica con emaciación, retraso del crecimiento en niños, anemia con carencia de hierro.
- Presencia de autoanticuerpos de tipo IgA de enfermedad celíaca a títulos altos. IgA antiendomisio o antitransglutaminasa, o IgG antiendomisio o

antitransglutaminasa, en pacientes con déficit de IgA. La presencia de IgG antigliadina da evidencia al diagnóstico. La respuesta histológica es esencial en pacientes con serología negativa o déficit asociado de IgG.
- Genotipos HLA DQ2 o DQ8. La positividad para el haplotipo DQ2 del sistema HLA incluye la presencia de la mitad del heterodímero (DQB1*02). Incluye las lesiones catalogadas como Marsh3 o aquellos pacientes con lesiones Marsh1-2 asociadas a serología positiva, o con lesiones tipo Marsh 1-3 con serología negativa y demostración de depósitos subepiteliales de IgA.
- Enteropatía celíaca en la biopsia del intestino delgado.
- Respuesta a la dieta sin gluten.

Una historia familiar de enfermedad celíaca añade evidencias al diagnóstico. En pacientes asintomáticos, especialmente en niños, es aconsejable confirmar la seropositividad en 2 o más muestras de sangre con intervalos de 3 meses. En casos seleccionados puede ser necesaria una prueba de provocación, al menos 2 años después de la retirada del gluten, para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. La enfermedad celíaca no cuenta con hallazgos diagnósticos patognomónicos, y sus hallazgos histológicos pueden confundirse con múltiples enfermedades; es por eso que se hace necesario establecer el diagnóstico diferencial con entidades que cursan con síndrome de malabsorción intestinal y atrofia de vellosidades.[5]

Manifestaciones clínicas:
- Digestivas: dispepsia, síndrome de intestino irritable, dolor abdominal crónico, distensión abdominal, flatulencia, vómitos de causa no filiada, estreñimiento; la descripción clásica de la enfermedad, que incluye manifestaciones de un síndrome de malabsorción grave con esteatorrea y signos de malnutrición, es hoy en día, excepcional.
- Extradigestivas: pérdida de peso, dolores óseos y articulares, historia de fracturas (ante traumatismos leves), parestesias, tetania, infertilidad, abortos recurrentes, irritabilidad, astenia, ansiedad, depresión, epilepsia y ataxia.
- Atípicas: anemia ferropénica, déficit de folatos o vitamina B_{12}, hipoesplenismo, osteopenia u osteoporosis precoz, aftas bucales recidivantes, edemas periféricos, hipoalbuminemia, baja talla e hipertransaminasemia sin evidencia de enfermedad hepática o muscular.

Clasificación. La enfermedad celíaca se clasifica, fundamentalmente,[4] según sus formas clínicas.

Enfermedad celíaca típica o clásica. Es la expresión plena de la enfermedad, con atrofia de vellosidades y con manifestaciones típicas de malabsorción grave (esteatorrea, malnutrición).

*Enfermedad celíaca atípica u oligosintomática***.** Existe una expresión completa de enteropatía sensible al gluten, con uno o más síntomas y signos, fundamentalmente extradigestivos, sobre todos los atípicos. Es la forma más frecuente en la adultez.

Enfermedad celíaca silente. Expresión de una enteropatía sensible al gluten, detectada en pacientes asintomáticos, principalmente en familiares de primer grado y portadores de entidades asociadas, que se detecta durante una pesquisa serológica.

Enfermedad celíaca latente. Pacientes que consumen gluten en el momento de ser evaluados y presentan una histología duodenal normal, pero que en algún momento de su vida presentaron o presentarán características propias de la enfermedad celíaca.

Enfermedad celíaca potencial. Anteriormente denominada enfermedad celíaca latente, se denominan aquellos casos en que se detectan marcadores serológicos positivos y presentan genética compatible, pero la biopsia del intestino no presenta alteraciones. Individuos que no han presentado nunca una histología característica, pero cuentan con una genética (HLA-DQ2/DQ8) o prueba inmunológica (anticuerpos séricos positivos) que conlleva un potencial riesgo de desarrollarla.

Pruebas diagnósticas, confirmatorias o ambas. *Marcadores serológicos anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AATGt)*. Son los recomendados para el cribado de la enfermedad celíaca, principalmente de IgA; los de clase IgG son útiles cuando se asocia un déficit selectivo de IgA. Constituye la prueba serológica de elección por su alta sensibilidad, especificidad, bajo costo y simplicidad.

Para el cumplimiento de este protocolo, la detección de los AATGt se realiza mediante el método serológico en sangre de IgG e IgA en el laboratorio clínico y y el departamento de inmunología.

- Debe indicarse en las siguientes condiciones:
  - Diarreas crónicas.
  - Alteraciones nutricionales inexplicables.
  - Síntomas gastrointestinales persistentes e inexplicables.
  - Fatiga crónica.
  - Dolor abdominal recurrente.
  - Pérdida de peso inexplicable.
  - Anemia por déficit de hierro
  - Enfermedad tiroidea autoinmune.
  - Dermatitis herpetiforme.
  - Síndrome de intestino irritable.
  - Diabetes tipo I.
  - Familiares de primer grado de pacientes celíacos.
- Puede ofrecerse en las siguientes condiciones:
  - Enfermedad de Addison.
  - Síndrome aftoso recurrente.
  - Enfermedades autoinmunitarias.
  - Depresión o trastornos bipolares.
  - Síndrome de Down.
  - Epilepsia.

- Linfomas.
- Enfermedad ósea metabólica.
- Colitis microscópica
- Constipación persistente.
- Hipertransaminasemia.
- Osteoporosis y osteopenia.
- Sarcoidosis.
- Síndrome de Sjögren.
- Síndrome de Turner.
- Infertilidad inexplicable.
- Enfermedad Inflamatoria intestinal.

Sin embargo, por lo general, la sensibilidad de estos anticuerpos disminuye en caso de enteropatía leve, es decir, en ausencia de atrofia vellositaria moderada o grave (menos del 60 % en Marsh IIIa; menos del 30 % en Marsh II y menos del 10 % en Marsh I). Por tanto, un resultado negativo de la serología no permite excluir el diagnóstico de enfermedad celíaca.[1-5]

Anticuerpos antiendomisio (AAE). Son de clase IgA e IgG, brindan muy alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la enfermedad, su único inconveniente es la laboriosidad de su determinación y su objetiva interpretación, motivo por el cual está limitada su aplicación.

Anticuerpos antigliadina (AAG). No se recomiendan para el diagnóstico de enfermedad celíaca por sus bajos índices de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.[3-5]

Estudio genético. La ventaja de la genética en el diagnóstico de la enfermedad celíaca radica en que casi la totalidad de los pacientes son HLADQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201) o DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) positivos. Hay que destacar que del 20 al 30 % de la población no celíaca también presenta estos genes. Este estudio tiene un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la enfermedad celíaca con el 99 % de certeza.

Su determinación tiene utilidad clínica en alguna de las situaciones siguientes:

- Investigar la existencia de enfermedad celíaca en pacientes con sospecha clínica bien fundada y estudio serológico negativo. Si el estudio genético es negativo, el médico debería plantearse un diagnóstico alternativo (alto valor predictivo negativo). Sin embargo, un resultado positivo, en presencia de una serología negativa, obliga a realizar una biopsia duodenal.
- Seleccionar individuos de alto riesgo entre familiares y pacientes con enfermedades asociadas con anticuerpos positivos y biopsia normal. Si estos pacientes son DQ2 o DQ8 positivos, deben ser tributarios de un seguimiento clínico, dado que pueden desarrollar la enfermedad en una etapa ulterior.
- Investigar la susceptibilidad genética en familiares de un paciente celíaco.
- Pacientes con anticuerpos positivos que rechacen la biopsia.
- Pacientes que siguen una dieta sin gluten, sin haber sido correctamente diagnosticados de enfermedad celíaca, y en los que se plantea la reintroducción del gluten.

En la población cubana ha sido demostrada la frecuencia de estos alelos y su relación con la enfermedad celíaca; es por eso que en el Hospital Hermanos Ameijeiras se asume la determinación del sistema HLA DQ, por parte del Departamento de Genética Molecular con las indicaciones antes señaladas.[5, 6, 7]

Diagnóstico endoscópico. *Endoscopia del tracto digestivo superior***.** La endoscopia superior diagnóstica es un examen obligado en el estudio de la enfermedad celíaca. El patrón en mosaico de aspecto nodular de la superficie mucosa, el festoneado de los pliegues, la disminución en su altura o su ausencia, la visión de la vasculatura submucosa, las erosiones o úlceras duodenoyeyunales o ambas, son los hallazgos que se han relacionado con la atrofia vellositaria mediante la endoscopia convencional en pacientes celíacos. Cuando estos se presentan, la posibilidad de establecer el diagnóstico de enfermedad celíaca es bastante elevada. No obstante, debido a la baja sensibilidad para el hallazgo de la atrofia vellositaria, su ausencia no es suficiente para desechar el trastorno, pero sí comporta un alto valor predictivo negativo.

*Técnica de inmersión en agua (*TIA). Puede llevarse a cabo durante la exploración endoscópica del duodeno. Este procedimiento es simple, viable, seguro en su ejecución, y por él se detecta la arquitectura vellositaria, sobre todo los grados más avanzados. Además, es fácil de reproducir por personal sin experiencia cuando son entrenados previamente. Ofrece la ventaja de poder localizar parches de mucosa con atrofia y dirigir la biopsia hacia esos lugares, algo que no es posible con la técnica convencional, y en términos de sensibilidad y especificidad es comparable con técnicas más costosas, como la imagen de banda angosta y la magnificación, especialmente para detectar atrofia vellositaria total y subtotal.

Otras técnicas y equipos más novedosos se emplean para mejorar la exactitud diagnóstica de la endoscopia en la identificación de la atrofia de vellosidades. El uso de la cromoendoscopia con índigo carmín, azul de metileno, y la cromoendoscopia digital con imagen de banda estrecha (NBI) e imagen de banda óptima (OBI), ha reportado mejores índices de exactitud diagnóstica.

Otras tecnologías más costosas, como la magnificación, la endomicroscopia con focal y la tomografía de coherencia óptica llegan al 100 % de sensibilidad y especificidad. La combinación de algunos de estos métodos con la inmersión líquida debe ser explotada en el país y la institución.

Biopsia. Constituye la prueba básica para el diagnóstico de enfermedad celíaca. El acceso a ella es a través de la endoscopia, tomándose en el duodeno, dado que esta enteropatía es de afectación predominantemente proximal. Como es recomendado mundialmente, las biopsias deben ser múltiples y correctamente orientadas, porque la afectación de la mucosa puede ser parcheada, con 4 ponches como mínimo y una media entre 4 y,6 muestras.[1, 3-6]

Enteroscopia con doble balón. La enteroscopia con doble balón es una técnica que permite el estudio de porciones más distales del intestino delgado. Habitualmente no tiene mucha aplicación para el estudio de la enfermedad celíaca, dado que las biopsias para el

diagnóstico de esta afección deben ser tomadas en el duodeno; sin embargo, sí puede constituir una herramienta útil en las siguientes circunstancias:

- Paciente con síndrome de malabsorción, donde el diagnóstico de celiaquía no es concluyente y se necesita descartar otras causas de malabsorción, por lo que se hace imprescindible el estudio del yeyuno.
- Paciente con enfermedad celíaca refractaria a la dieta libre de gluten, y donde no se ha podido demostrar la causa y se sospechan complicaciones como el linfoma intestinal o la yeyunitis ulcerativa.

Videocápsula endoscópica. La cápsula endoscópica puede ser un medio diagnóstico útil en la enfermedad celíaca, especialmente en aquellos pacientes en los que no pueda realizarse la endoscopia o esta no haya podido confirmar la sospecha clínica. La pillcam SB ha mostrado utilidades en este sentido, por lo que puede ser un método alternativo en un grupo seleccionado de pacientes. Su mayor limitación de uso en la enfermedad celíaca es la imposibilidad para la toma de la biopsia que confirme el diagnóstico.[5, 6]

Histología. La biopsia sigue constituyendo la prueba de referencia para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Esta enfermedad afecta la mucosa del intestino delgado proximal, con daño gradualmente decreciente en severidad hacia el intestino delgado distal, aunque en casos graves las lesiones se pueden extender hasta el íleon. El grado de daño proximal varía dependiendo de la gravedad de la enfermedad; puede ser muy leve en casos silentes, con poca o ninguna anomalía detectable en el yeyuno medio. Ocasionalmente, la lesión del duodeno y del yeyuno superior puede ser en parches, lo que justificaría una segunda biopsia de inmediato en pacientes seleccionados con serología positiva. La biopsia siempre debe realizarse antes de retirar el gluten de la dieta, su resultado permite confirmar la existencia de lesiones compatibles y establecer el estadio de la lesión histológica de la enfermedad celíaca, según la clasificación de Marsh-Oberhuber.[4-6]

Diagnóstico radiológico. *Radiografía de tránsito intestinal*. No es una prueba con valor diagnóstico para la enfermedad celíaca, pero está dentro de los estudios indicados en el abordaje diagnóstico del síndrome de malabsorción intestinal y puede indicarse en la evaluación de complicaciones asociadas a la enfermedad celíaca como el linfoma intestinal.

Otras pruebas diagnósticas. En todos los pacientes que se incorporen al protocolo de enfermedad celíaca se indicarán los siguientes estudios:

- Hemoglobina y hematocrito.
- Conteo global de linfocitos.
- ASAT y ALAT.
- Fosfatasa alcalina.
- Glucemia.
- Albúmina.
- Creatinina.
- Colesterol.

- Triglicéridos.
- Inmunoglobulinas.
- Hierro sérico.
- Folatos y vitamina B_{12}.
- Calcio sérico.
- Serología para virus inmunodeficiencia humana.
- Heces fecales.
- Drenaje biliar.

Evaluación nutricional. Para la evaluación de la enfermedad celíaca se utilizan varios métodos:

- Métodos clínicos:
  - Historia de pérdida de peso.
  - Peso habitual.
- Métodos antropométricos:
  - Talla.
  - Peso actual.
  - Circunferencia del brazo.
  - Pliegue cutáneo.
  - Cálculo de metámetros: índice de masa corporal.
- Métodos bioquímicos:
  - Hemograma.
  - Leucograma con diferencial.
  - Albúmina sérica.
  - Colesterol sérico.
- Métodos dietéticos:
  - Recordatorio de 24 h.
  - Registro diario de alimentos.

Después de la aplicación de los diferentes métodos el paciente lleva un diagnóstico nutricional que será seguido evolutivamente en las consultas.

El paciente es considerado como desnutrido cuando cumple las condiciones siguientes:

- Índice de masa corporal (IMC) menor de 18,5 kg/m^2.
- Masa muscular esquelética (reconstruida del brazo) menor del 30 %.
- Tamaño de grasa corporal (reconstruida de la suma de pliegues cutáneos): menor del 25 % para los hombres y menor del 30 % para las mujeres.
- Pérdida de peso acompañada de repercusión funcional significativa, independientemente de la cuantía.

La figura 5.10 muestra el algoritmo de diagnóstico de la enfermedad celíaca.

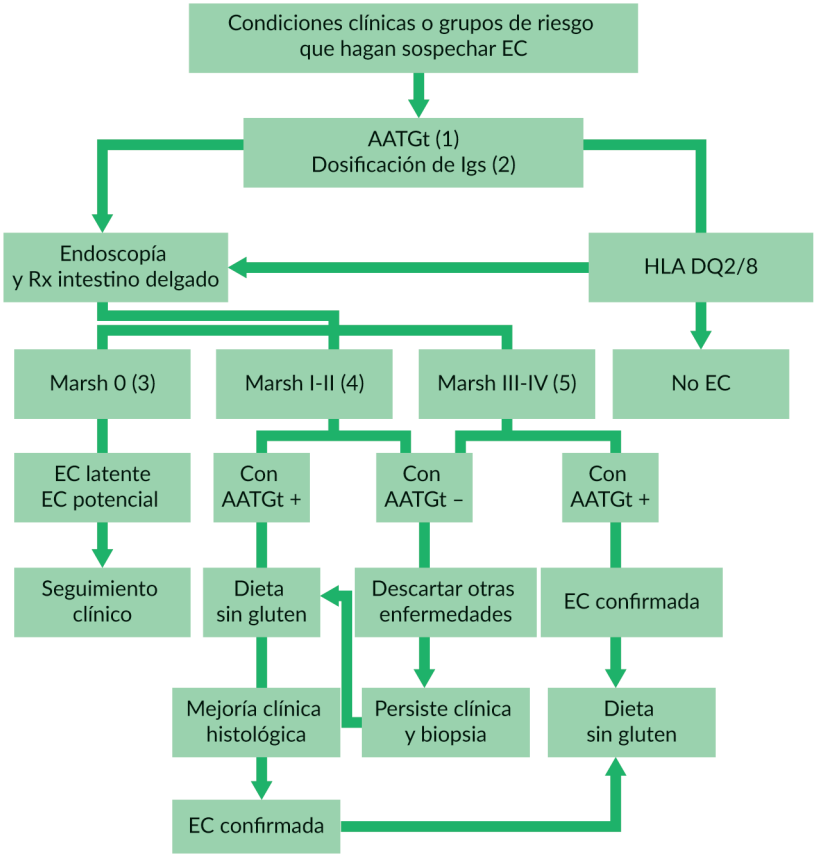


Fig. 5.10. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca. *Leyenda:* EC, enfermedad celiaca. AATGt, anticuerpo antitransgutaminasa.

Determinación del AATGt mediante el kit Heberfastline. Incluye anticuerpos IgA e IgG, por lo que en enfermos con déficit selectivo de IgA pueden mantener una positividad. En ausencia del kit Heberfastline, la determinación de inmunoglobulinas es imprescindible para descartar estados de inmunodeficiencia.

Mucosa preinfiltrativa. Hasta el 5 % de los pacientes con dermatitis herpetiforme muestran un aspecto macroscópico normal en la biopsia intestinal. Si AATGt es positivo y el enfermo es DQ2 o DQ8 se recomienda el seguimiento e indicar una nueva biopsia en 1 a 2 años, si los datos clínicos lo sugieren.

Marsh I. Los pacientes pueden presentar síntomas similares a otras formas histológicamente más avanzadas, como flatulencia, distensión abdominal, anemia ferropénica y osteopenia/osteoporosis. En los casos de enteritis linfocítica se recomienda:

– Si AATGt es positivo, retirar el gluten y valorar la respuesta clínica e histológica en los 18 a 24 meses. Una mejoría significativa o la desaparición de las lesiones confirma el diagnóstico de enfermedad celíaca.

- Si AATGt negativo, pero es DQ2 o DQ8, antes de retirar el gluten es preciso descartar otras causas de enteritis linfocítica, especialmente la infección por *Helicobacter pylori* o la toma de antinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Si *H. pylori* es positivo, indicar tratamiento erradicador y repetir histología a los 4 o 6 meses. Si persiste Marsh I, retirar el gluten y evaluar la respuesta clínica e histológica a los 18 o 24 meses. La desaparición o mejoría franca de las lesiones confirma el diagnóstico de enfermedad celíaca.

Marsh II. En un paciente con esta lesión, con AATGt positivo o DQ2 o DQ8 (+), debe retirarse el gluten y evaluar la respuesta clínica e histológica a los 12 o 18 meses. La desaparición o mejoría franca de las lesiones permite confirmar el diagnóstico de enfermedad celíaca.

Marsh III. Es una lesión característica pero no diagnóstica, por lo que hay que descartar otras entidades en pacientes seronegativos (incluso en DQ2-DQ8+) antes de retirar el gluten de la dieta.

Recomendaciones terapéuticas

El tratamiento básico de la enfermedad celíaca es el cumplimiento de una dieta libre de gluten (DLG).[7-10]

Eliminar totalmente: panes, galletas, dulces de harina de trigo, pastas alimenticias (espaguetis, macarrones, coditos, fideos), pizzas, lasañas, canelones, maripositas chinas, arepas y cualquier otro producto de la repostería italiana que contenga harina de trigo. Sopas de fideos. Croquetas elaboradas con harina de trigo o cualquier otra preparación empanizada con polvo de galleta o pan. Avena, pan de centeno, ya sean solos o combinados y que contengan harina de trigo, cebada o centeno.

No consumir: leches malteadas o cualquier producto malteado, salsas de elaboración desconocida, incluidas las de tomate y catsup, las cuales pueden estar espesadas con harina de trigo; perros calientes, mortadellas, jamonadas, spam, carnes prensadas, salchichas, medallones de pescado y cualquier tipo de embutido o preparación rebozada o empanizada; turrones de maní, ajonjolí, coco, entre otros, de manufactura desconocida; chocolate en polvo de cualquier tipo, sin especificidad de sus ingredientes. Sucedáneos del café de origen desconocido; cervezas y maltas.

Alimentos que pueden ser consumidos libremente:

- Cereales: maíz, arroz, sorgo.
- Viandas: papa, malanga, boniato, ñame, yuca, chopo, plátano.
- Leguminosas: frijoles de todo tipo, incluidos soya, chícharos, lentejas y garbanzos, maní, ajonjolí coco, almendras, nueces, avellanas.
- Frutas y vegetales: se permiten todos en forma natural o elaborada como dulces.
- Huevos en cualquier forma.

- Carnes y vísceras. De las carnes conservadas no enlatadas se permite el consumo de jamón de pierna, lacón y lomo ahumado.
- Productos lácteos: se permiten todos los tipos de leche, yogur y quesos.
- Infusiones: café tostado sin mezclar.
- Bebidas: refrescos, gaseados o no, jugos, néctares, bebidas fermentadas tipo chicha, helados hechos en casa y chocolate a partir de cocoa pura.
- Dulces: azúcar sola o en cualquier preparación, dulces caseros como mermeladas, frutas en almíbar, flan de leche, de huevos.
- Grasas: todas.
- Espesantes: maicena, fécula de boniato, harina de yuca y harina de maíz.
- Productos industriales que en su etiqueta se certifique que está libre de gluten.

Complicaciones:

*Ausencia de respuesta a la dieta sin gluten***.** Después de realizado el diagnóstico de enfermedad celíaca, durante su posterior evolución se pueden presentar una serie de situaciones que empeoran la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes en comparación con el resto de la población. La primera complicación es la ausencia de respuesta a la dieta libre de gluten, que puede desarrollar el enfermo en cualquier momento después de iniciadas las medidas dietéticas. La causa más frecuente es el consumo de fuentes ocultas de gluten voluntaria o involuntariamente, pero, además, se reconocen otro grupo de condiciones.[4-8]

Causas de poca respuesta al tratamiento en la enfermedad celíaca:

- Diagnóstico incorrecto.
- Colitis microscópica.
- Intolerancia a la lactosa.
- Insuficiencia pancreática.
- Sobre crecimiento bacteriano.
- Intolerancia a otros alimentos (fructosa, leche, soja).
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Incontinencia anal.
- Esprúe colágeno.
- Enteropatía autoinmune.

Existe un grupo de condiciones que suelen asociarse a la enfermedad celíaca o son secundarias al proceso inflamatorio, y sus síntomas y signos se superponen a la enteropatía

sensible al gluten, las que deben ser debidamente descartadas por sus respectivos estudios diagnósticos:

- Intolerancia a la lactosa.
- Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.
- Insuficiencia pancreática exocrina.
- Colitis microscópica.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.

Enfermedad celíaca refractaria (ECR). Aproximadamente el 5 % de los pacientes puede tener una enfermedad celíaca refractaria, la cual hace referencia a aquellos pacientes con lesión histológica bien documentada (generalmente con atrofia vellositaria) cuyos síntomas no desaparecen después de haber excluido el gluten de la dieta, al menos durante un periodo de 6 meses. Debe ser subclasificada en dos subtipos:

- ECR tipo I. Existe una población de linfocitos T en la que menos del 20 % son linfocitos aberrantes. Se expresa por mantenimiento de la atrofia de vellosidades, compromiso nutricional grave y sepsis sobre añadida.
- ECR tipo II. Existe una subpoblación de linfocitos T aberrantes en más del 20 %, donde pierden algunas características fenotípicas. Se asocia a yeyunitis ulcerativa y manifiesta una clara tendencia a la producción monoclonal y linfocitos T asociados a enteropatía.

La ECR tipo I puede requerir tratamiento con esteroides:

- Prednisona: (tableta de 20 y 5 mg) 1 mg/kg/día. Si no hay respuesta, se puede utilizar azatioprina.
- Azatioprina: (tableta de 50 mg) 2 mg/kg/día.
- Infliximab: (anticuerpo monoclonal antiTNF-alfa). Es otro medicamento que ha mostrado resultados positivos (bulbo 100 mg) 5 mg/kg en dosis única, vía intravenosa, que se repite a las dos semanas y a las 6 semanas, en dependencia de la respuesta; se puede prolongar con una dosis cada 8 semanas hasta finalizar un año de tratamiento.

Nota: Todos los medicamentos inmunosupresores deben ser utilizados con cautela porque pueden facilitar el desarrollo de linfomas.

La ECR tipo II no debe ser tratada con inmunosupresores, ya que es considerada como un linfoma críptico. En este caso, debe seguirse el protocolo de tratamiento para linfomas de células T que cumplimenta el servicio de hematología.

Malignidad. Los pacientes celíacos sufren con mayor frecuencia de enfermedades malignas, especialmente el linfoma de células T y el adenocarcinoma de intestino. Se ha descrito igualmente una mayor prevalencia de otros tumores, incluyendo cáncer de faringe, esófago, estómago y recto; por tal razón, en la enfermedad celíaca debe mantenerse un seguimiento clínico y una vigilancia endoscópica de por vida.[4, 5, 8]

Las otras complicaciones están fundamentalmente asociadas al tubo digestivo, y entre ellas destacan:

- Esprúe colágeno.
- Yeyunitis ulcerativa.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Colitis microscópicas.
- Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.
- Alergias alimentarias.
- Enteropatía perdedora de proteínas.
- Intolerancia a la lactosa.
- Insuficiencia pancreática exocrina y desnutrición.
- Hipoesplenismo.
- Osteoporosis.
- Linfomas no Hodking extradigestivos.

Seguimiento endoscópico. El paciente llevará un control endoscópico con tomas de biopsia entre los 12 y 18 meses y a los 24 meses después del diagnóstico. El objetivo fundamental es evaluar la respuesta histológica a la dieta exenta de gluten.

Seguimiento clínico. La primera consulta será a los tres meses, la segunda al sexto mes y la tercera al año. A partir de ese momento, si el seguimiento es favorable, continuará con una consulta anual.

Criterios de hospitalización:

- Comienzo de la enfermedad para el diagnóstico y la evaluación de las complicaciones.
- Presencia de crisis celíaca.
- Sospecha de enfermedad celíaca refractaria, linfoma intestinal u otra complicación asociada.
- Deterioro nutricional y falta de respuesta a la dieta sin gluten.

La figura 5.11 muestra el algoritmo terapéutico de la enfermedad celíaca.

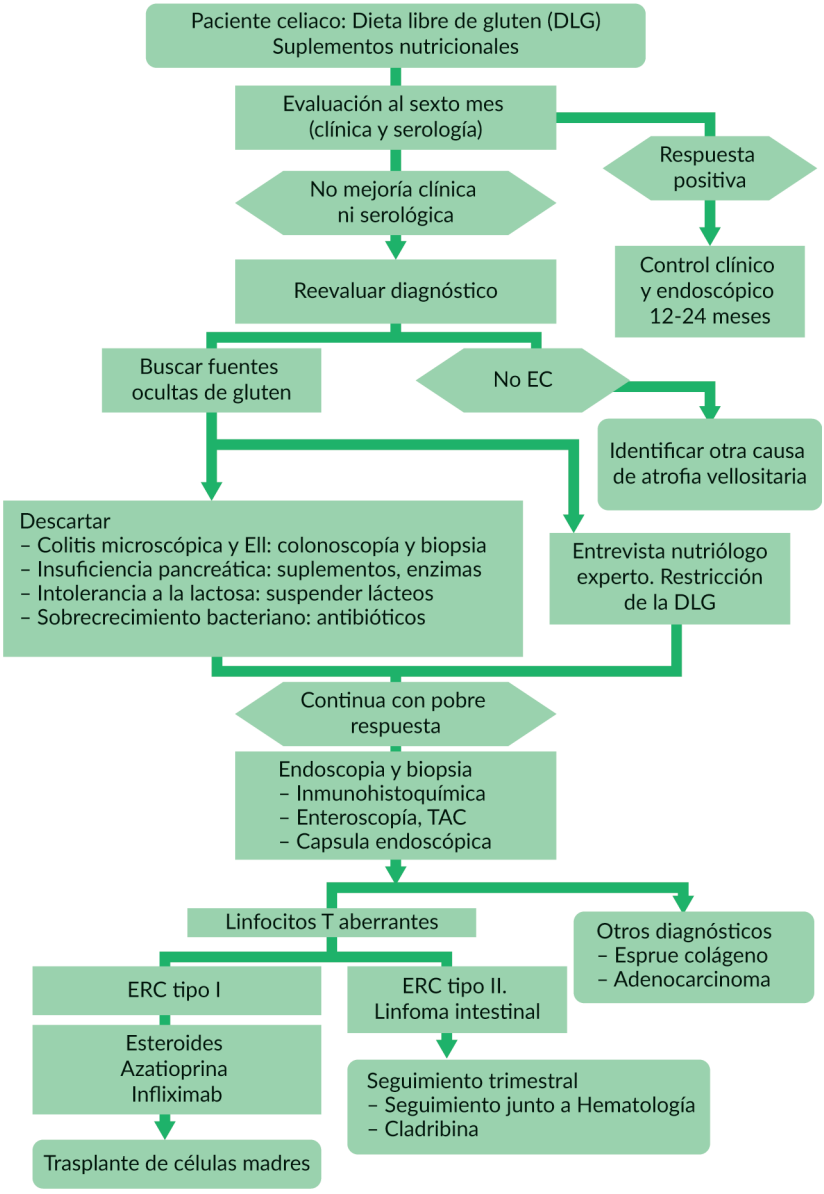


Fig. 5.11. Algoritmo terapéutico de la enfermedad celíaca. *Leyenda:* EC, enfermedad celiaca. ECR, enfermedad celiaca refractaria. DLG, dieta libre de gluten. TAC, tomografía axial computarizada.

Referencias bibliográficas

1. Gomollón F. Enfermedad celiaca. En: Montoro MA, García-Pagán JC, editores. Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2a ed. Madrid: Jarpyo Editores; 2012. p.331-48.
2. Marinè M, Esteve M. Enfermedad celiaca. En: Montoro May García JC, editores. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: CTO Editorial; 2016. p. 363- 84.
3. Kelly C. Celiac disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and fordtrans. gastrointestinal and liver diseases. Pathophysiology, diagnostics and treatment. 10th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2020. p. 1849-72.
4. Rivas Alegre S, Santolaria Piedrafita S. Enfermedad celíaca. En: Ponce García J, editor. Manual de tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3 ed. Barcelona: España; 2011. p. 265-78.
5. Centre for Clinical Practice at NICE. Coeliac disease: Recognition, assessment and management. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2015. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26468560/
6. Lecleire S, Di Fiore F, Antonietti M, Savoye G, Lemoine F, Le Pessot F, et al. Endoscopic markers of villous atrophy are not useful for the detection of celiac disease in patients with dyspeptic symptoms. Endoscopy. 2006;38(7):696-701. DOI: https://doi.org/10.1055/s-2006-925373
7. Rubio Tapia A, Barton SH, Murray JA. Celiac disease and persistent symptoms. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(1):13-7; quiz e8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.07.014
8. Baroja A, Gomollón F. Enfermedad celiaca. En: Gomollón F, editor. Manual de tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 4a ed. Madrid: Springer Healthcare Ibérica S.L; 2020. p. 319-30.
9. Torres Odio S, Martínez Córdova Z, Calzadilla Lugo F, García González I, Santana Porbén S, Noa Pedroso G, et al. Comportamiento de los alelos HLA-DQB1*02 y HLA-DQB1*03 en pacientes con diagnóstico presuntivo de enfermedad celíaca. Rev Cubana Med. 2011;50(3):279-88. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/med/v50n3/med06311.pdf
10. Dickey W. Endoscopic markers for celiac disease. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3(10):546–51. DOI: https://doi.org/10.1038/ncpgasthep0601



Colitis ulcerosa

Juan Antonio Más Páez, Jordi Alonso Soto, Mayra Zoa Más Martínez, Carlos Domínguez Álvarez

La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria crónica de patogenia todavía poco conocida, que afecta a la mucosa del colon. La lesión se inicia en el recto, pudiendo alcanzar una extensión variable de forma continua hasta el ciego. Es de curso crónico recidivante, con brotes de actividad. El número, periodicidad y gravedad son imprevisibles, alternan con periodos de remisión espontáneos o inducidos por el tratamiento. La prevalencia se estima en aproximadamente de 10 a 14 veces la incidencia. Puede iniciarse a cualquier edad sin un predominio claro de sexo y con preferencia en la raza blanca, tendiendo a agruparse en la segunda o tercera década de la vida y con un segundo pico de incidencia, aunque menor, en las últimas décadas. Presenta manifestaciones extraintestinales y requiere de una evaluación y seguimiento multidisciplinario.[1, 2]

Este protocolo asistencial del Hospital Hermanos Ameijeiras tiene entre sus objetivos diagnosticar y clasificar a los pacientes con sospecha de colitis ulcerosa, brindar un seguimiento a los ya enfermos, identificar las complicaciones propias de la enfermedad, así como ofrecer su tratamiento oportuno.

Criterios diagnósticos

La colitis ulcerosa se diagnostica por la combinación de elementos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos, y descartando otras colitis que pueden confundirse con ella. No cuenta con ningún elemento o hallazgo que sea patognomónico para establecer el diagnóstico, por lo que la suma de determinadas características es lo que lleva a definir este planteamiento. Los criterios más aceptados para la colitis ulcerosa son los propuestos por Lenard-Jonesen en 1989 y que aún permanecen vigentes.[1, 3, 4, 5]

Manifestaciones clínicas. La colitis ulcerosa se caracteriza por diarreas crónicas o deposiciones seudodiarreicas con abundante flema y sangre, con aumento en el número de dichas deposiciones acompañado de dolor abdominal tipo cólico, generalmente tolerable, pujos y tenesmo, también puede registrarse fiebre y toma del estado general. Los pacientes pueden tener manifestaciones extraintestinales diversas que afectan diferentes órganos, como piel, ojos, hígado, riñones, sangre y sistema osteomioarticular.[3, 6]

Diagnóstico diferencial. La colitis ulcerosa debe ser diferenciada, en primer lugar, de la enfermedad de Crohn. Hay casos de pacientes en los que, luego de la aplicación de criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos, no se logra definir en cuál de estas dos entidades clasificarlo y se hace como una colitis indeterminada (CI).

Es importante también establecer diferencia con otros tipos de colitis, como las formas clínicas que se mencionan a continuación:[3, 4, 6]

- Infecciosas: colitis amebiana, por *Clostridium difficile*, por citomegalovirus y colitis tuberculosa.
- Por hipoperfusión: colitis isquémicas, vasculitis por poliarteritis nodosa, lupus.
- Iatrogénica: colitis actínica, colitis por antiinflamatorios no esteroideos, colitis por derivación, enfermedad del injerto contra el huésped.
- Colitis microscópica: colitis linfocítica y colitis colágena.
- Otras colitis: colitis eosinofílica, colitis asociada a diverticulitis, úlcera solitaria del recto, enfermedad de Bechet.

Clasificación. En la colitis ulcerosa el pronóstico, esquema de tratamiento y el seguimiento se establecen según las distintas clasificaciones. La utilizada, por su mayor aceptación mundial, es la propuesta de Montreal.[5]

Clasificación de Montreal para la colitis ulcerosa:

- S0 Remisión clínica: asintomático.
- S1 leve: hasta 4 deposiciones por día con o sin sangre, sin compromiso sistémico, marcadores de inflamación normales, velocidad de sedimentación globular (VSG) menor que 30 mm/h.
- S2 moderada: más de 4 deposiciones por día con mínimo compromiso sistémico.
- S3 severa: 6 o más deposiciones sanguinolentas por día, pulso superior a 90 latidos por minuto, hemoglobina menor que 10,5 g/dL, VSG mayor de 30 mm/h.

Estos grados de severidad pueden también determinarse de manera semicuantitativa, a través del índice de Truelove-Witts modificado, que tiene una excelente correlación con lo antes expuesto.[5] Después de clasificado cada parámetro, según las variables, se suman y se subdividen en las siguientes categorías:

- Inactivo: de 9 a 11 puntos.
- Brote leve: de 12 a 16 puntos.
- Brote moderado: de 17 a 21 puntos.
- Brote grave: de 22 a 27 puntos.

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas.

Pruebas de laboratorio. A todo paciente en atención ambulatoria y que ingrese en el hospital con el diagnóstico o sospecha de colitis ulcerosa deben indicársele los exámenes de laboratorio de perfil hematológico, química sanguínea del perfil hepático completo, proteínas totales y albumina, así como reactante de fase aguda (proteína C reactiva y eritrosedimentaciòn).

Diagnóstico endoscópico.

*Colonoscopia***.** Es el estudio endoscópico más frecuente indicado en la enfermedad inflamatoria intestinal; es el método ideal para el diagnóstico de la colitis ulcerosa. Dada su importancia se ofrecen los signos endoscópicos de actividad que pueden obtenerse mediante este examen.[3-6]

Grado de actividad endoscópica:

- Grado leve
  - Eritema generalmente difuso.
  - Pérdida del patrón vascular mucoso.
- Grado moderado
  - Eritema generalmente difuso.
  - Pérdida del patrón vascular mucoso.
  - Erosiones, micro úlceras.
  - Exudado mucopurulento.
  - Úlceras superficiales.
- Grado severo
  - Úlcera profunda, generalmente múltiples.
  - Hemorragia espontánea. Friabilidad.
  - Exudado mucopurulento.
  - Seudopólipos, puentes mucosos.
  - Estrechamiento de la luz y acortamiento del colon.
  - Además de los signos encontrados en el grado moderado.

Biopsia de la mucosa del tracto digestivo. La confirmación histológica es uno de los elementos más importantes para el diagnóstico de colitis ulcerosa. Sus hallazgos histológicos son: lesión inflamatoria de la mucosa y la submucosa de variable intensidad con infiltrado inflamatorio linfocitario denso y presencia de neutrófilos que expresan actividad. Este infiltrado puede invadir las criptas de las glándulas; constituye la criptitis, lesión característica de la colitis ulcerosa; en ocasiones puede llegar a la formación de abscesos crípticos.[3-6]

Diagnóstico radiológico. *Radiología de colon por enema*. A través de este estudio se pueden determinar signos de colitis ulcerosa, aunque hoy en día no constituye una indicación habitual para el estudio de esta afección por tener menor sensibilidad y especificidad que la endoscopia para la evaluación del estado de la mucosa del órgano. Los hallazgos que

definen la presencia de colitis ulcerosa son la pérdida de las haustraciones con acortamiento y tubulización del colon, más notable hacia el colon izquierdo y que afectan el órgano, de manera continua y uniforme, y las imágenes de úlceras y seudopólipos.

Otras pruebas confirmatorias. Otras pruebas complementarias, como la ultrasonografía, la tomografía axial computarizada, la gammagrafía y la resonancia magnética nuclear no tienen una indicación habitual en el diagnóstico de la colitis ulcerosa y han quedado relegadas solo para definir el diagnóstico con respecto a otras colitis, como ocurre con la enfermedad de Crohn.

Recomendaciones terapéuticas

Las recomendaciones terapéuticas en la colitis ulcerosa son muy variables, al depender de la localización, extensión y severidad de la enfermedad. Es en función de dichos parámetros que se orientan las medidas terapéuticas.[7, 8]

Colitis ulcerosa en brote agudo grave

Deberán seguirse las siguientes indicaciones:

- Hospitalización en el servicio de gastroenterología.
- Si el paciente no tolera la vía oral o presenta distensión abdominal, suspender la nutrición enteral y valorar la nutrición parenteral, si tiene condiciones.
- Corrección del trastorno hidroelectrolítico, después líquidos y electrolitos intravenosos, según necesidades diarias.
- Indicar estudios de urgencia: hemograma completo, ionograma y gasometría, y rayos X de abdomen simple para descartar signos de megacolon tóxico.
- Indicar hemocultivos y coprocultivos, así como serología para citomegalovirus.
- Indicar proteína C reactiva y calcular el índice de actividad de la enfermedad mediante el índice de Troulove-Witts.
- Transfusión sanguínea si la hemoglobina es inferior a 10 g/L.
- Administración de esteroides por vía parenteral:
  - Prednisolona: (bulbo 60 mg) 1 mg/kg/día en bolos con un máximo de 60 mg/día.
  - Hidrocortisona: (bulbo 100 mg) 400 mg/día diluidos en una infusión de 100 mL de solución salina fisiológica al 0,9 % a durar 1 h.
- Administrar heparina de bajo peso molecular: Fraxiparina 0,3 mL subcutáneos.
- Comenzar con tratamiento tópico por vía rectal. Hidrocortisona (bulbo de 100 mg): disolver en 100 mL de solución salina y administrar en enema diario por 10 días.
- Antibióticos. Se aplican fundamentalmente si hay signos de toxicidad sistémica (fiebre, taquicardia, hipotensión): La forma severa con sepsis es, generalmente, por Gramnegativos y anaerobios. Los antibióticos deben administrarse por vía intravenosa por 7 a 14 días; los más usados son:
  - Aminoglucósidos.
  - Cefalosporinas.

  - Metronidazol.
- Están contraindicadas la colonoscopia y la radiografía de colon por enema en estas condiciones.
- La no remisión del cuadro en los primeros 7 a 10 días obligan a utilizar otro medicamento para inducir la remisión del brote:
  - Infliximab: (bulbo 100 mg) 5 mg/kg diluido en una solución de solución salina fisiológica al 0,9 %, a razón de 100 mL por cada 100 mg del fármaco. Dosis: la semana 0, semana 2, semana 6, y luego se mantiene una dosis cada 8 semanas hasta cumplir un año de tratamiento. Previo a la administración del medicamento, administrar hidrocortisona, bulbo de 100 mg más difenhidramina, ámpula de 20 mg. Administrar ambos por vía intravenosa para contrarrestar la reacción de hipersensibilidad al infliximab.
  - Ciclosporina: (Sandimun, ámpula 1 mL/50 mg) 2 mg/kg/peso por vía intravenosa, con un protocolo estricto de cuidados para evitar sepsis por inmunosupresión.

La decisión de uno u otro medicamento es individualizada, pero se recomienda usar el infliximab como primera variante. Si con estos medicamentos no se logra una remisión debe discutiise la cirugía.[7-9]

Megacolon tóxico

El megacolon tóxico y la perforación colónica son las complicaciones más temidas en la colitis ulcerosa, no es exclusivo de esta enfermedad, pues puede verse en la enfermedad de Crohn, pero con menor frecuencia. El primer paso es definir este diagnóstico, que se establece a través de los criterios de Jalan, que se mantienen vigentes y que plantean la combinación de tres.[8-10]

Medidas específicas:

- Ingreso o traslado a la unidad de cuidados intensivos.
- Aspiración gástrica continua con sonda nasogástrica.
- Tratamiento del brote agudo grave (véase el acápite correspondiente).
- Radiografía abdominal simple diaria.
- Investigar la presencia de infección por citomegalovirus, *Clostridium difficile* y *Entoamoeba hystolitica*, y tratamiento enérgico si se identifica alguno de estos microorganismos.
- Evaluación en las primeras 48 a 72 h; si no hay mejoría en este tiempo debe indicarse la cirugía.
- Consultar con el cirujano desde el primer día y llevar una evaluación conjunta.

Colitis ulcerosa con brote moderado

En esta condición el tratamiento puede llevarse a cabo de manera ambulatoria y seguir las siguientes indicaciones:

- Con independencia de la extensión de la enfermedad el paciente debe tratarse con prednisona (tableta 5 y 20 mg) 1 mg/kg/día, vía oral.

- Se evalúa la remisión a brote leve de una a tres semanas. Si respondió adecuadamente, se desciende la dosis a razón de 10 mg por semana. Si la respuesta no es favorable, debe tratarse como un brote agudo grave.
- En los pacientes con este tipo de brotes deben añadirse medidas tópicas que actúen sobre el lado izquierdo del colon; es recomendable, dado que es el segmento más afectado en la colitis ulcerosa y contribuye a mejorar la actividad de la enfermedad.[7-10]

Brote leve de la colitis ulcerosa

- Si la colitis es del lado izquierdo:
  - El tratamiento inicial de la colitis ulcerosa izquierda leve o moderadamente activa ha de incluir el uso combinado de aminosalicilatos tópicos y mesalazina oral, en dosis superiores a 2 g/día.
  - El uso de esteroides o mesalazina vía tópica de forma aislada también es efectivo, pero menos que el tratamiento combinado.
  - La mesalazina tópica es más eficaz que los esteroides tópicos.
- Si proctitis:
  - El tratamiento de elección inicial para la proctitis leve o moderadamente activa es el uso de supositorios de mesalazina: 1 g diario.
  - La mesalazina en enemas es una alternativa eficaz, pero el uso de supositorios es más efectivo a nivel rectal y son mejor tolerados que los enemas.
  - El uso combinado de mesalazina vía tópica con mesalazina o esteroides, o ambos, puede ser más efectivo que el uso aislado de estos tratamientos y debe considerarse como tratamiento escalonado.[7-10]

Tratamiento de la remisión

Su objetivo es mantener la remisión clínica y endoscópica y prevenir la aparición de nuevos brotes y complicaciones. Los esteroides no han demostrado ser eficaces en esta indicación, por lo que únicamente se pueden administrar salicilatos (mesalazina o sulfasalazina), tiopurinasazatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (MP) o infliximab, en los casos que han requerido su administración para inducir la remisión.

El uso de terapia de mantenimiento se recomienda para todos los pacientes, mientras que en aquellos con brotes leves y de extensión limitada puede usarse un esquema intermitente. Para la elección del tratamiento de mantenimiento se ha de considerar la extensión y el curso de la enfermedad, la respuesta a tratamientos previos, la severidad del brote más reciente, la seguridad de la terapia de mantenimiento y la necesidad de prevención de un cáncer colorrectal.

Los aminosalicilatos orales son la primera línea de tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes respondedores a 5-ASA o esteroides. El mantenimiento con 5-ASA tópicos es una alternativa válida en proctitis o colitis izquierda. El uso combinado de 5-ASA

oral y tópico puede indicarse. La duración del tratamiento de mantenimiento con respecto al uso de 5-ASA es a largo plazo, además, puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal.

Con respecto a la duración del tratamiento con infliximab o azatioprina, su uso prolongado puede considerarse, si es necesario.

Aminosalicilatos. La mínima dosis eficaz de 5-ASA oral es de 1g/día. Para tratamiento rectal la dosis de 3 g a la semana, dividida en varias dosis es suficiente para mantener la remisión La dosis puede ser modificada individualmente de acuerdo con la respuesta del paciente.

Aunque la sulfasalazina (azulfidina) es igualmente eficaz, otras preparaciones de 5-ASA orales son usadas con preferencia por razones de toxicidad, sin embargo, en nuestro medio se indica con frecuencia debido a que son parte del cuadro básico de medicamentos.

Derivados tiopurínicos. El uso de azatioprina/mercaptopurina está recomendado en los pacientes que han presentado recidivas, precoces o frecuentes, durante el tratamiento con dosis adecuadas de 5-ASA o son intolerantes, en pacientes esteroide dependientes, y en pacientes respondedores al uso de ciclosporina para inducir la remisión.[7]

Infliximab. En un paciente respondedor al infliximab, se recomienda su uso como terapia de mantenimiento.

En pacientes vírgenes para azatioprina y respondedores al uso de infliximab, la azatioprina es una opción alternativa como terapia de mantenimiento. La combinación de infliximab con un inmunosupresor durante al menos 6 meses, o el uso de premedicación con esteroides, son generalmente recomendados, con el objetivo de disminuir la posible inmunogenicidad.[7-10]

Tratamiento higiénico-dietético. Las recomendaciones dietéticas en los pacientes con colitis ulcerosa no están bien establecidas. No está demostrado que la restricción de algún elemento de la dieta modifique la actividad de los brotes. No está justificada la suspensión de la leche y sus derivados, a menos que se demuestre que el paciente presente una intolerancia a la lactosa. Se pueden utilizar aceites de pescado omega-3, aunque esto tampoco se ha mostrado eficaz.

Como los pacientes con colitis ulcerosa pueden presentar desnutrición, es recomendable el uso de suplementos nutricionales o vitamínicos, o ambos, según las indicaciones del servicio de nutrición clínica del hospital. En los casos de brote grave puede indicarse la nutrición parenteral total.

En brotes leves y moderados de actividad se indica una dieta BRATT (por sus siglas en inglés), compuesta a base de plátano, arroz, manzana o guayaba, té verde y pan tostado. Esta dieta es recomendada en nuestra institución por el servicio de nutrición clínica y se basa en las propiedades terapéuticas de estos alimentos, sus aportes en pectina, ácidos grasos de cadena corta y polifenoles.[6-10]

Tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerosa comprende la realización de una colectomía total con posibilidades de curación, pero con elevada morbilidad.

Indicaciones de cirugía:
- Brote agudo grave sin respuesta al tratamiento médico.
- Megacolon tóxico refractario al tratamiento médico.
- Brote de actividad persistente o corticodependiente sin respuesta a tratamiento inmunosupresor.
- Hemorragia masiva.
- Perforación cólica.
- Estenosis cólica oclusiva.
- Aparición de neoplasia de colon, displasia de alto grado o de lesión-masa macroscópica asociada a displasia (DALM).
- Retraso del crecimiento en niños.

Técnicas. La técnica quirúrgica a utilizar es la proctocolectomía total, independientemente de la extensión de la colitis ulcerosa. Esta puede realizarse en uno o más tiempos, en función de la indicación y el estado del paciente, y complementarse con una reconstrucción mediante reservorio ileoanaloileostomía terminal.[6-10]

Seguimiento endoscópico. El seguimiento endoscópico de pacientes con colitis ulcerosa tiene dentro de sus objetivos evitar la aparición del cáncer. Las estrategias de prevención de la neoplasia de colon mediante colonoscopia no demuestran que el seguimiento endoscópico aumente la supervivencia, pero sí, que la detección es más precoz y en estadios menos avanzados, lo que sugiere que esta práctica puede ser aceptable costo-efectiva.

Por otra parte, el método de cribado de displasia en la colitis ulcerosa tampoco queda bien establecido, puesto que los resultados más recientes, utilizando biopsias dirigidas mediante cromoendoscopia, parecen ser mejores que los obtenidos con colonoscopia y biopsias seriadas convencionales.

Por todo ello, se recomienda:
- En pacientes con colitis extensa: colonoscopia cada 2 años a partir de los 8 a 10 años del diagnóstico, y cada año a partir de los 20 años del diagnóstico.
- En pacientes con colitis izquierda: el mismo programa, pero iniciándolo a partir de los 15 años del diagnóstico.
- No realizar los controles endoscópicos durante brotes de actividad (bajo valor para diagnóstico de displasia).
- En pacientes con colangitis esclerosante: independientemente de la extensión de la colitis, deberá realizarse colonoscopia anual, incluso después de practicar trasplante hepático.[6-10]

*Seguimiento cl*ínico:
- Brote grave: posterior al alta hospitalaria, consulta quincenal el primer mes, si evoluciona favorablemente, se incorpora al programa de consulta del brote leve y moderado.

- Brote leve y moderado: la primera consulta será a los tres meses, la segunda al sexto mes y la tercera al año. A partir de ese momento, si el seguimiento es favorable, se continua con una consulta anual.[3, 4, 6-10]

Criterios de hospitalización:

- Brote agudo grave, que incluye las complicaciones como megacolon y perforación.
- Brote moderado persistente que no responde al tratamiento habitual.
- En el marco de protocolos de investigación.
- Alta sospecha de desarrollo de malignidad en el colon.

La figura 5.12 muestra el algoritmo terapéutico de la colitis ulcerosa.

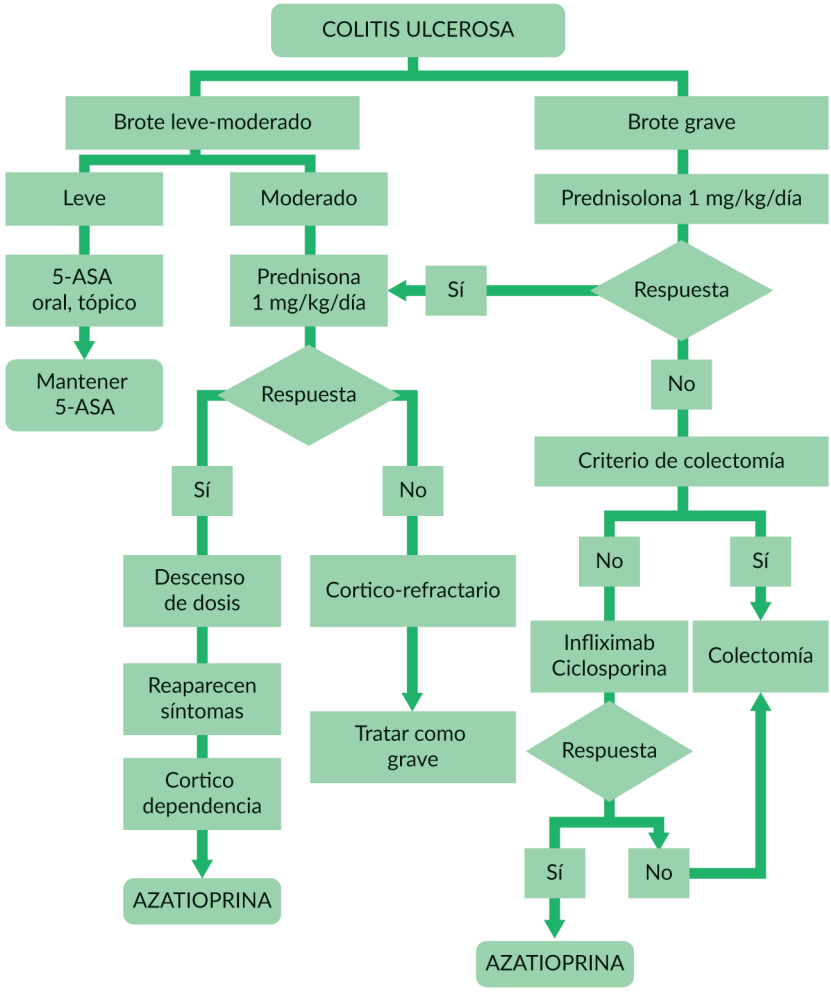


Fig. 5.12. Algoritmo terapéutico para la colitis ulcerosa.

Referencias bibliográficas

1. Hinojosa J. Definiciones y clasificación. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4a ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 3-10.
2. Sicilia B. Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4a ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 11-22.
3. García S, Vicente R, Sicilia B, Gomollón F. Colitis ulcerosa. En: Montoro May García JC, editores. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: CTO Editorial; 2016. p. 431- 46.
4. Osterman M, Lictenstein M. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtrans, gastrointestinal and liver diseases. Pathophysiology, diagnostics and treatment. 10th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2020. p. 2023-61.
5. Robles V, Herrera C, Casellas F. Índices de actividad y PROs. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4a ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 165-78.
6. Rodríguez I, Barreiro M. Colitis ulcerosa. En: Gomollón F, editor. Manual de tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 4a ed. Madrid: Springer, Healthcare Ibérica S.L; 2020. p. 349-60.
7. Barreiro M, Ginard D. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad infamatoria intestinal. En: Montoro May García JC, editores. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: CTO Editorial; 2016. p. 459-68.
8. Muñoz F. Riesgos de las terapias avanzadas en la EII. Monitorización a largo plazo. En: Montoro May García JC, editores. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: CTO Editorial; 2016. p. 469- 86.
9. García S, Vicente R, Boudet M. Colitis ulcerosa: estrategia de tratamiento. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4 ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 325-42.
10. Belvis M, Sánches T, Argûelles F. Tratamientos complementarios de la enfermedad inflmatoria intestinal. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4a ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 311-24..



Enfermedad de Crohn

Jordi Alonso Soto, Juan Antonio Más Páez, Mayra Zoa Más Martínez, Carlos Domínguez Álvarez

La enfermedad de Crohn es una inflamación crónica transmural de etiología desconocida que puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Suele tener una distribución segmentaria, no uniforme, con tendencia a la fibrosis y reacción granulomatosa, que lleva a complicaciones como estenosis, oclusión, abscedación y fístulas, que le ofrecen una expresión clínica muy variable. Se caracteriza por evolucionar en forma de brotes de actividad con diferente intensidad y duración, que alternan con periodos de remisión.

A pesar de los indudables avances en el conocimiento, el diagnóstico y el tratamiento, solo se ha conseguido modificar parcialmente la historia natural de la enfermedad y más de la mitad de los pacientes siguen requiriendo tratamiento quirúrgico en algún momento de su evolución.[1, 2]

Se asocia a manifestaciones extraintestinales, por lo que requiere de una evaluación multidisciplinaria. Este protocolo de actuación tiene entre sus objetivos diagnosticar y clasificar a los pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn, brindar un seguimiento a los enfermos incluidos en el protocolo, identificar las complicaciones propias de la enfermedad, así como su tratamiento oportuno.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la enfermedad de Crohn no es sencillo, puesto que no existe una prueba o determinación que suponga un patrón de oro. En el último consenso de la Organización Europea De Enfermedad De Crohn y Colitis (*European Crohn'sand Colitis Organization*, ECCO) se destaca que el diagnóstico de la enfermedad se establece con una combinación no estrictamente definida de datos clínicos, endoscópicos, radiológicos, histológicos y de hallazgos en pieza quirúrgica.[1-3]

Manifestaciones clínicas. La enfermedad de Crohn ofrece un cuadro clínico muy variable, dependiendo del área del tubo digestivo que comprometa y su patrón de comportamiento, ya sea inflamatorio, estenosante, con cuadros de intenso dolor, o el patrón penetrante con formación de fístulas.

La diarrea es el síntoma más frecuente, sus características variarán en dependencia del área afectada, ya sea intestino delgado o colon, su extensión y otros efectos, como el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. El dolor es otro elemento muy importante en esta afección, que lo distingue de la colitis ulcerosa, donde no es predominante; es ocasionado, fundamentalmente, por la estenosis o por abscesos o colecciones intraabdominales. La pérdida de peso es frecuente y más notable. A esto se pueden añadir: la enfermedad perianal, las fístulas, el síndrome febril, la anemia, anorexia y las manifestaciones extraintestinales que afectan, fundamentalmente, piel, sistema osteomioarticular, ojos, riñones, además de trastornos hematológicos y hepatobiliares.[1-4, 5]

Diagnóstico diferencial. Es preciso diferenciar la enfermedad de Crohn de la colitis ulcerosa. Se da el caso de pacientes en los que, luego de la aplicación de criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos, no se logra definir cuál es de estas dos entidades; se clasifica como una colitis indeterminada.

Las múltiples formas de expresarse esta enfermedad, la posibilidad de afectar a cualquier segmento del tubo digestivo, su carácter crónico recidivante, pero con brotes de agudización que pueden hacer sospechar hasta cuadros abdominales agudos, hacen de la enfermedad de Crohn una afección con múltiples diagnósticos diferenciales, cada uno de los cuales debe ser tomado en cuenta, en dependencia de la forma de presentación de la enfermedad de Crohn.[1, 3]

Existe un grupo de afecciones que deben descartarse ante la sospecha de enfermedad de Crohn, fundamentalmente las que afectan el íleon y el colon, así como aquellas que cursan con síndrome de malabsorción.

Clasificación. Para la enfermedad de Crohn, el pronóstico y el esquema de tratamiento y seguimiento se establece según las distintas clasificaciones. La utilizada por nuestro servicio y de mayor aceptación mundial es la propuesta de Montreal.[1]

Además de la clasificación de Montreal, que específica algunos elementos fenotípicos importantes de la enfermedad de Crohn, es imprescindible evaluar su actividad, por lo que se aplican diferentes índices, el que constituye una referencia es el *Crohn Disease Activity Index* (CDAI), que evalúa una serie de variables. La compleja aplicación del método, sobre todo la necesidad de recoger datos de varios días, influye en la constante búsqueda de otras soluciones.

Según la ECCO pudieran resumirse clínicamente los brotes de la siguiente manera, manteniendo una buena concordancia con los del CDAI:[3, 4]

- **Brote leve:** tolera la vía oral, no deshidratación, no fiebre, ausencia de dolor abdominal o masa palpable, no signos ni síntomas de obstrucción, y pérdida de peso menor del 10 % del peso habitual.

- **Brote moderado:** dolor a la palpación abdominal, febrícula, anemia o pérdida de peso mayor del 10 % del habitual.
- **Brote grave:** caquexia, fiebre, vómitos, obstrucción intestinal, peritonismo o absceso intraabdominal. Otra manera de evaluar la actividad es el *índ*ice de Harvey-Bradshaw, que por su sencillez, posibilidad de cálculo diario y que algunos componentes pueden recogerse por entrevista telefónica, puede ser útil.[3, 4]

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas. *Pruebas de laboratorio*. A todo paciente en atención ambulatoria y que ingrese en el hospital con el diagnóstico o sospecha de enfermedad de Crohn deben indicársele los siguientes exámenes de laboratorio:

- Hemograma completo.
- Cultivo de heces.
- Eritrosedimentación.
- Proteinograma.
- ALAT, ASAT.
- Bilirrubina total y fraccionada.
- FAL y GGT.
- Coagulograma completo.
- Heces fecales seriados.
- Proteína C reactiva (PCR).
- Ionograma.
- Hierro sérico.

La prueba de proteína C reactiva es quien mejor correlación muestra con la actividad inflamatoria: es normal en los brotes leves, en el límite alto de la normalidad y en los moderados, y francamente elevada en los brotes graves.

Diagnóstico endoscópico:

*Colonoscopia con ileoscopia***.** Es el estudio más indicado en la enfermedad inflamatoria intestinal. Es el de mayor relevancia para confirmar el diagnóstico y evaluar el estado de la mucosa del colon y el íleon distal, por lo que su indicación es obligada. Permite diagnosticar la enfermedad de Crohn con toma colónica y la afectación del íleon terminal y la válvula ileocecal; permite establecer diferencias entre esta y la colitis ulcerosa. Existen varios índices para evaluar la actividad endoscópica de la enfermedad de Crohn, pero por su complejidad y subjetividad no se aplican de rutina en la institución.

Cuando se realiza una colonoscopia en un paciente que ha sido sometido a una cirugía con resección de intestino, para la evaluación de la recidiva en el área de resección se utiliza el índice de *Rutgeerts*.[6]

Enteroscopia con doble balón. Tiene su indicación precisa ante la sospecha de enfermedad de Crohn del intestino delgado, y cuando la endoscopia superior y la colonoscopia no logran alcanzar el área con las lesiones afectas. Ofrece posibilidades diagnósticas

superiores, debido a la posibilidad de tomar biopsia y aplicaciones terapéuticas, como las dilataciones sobre estenosis.

Cápsula endoscópica. Permite la visualización del intestino delgado, pudiéndose apreciar pequeñas lesiones erosivas o ulceradas difíciles de diagnosticar por otros medios. Puede ser de gran utilidad en fases iniciales de la enfermedad de Crohn con lesiones mínimas, para detectar recurrencias, extensión, respuesta al tratamiento y para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. La mayor limitación de la cápsula endoscópica en la enfermedad de Crohn representa la retención de la cápsula por una estenosis. Cuando por la clínica del paciente se sospecha esta condición, debe realizarse radiografía baritada, previo a la exploración con la cápsula.

*Panendoscopia superior diagnóstica***.** La enfermedad de Crohn puede afectar a todo el tracto digestivo, y por ello también al esófago, estómago y duodeno. Por otra parte, la frecuencia de obtención de biopsias positivas para granulomas es superior en el duodeno cuando este es patológico.

Sus indicaciones precisas son:

- En casos de colitis indeterminadas.
- Ante la sospecha clínica de afectación duodenal en la enfermedad de Crohn.
- Descartar otras entidades concomitantes: enfermedad celíaca, enteritis eosinofílica, inmunodeficiencia común variable y neoplasia de intestino delgado.
- Para la realización de las dilataciones en la estenosis duodenal.

Diagnóstico histológico. *Biopsia de la mucosa del tracto digestivo.* La confirmación histológica es uno de los elementos más importantes para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn. Un rasgo distintivo de esta entidad es que el proceso inflamatorio crónico abarca todo el espesor de la pared del tubo digestivo. El infiltrado inflamatorio es denso y puede conformar áreas con criptitis, también se describen células epitelioides y áreas de fibrosis, y la lesión más típica lo constituye la presencia de granulomas no caseificantes.

Diagnóstico radiológico:

*Radiografía de colon por enema***.** A través de este estudio se pueden determinar signos de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, aunque hoy en día no constituye una indicación habitual para su estudio por tener menor sensibilidad y especificidad que la endoscopia para la evaluación del estado de la mucosa del órgano. En la enfermedad de Crohn las lesiones son segmentarias, predominan la estenosis con áreas de dilatación prestenóticas, aparece la imagen en empedrado, las úlceras lineales profundas, hay presencia de fístulas enterocólicas y enterocutáneas, además de la afectación del íleon distal, elemento respetado en los pacientes con colitis ulcerosa.

Radiografía de tránsito intestinal. Es importante para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn del intestino delgado y su indicación es obligada en todo paciente en el que se sospeche esta afección. Tiene mayor relevancia que el colon por enema, debido a la mayor dificultad de los estudios endoscópicos para abordar las porciones distales del yeyuno y parte del íleon. Los signos radiológicos de la enfermedad de Crohn son los mismos que en el síndrome de malabsorción, estenosis, dilataciones preestenóticas, rigidez y separación entre las asas, presencia de trayectos fistulosos y las alteraciones de la mucosa con úlceras lineales que alternan con mucosa normal o inflamada, dando el clásico signo de imagen en empedrado.

Otras pruebas confirmatorias:

Tomografía axial computarizada (TAC). Aporta datos valiosos, especialmente con los adelantos tecnológicos de los últimos años, con los que se han logrado imágenes intestinales más precisas. Dentro de los hallazgos que se destacan está el engrosamiento de la pared intestinal, la presencia de trayectos fistulosos, colecciones, abscesos, linfadenopatías, hipervascularización del mesenterio. Permite, además, evaluar las manifestaciones extraintestinales y las complicaciones de la enfermedad de Crohn sobre otros órganos como hígado y riñones.

Ultrasonido endoscópico (USE). Existen tres modalidades de USE: transperineal con sonda rígida, ultrasonografía endoscópica convencional y ultrasonografía endoscópica mediante minisondas. La más utilizada para la evaluación de la enfermedad inflamatoria intestinal es la ultrasonografía transperineal, que permite el estudio de la afección perineal en la enfermedad de Crohn, evalúa la presencia y característica de las fístulas, abscesos perianales y linfadenopatías. También permite diferenciar la enfermedad de Crohn de la colitis ulcerosa.

Resonancia magnética nuclear. Por su alto contraste tisular y alta resolución brinda excelentes datos en el estudio de la enfermedad fistulosa perianal, identificando el trayecto fistuloso primario. Puede realizarse una correcta identificación y clasificación, y valorar si existe o no actividad inflamatoria. Otro aspecto diagnóstico a tener en cuenta es, que se estudia con gran exactitud la extensión local y las complicaciones con la presencia de trayectos fistulosos complejos o abscesos.

La figura 5.13 muestra el algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Crohn. La aplicación de los estudios imagenológicos propuestos depende de las manifestaciones clínicas del paciente y la sospecha del especialista. No es obligatorio hacer todos los estudios específicos de intestino, estos se escogerán según criterio del especialista y de la disponibilidad.

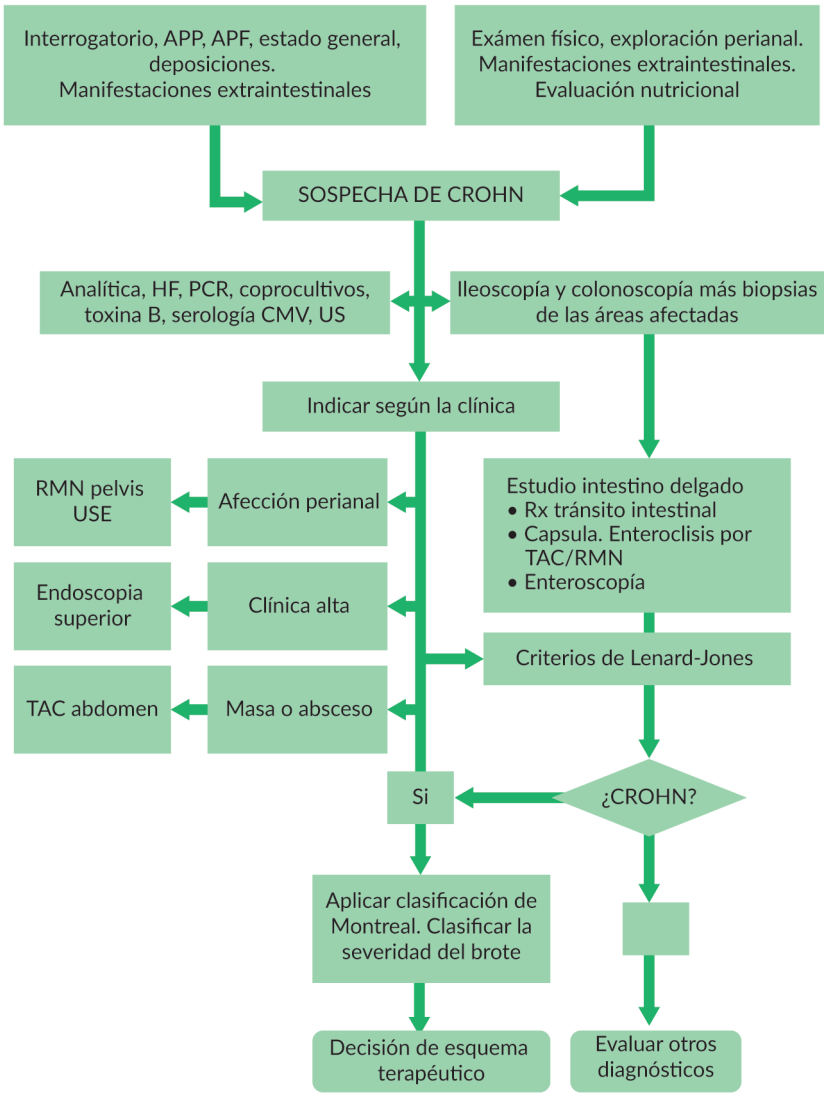


Fig. 5.13. Algoritmo para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn. *Leyenda:* APP, antecedentes patológicos personales. APF, antecedentes patológicos familiares. PCR, proteína C Reactiva. TAC, tomografía axial computarizada. RMN, resonancia Magnética. USE, ultrasonido endoscópico. US, ultrasonografía. CMV, citomegalovirus.

Recomendaciones terapéuticas

Las recomendaciones terapéuticas en la enfermedad de Crohn dependen de la localización, extensión y severidad de la enfermedad, por eso, en función de dichos parámetros se orienta el tratamiento.[7, 8, 9]

Brote agudo grave

Deberán seguirse las siguientes indicaciones:

- Hospitalización en el servicio de gastroenterología.
- Si el paciente no tolera la vía oral o presenta distensión abdominal, suspender la nutrición enteral y valorar la nutrición parenteral, si tiene condiciones.
- Corrección del desbalance hidroelectrolítico, después líquidos y electrolitos intravenosos, según necesidades diarias.
- Indicar estudios de urgencia: hemograma completo, ionograma y gasometría, y rayos X de abdomen simple para descartar signos de megacolon tóxico.
- Indicar hemocultivos y coprocultivos, así como serología para citomegalovirus, determinación de la toxina B para descartar sobreinfección por *Clostridium difficile*.
- Indicar proteína C reactiva y calcular el índice de actividad de la enfermedad mediante el índice de Harvey-Bradshow o el CDAI.
- Transfusión sanguínea si la hemoglobina es inferior a 10 g/L.
- Administración de esteroides por vía parenteral:
  - Prednisolona: (bulbo 60 mg) 1 mg/kg/día en bolos con un máximo de 60 mg/día.
  - Hidrocortisona: (bulbo 100 mg) 400 mg/día diluidos en una infusión de 100 mL de solución salina fisiológica al 0,9 % a durar 1 h.
- Administrar heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea: Fraxiparina Dosis: 0,3 mL subcutáneos para evitar los fenómenos tromboembólicos asociados a la enfermedad activa.
- Comenzar con tratamiento tópico rectal: Hidrocortisona, bulbo de 100 mg: disolver en 100 mL de solución salina y administrar en enema diario por 10 días.
- Antibióticos. Se aplican, fundamentalmente, si hay signos de toxicidad sistémica (fiebre, taquicardia, hipotensión), la forma severa con sepsis es, generalmente, por gramnegativos y anaerobios. Deben administrarse por vía intravenosa durante 7 a 14 días. Los más usados son:
  - Aminoglucósidos.
  - Cefalosporinas.
  - Metronidazol.
- Está contraindicada la colonoscopia y la radiografía de colon por enema en estas condiciones.
- La no remisión del cuadro en los primeros 7 a 10 días obligan a utilizar otro medicamento para inducir la remisión del brote:
  - Infliximab: (bulbo 100 mg) 5 mg/kg diluido en una solución de cloruro de sodio al 0,9 % a razón de 100 mL por cada 100 mg del fármaco. Las dosis deben administrarse en la semana 0, semana 2, semana 6 y luego se mantiene una dosis cada 8 semanas hasta cumplimentar un año de tratamiento.

En determinadas circunstancias de gravedad, individualizadas, puede preferirse los inmunosupresores para el mantenimiento de la remisión. Previo a la administración del medicamento puede administrarse hidrocortisona: bulbo de 100 mg más difenhidramina, ámpula de 20 mg; administrar ambos por vía intravenosa para contrarrestar la reacción de hipersensibilidad al infliximab.

Existen otros anticuerpos monoclonales aprobados para su uso en la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn activa, como el adalimumab, certolizumabpegol y natalizumab, con perfiles de efectividad y seguridad similares, pero que no se encuentran disponibles, por lo que se mantiene la indicación de infliximab. Es, adem*ás*, el anticuerpo monoclonal anti-TNF (factor de necrosis tumoral) más estudiado y conocido.

Con anterioridad a su uso deben efectuarse las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades oportunistas asociadas, como tuberculosis, hepatitis B, herpes simple y varicela zoster, y hacer profilaxis contra Pneumocistys carinii.[7-10]

Si no hay respuesta a la terapia biológica es obligatorio valorar la opción quirúrgica.

Después de lograda la remisión con el uso de esteroides, si al comenzar el descenso de la dosis, se reactiva la enfermedad, se recomienda la introducción de inmunomoduladores:

- Azatioprina. Es un derivado tiopurínico. Tabletas 50 mg. Dosis: de 2 a 2,5 mg/kg/día, de mantenimiento. Puede usarse su metabolito activo, la 6-mercaptopurina en una dosis de 1,5 mg/kg/día.
- Metrotexate. Es un antimetabolito que se usa como segundo inmunosupresor, especialmente en la refractariedad o intolerancia a los tiopurínicos. Dosis de 25 mg intramuscular semanal en la inducción de la remisión, y de 15 mg semanales como mantenimiento. Es abortivo y teratógeno, por lo que no debe administrarse en los pacientes (varones y mujeres) que deseen embarazo.

Brote moderado

En esta condición el tratamiento puede ser llevado de manera ambulatoria. La forma penetrante con formación de fístulas debe ser siempre valorada para tratamiento con infliximab.[7-10]

Forma ileocólica: Prednisona sistémica por vía oral. Dosis: 1 mg/kg/peso. Se evalúa la remisión a brote leve de una a tres semanas. Si la respuesta es adecuada, se desciende la dosis a 10 mg por semana. Se puede usar la budesónida, tabletas de 3 mg y dosis de 9 mg diarios hasta lograr la remisión.

La estrategia de inmunosupresión precoz combinada con infliximab y azatioprina *(top-down*) frente a la estrategia convencional (*step-up*) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de reciente diagnóstico, ha mostrado ser más eficaz, quizás en pacientes seleccionados con enfermedad de Crohn de mayor extensión o patrón más agresivo.

Forma cólica: Los corticoides sistémicos, como prednisona, 1 mg/kg/día, o prednisolona, 0,75 mg/kg/día, son los fármacos de elección en la inducción de la remisión en el brote moderado de la enfermedad de Crohn colónica. Pueden asociarse a tratamiento local si

están comprometidos los segmentos distales del colon. Los aminosalicilatos solo tienen eficacia para inducir la remisión en el brote leve.

Brote leve

En esta condición el tratamiento puede ser llevado de manera ambulatoria con sulfasalazina, tableta de 500 mg, dosis de 3 a 6 g/día; puede ser útil para la inducción de la remisión en los brotes leves de la enfermedad de Crohn de colon. Podría tener una cierta eficacia en dosis altas (iguales o superiores a 4 g/día, en el brote leve de localización ileocólica. La budesónida, 9 mg/kg/día, es eficaz en la inducción de la remisión del brote leve y moderado en la enfermedad de Crohn ileocólica.

Tratamiento de mantenimiento

Los aminosalicilatos no han mostrado ser eficaces en mantener la remisión en la enfermedad de Crohn, aunque por su extensa aplicación durante años y baja toxicidad se indican en las formas leves con localización cólica e ileocólica. La dosis de mantenimiento recomendada es entre 1 y 2 g diarios, para sulfasalazina o mesalazina.

Los pacientes en remisión con 5-ASA pueden suspender el tratamiento tras dos años de remisión completa. En el caso de una colitis extensa puede usarse de forma prolongada, debido a su potencial efecto en la reducción del riesgo de cáncer de colon, también pueden ser útiles en la prevención de la recurrencia posquirúrgica, aunque con un beneficio discreto.

Derivados tiopurínicos. Son efectivos en el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn, con independencia de su localización. Se recomienda especialmente en la corticodependencia, efectos adversos de los corticoides, inicio precoz o en la enfermedad extensa.

Azatioprina. Tableta de 50 mg, dosis de 2 a 2,5 mg/kg/día. En los pacientes que no toleren este medicamento se puede utilizar la 6-mercaptopurina, en dosis de 1,5 mg/kg/día. El tratamiento de mantenimiento debe ser hasta los 4 años de remisión completa, aunque en pacientes con excelente tolerancia al medicamento, puede utilizarse de manera ininterrumpida, mostrando mejores resultados.

Terapia biológica anti-TNF. El infliximab está recomendado como terapia de mantenimiento en la enfermedad de Crohn fistulosa y en la variante inflamatoria cuando no responde al tratamiento con derivados tiopurínicos; en dosis única de 5 mg/kg, que se mantiene cada 8 semanas hasta un año.

El tratamiento con infliximab se precisa en las siguientes circunstancias:

- Mantenimiento con infliximab cada 8 semanas en monoterapia.
- Mantenimiento con infliximab cada 8 semanas asociado a inmunosupresores.
- Infliximab a demanda, asociado a inmunosupresores.
- Infliximab como puente terapéutico, hasta que los inmunosupresores sean eficaces.

La combinación de infliximab con derivados tiopurínicos es más efectivo que el uso aislado de cualquiera de estos medicamentos. En el caso en que se disminuye o desaparece la efectividad del tratamiento se puede indicar una dosis mayor, a razón de 10 mg/kg/dosis, o disminuir la frecuencia de la aplicación del medicamento a cada 6 o 4 semanas.[7-10]

Metrotexate. Este medicamento se usa poco en el mantenimiento de los pacientes con enfermedad de Crohn, sobre todo por sus potenciales efectos tóxicos, pero está indicado en aquellos pacientes en los que exista intolerancia a los derivados tiopurínicos.

Tratamiento higiénico-dietético. El tabaco aumenta la probabilidad de desarrollo de la enfermedad de Crohn. Además, influye de manera desfavorable en la respuesta terapéutica del brote activo de la enfermedad, en la probabilidad de mantener la remisión y en la recurrencia tras la cirugía. La primera medida a adoptar en el tratamiento es la recomendación de dejar de fumar.

Las dietas enterales poliméricas y oligoméricas pueden tener un efecto positivo sobre el estado nutricional y sobre la actividad de la enfermedad. El aceite de pescado n-3 (Omega-3) es beneficioso en el mantenimiento de la remisión, por lo que se recomienda su consumo en estado natural (ingestión de pescados azules) o en tabletas de aceite Omega-3, una a dos diarias.

Tratamiento endoscópico. Se circunscribe a la dilatación de las estenosis asociadas a la enfermedad y a la inyección intralesional con esteroides. Otras variantes prometedoras del tratamiento endoscópico están bajo ensayos, pero aún no pueden recomendarse, ellas son la inyección intralesional con infliximab, el uso de prótesis metálicas autoexpandibles y prótesis biodegradables. Los mejores resultados se obtienen con estenosis de 2 a 4 cm de longitud, ya que longitudes superiores a 4 cm se asocian a fallo técnico. Los pacientes suelen requerir varias sesiones de dilatación; de hecho, la dilatación se puede repetir hasta obtener una mejoría clínica con desaparición de la sintomatología obstructiva.

La inyección local de corticoides en la zona estenótica tras la dilatación permite reducir el número de dilataciones, ya que evita las reestenosis debida a la cicatrización del desgarro producido por la dilatación. La dilatación con balón neumático, asociada a inyección de corticoides intralesionales (*triamcinolona*), ha demostrado ser efectiva en valores cercanos al 100 % de los casos con bajas complicaciones.

- Indicación. La indicación precisa para dilatación endoscópica es la presencia de estenosis, principalmente fibrótica, y en menor medida inflamatoria, con síntomas molestos y ausencia de respuesta a la terapia farmacológica, y que cumpla con los criterios de selección.[7-10] Los criterios para la dilatación endoscópica son:
  - Estenosis corta.
  - Inflamación mínima.
  - No evidencia de fístula o angulación de la estenosis.
  - No evidencia de cáncer.
  - Acceso fácil con el endoscopio.
  - Preferiblemente única.

- Contraindicaciones. Las contraindicaciones para esta técnica se derivan de los anteriores criterios, necesarios para decidir cuál paciente es tributario de esta opción terapéutica. Está contraindicada en la estenosis maligna, en los estrechamientos largos o angulados, también cuando las lesiones son múltiples.
- Preparación preendoscópica y técnica**.** La introducción de los balones de Gruentzig ha permitido solucionar las estenosis del tubo digestivo. La técnica de dilatación con balón es muy variable y depende en gran medida de las preferencias y experiencia del endoscopista que la realiza. Se emplean 2 balones que difieren en diámetro, de 25 mm o de 18 a 20 mm, este último con menos complicaciones.
- Complicaciones**.** Las complicaciones inmediatas son la hemorragia y la perforación. La hemorragia es menos peligrosa y conlleva una observación y seguimiento estrechos.
- Cuidados posendoscopia. El procedimiento se realizará con el paciente hospitalizado después de 24 h de evolución satisfactoria. Si no hay signos de complicación el paciente será dado de alta.

Tratamiento quirúrgico. La cirugía debe ser considerada ante el fracaso del tratamiento médico. Puede indicarse en estadios precoces de la enfermedad en localización ileal o ileocecal limitada, con o sin sintomatología de obstrucción, así como en la enfermedad de Crohn complicada. Sus indicaciones se precisan a continuación.[3]

- Indicaciones urgentes:
  - Brote grave refractario a tratamiento médico (incluido anti-TNF).
  - Sepsis. Absceso intrabdominal.
  - Oclusión intestinal.
  - Megacolon tóxico.
  - Perforación libre.
  - Hemorragia masiva.
- Indicaciones electivas:
  - Enfermedad localizada.
  - Enfermedad refractaria (incluido tratamiento con anti-TNF).
  - Brotes agudos graves pese a tratamiento adecuado de mantenimiento.
  - Manifestaciones extraintestinales graves refractarias a tratamiento médico.
  - Retraso del crecimiento en niños.
  - Displasia.
- Contraindicaciones**.** No existe una contraindicación formal para la cirugía, salvo el riesgo quirúrgico o anestésico, dado por las funciones respiratorias, cardiovascular y renal fundamentalmente.
- Técnicas. El abordaje quirúrgico puede ser mediante plastia o resección intestinal. La elección de la técnica y el segmento resecado dependerá de los criterios que escoja el cirujano que aplica la intervención. La recurrencia posquirúrgica se presenta independientemente de la técnica empleada, requiriendo una segunda cirugía el 50 % de los pacientes a los 10 años.

Otras terapias. Existen otras modalidades de tratamiento en la enfermedad de Crohn, como la leucocito aféresis, el uso de otros inmunomoduladores que no constituyen una recomendación habitual y su indicación será evaluada individualmente. En nuestro centro se ha comenzado a ensayar el efecto del implante de células madres para el cierre de las fístulas enterocutáneas, hasta el momento los resultados son positivos, pero se necesita más experimentación para evaluar su efectividad.

Referencias bibliográficas

1. Hinojosa J. Definiciones y clasificación. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4a ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 3-10.
2. Sicilia B. Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4a ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 11-22.
3. Rodríguez C, Gomollón F. Enfermedad de Crohn. En: Montoro May García JC, editores. Práctica clínica en gastroenterología y hepatología. Madrid: CTO Editorial; 2016. p. 413- 30.
4. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and fordtrans, gastrointestinal and liver diseases. Pathophysiology, diagnosticsand treatment.10th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2020. p. 1990-2022.
5. Arroyo MT, Laredo V. Enfermedadde Crohn. En: Gomollón F, editor. Manual de tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 4a ed. Madrid: Springer, Healthcare Ibérica S.L; 2020. p. 335-38.
6. Mañosa M. Enfermedad de perianal. En: Gomollón F, editor. Manual de tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 4a ed. Madrid: Springer, Healthcare Ibérica S.L; 2020. p. 361-70.
7. Mañosa M. Enfermedad de Crohn: estrategia de tratamiento. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4a ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 343-54.
8. Steinhart A, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, et al. Clinical practice guideline for the medical managementof perianal fistulizing Crohn's disease: The Toronto Consensus. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(1):1-13. DOI: https://doi.org/10.1093/ibd/izy247
9. Boscá M, Alós R, Maroto N, Gisbert J, Beltrán B, Chaparro M, et al. Recomendaciones del grupo español de trabajo de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) para el tratamiento de las fístulas perianales de la enfermedad de Crohn. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(3):155-168. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.09.012
10. Maroto N. Enfermedad perianal. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull M, editores. Enfermedad inflamatoria intestinal. 4a ed. Madrid: GETECCU; 2019. p. 355-63.



Enfermedad litiásica de las vías biliares

*Hermidio Hernández Mulet, Miguel **Ángel** Rodríguez Allende,*
Jordi Alonso Soto, Mario Jesús García Ayala, Enrique Rogelio Arús Soler

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), según la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), es una técnica especializada que se usa para estudiar los conductos biliares y el páncreas. Es considerada una importante herramienta diagnóstico y terapéutica para el abordaje de las enfermedades biliopancreáticas (EBP); a veces, como opción primera, única y curativa, con menor morbilidad y mortalidad que las técnicas convencionales, como paso previo, combinada con ellas o de forma paliativa para mejorar la calidad de vida y elevar la supervivencia del enfermo.

La litiasis coledociana es una de las entidades más frecuentes, principal indicación de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y presente entre el 8 y el 18 % de aquellos pacientes con litiasis vesicular. Los reportes son cada vez más coincidentes respecto al desplazamiento hacia la enfermedad maligna. La técnica es imprescindible y de elección para el manejo terapéutico de la coledocolitiasis, presente en el 27 al 83,9 % de diferentes seriesanalizadas, y con una tasa de éxito entre el 85 y el 90 % de los casos.[1]

Coledocolitiasis. Al paso de los cálculos vesiculares a la vía biliar, o a su formación *in situ*, con o sin colecistectomía previa, se le denomina coledocolitiasis, complicación que puede presentarse en el 3 al 10 % de los pacientes llevados a colecistectomía.

Sus factores de riesgo son:

- Edad mayor de 65 años.
- Sexo femenino.
- Historia familiar.
- Embarazo.
- Obesidad.
- Pérdida rápida de peso: cirugía de la obesidad y dieta hipocalórica.

- Cirrosis hepática.
- Anemia hemolítica.
- Hipertrigliceridemia.
- Etnias: indios, escandinavos y mexicanos.
- Fármacos: estrógenos y anticonceptivos orales, fibratos, hipocolesterolémicos y la colestiramina.
- Resección del íleon terminal o *bypass* ileal.
- Estasis biliar: diabetes *mellitus* y nutrición parenteral total.
- Otros: enfermedad de Crohn, infecciones o parasitosis de la vía biliar, divertículos duodenales, hiperparatiroidismo, bajos niveles de HDL, síndrome del intestino corto y fibrosis quística.[2-6]

Criterios diagnósticos

Criterios clínicos. Pueden ser asintomáticos. De acuerdo con diferentes series, los síntomas fundamentales se expresan en los rangos siguientes:

- Ictericia: del 14,6 al 71,5 %.
- Coluria: del 34,04 al 75,5 %.
- Acolia: del 27,66 al 55,5 %.
- Dolor abdominal: del 46,81 al 96,6 %.
- Náuseas y vómitos: hasta en las dos terceras partes de los enfermos.

Pueden presentarse complicaciones potencialmente graves, como obstrucción biliar, absceso hepático, pancreatitis aguda. La obstrucción crónica puede llevar a la cirrosis hepática y a la hipertensión portal.[2-6]

Criterios humorales. Puede elevar las enzimas de colestasis, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transpeptidasa, con o sin aumento de la bilirrubina. El papel de esta última varía de acuerdo a diferentes series; en las nuestras es importante dentro de estos parámetros. En solo el 30 al 54 % de los pacientes con sospecha de la enfermedad, basada en las pruebas bioquímicas, se encuentra realmente la coledocolitiasis durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Es su combinación, con los patrones clínicos e imagenológicos, lo que permite una mejor selección de los pacientes que requieran de esta técnica.[2-6]

Criterios imagenológicos:

Ecografía percutánea. Por su accesibilidad, capacidad orientadora y bajo costo debe ser la indicación imagenológica inicial, con una sensibilidad de hasta el 83 %. La presencia de dolor biliar, ictericia y dilatación de la vía biliar, sugieren coledocolitiasis con una especificidad del 80 % y una sensibilidad del 56 %. Diversas condiciones anatómicas hacen que no más del 50 % de los casos de litiasis se demuestren por ecografía, y muy especialmente, si las vías biliares no están dilatadas. En estas circunstancias solo son visibles alrededor del 20 %.

Tomografía axial computarizada (TAC). De forma general, tiene una sensibilidad del 85 al 96 % para la detección de la enfermedad oclusiva de la vía biliar; sin embargo, para la detección de la litiasis biliar es del 67 al 95,5 %. En estudios de nuestro servicio, la dilatación de las vías biliares fue diagnosticada en más del 90 % de los casos.

Colangiografía por resonancia magnética (CRM). Tiene una alta sensibilidad y especificidad, alrededor del 90 %, pero es un recurso que no está siempre disponible.[7]

Ultrasonografía endoscópica (USE). Es altamente efectiva, con la desventaja de que es un método invasivo sin posibilidades terapéuticas.

Litiasis coledociana por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Se observa una imagen por defecto de lleno, en cualquier parte de la vía biliar principal, única o múltiple y de cualquier tamaño o forma. En lo invasivo, sigue siendo el método por imágenes de elección, con una tasa relativamente baja de morbilidad, del 3 al 5 %, y con la posibilidad de evidenciar y tratar las enfermedades de las vías biliares, de la ampolla de Vater, del páncreas y del duodeno**.** También continúa siendo indicada en los casos con un diagnóstico incierto, permitiendo además, la colección de fluidos, la toma de muestra de tejido para su estudio histológico, la realización de variados procedimientos terapéuticos, y con un menor número de complicaciones en comparación con los métodos quirúrgicos convencionales.[8]

Recomendaciones terapéuticas

El desarrollo de novedosos medios diagnósticos, como los ya referidos, fortalece el papel de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en lo terapéutico *per se*. Constituye una opción valiosa, segura y muchas veces de primera elección para estas enfermedades. Su éxito requiere de la actuación coordinada y cooperada de un grupo de endoscopistas, enfermeras y asistentes, en una unidad bien organizada y funcional. Se necesita tiempo y una práctica sistemática para adquirir las habilidades requeridas.

La Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) y el Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) postularon en el 2006 que la certificación que se requiere para realizar esta técnica se debería obtener después de un mínimo de 200 procedimientos, que incluyen en forma obligatoria y vinculante la esfinterotomía, la extracción de cálculos, las dilataciones biliares y la colocación de drenajes, entre otras. En la coledocolitiasis el tratamiento es mandatorio, debido al riesgo de pancreatitis aguda biliar o de colangitis por obstrucción del flujo pancreático o biliar, según el caso; lo cual ocurre en más del 15 % de los pacientes con colelitiasis.[9, 10]

*Contraindicaciones***.** En sentido general son las mismas que las de la endoscopia del tracto digestivo superior; no obstante, es muy importante la evaluación clínica individualizada, haciendo énfasis en las comorbilidades y, dentro de ellas, se debe tener muy presente la enfermedad cardiopulmonar y la relación riesgo-beneficio.

Precauciones previas al procedimiento:

- Realizar los estudios de coagulación y amilasa sérica 72 h antes del procedimiento. Las plaquetas pueden estar en valores de hasta 80 000/mm^3 y el tiempo de protrombina prolongado en 2 s.

- Si no hay riesgos de tromboembolismo, suspender los anticoagulantes con una antelación mínima de 10 días.
- Hacer un interrogatorio cuidadoso sobre posible alergia a compuestos yodados. De existir, es necesaria la desensibilización correspondiente.
- No está contraindicada durante el embarazo.
- En las valvulopatías debe preverse el uso de antibioticoterapia.
- Hay que contar con todos los recursos necesarios para descompresionar la vía biliar. Es la mejor profilaxis de la sepsis.
- En la pancreatitis aguda de origen biliar debe realizarse la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en las primeras 72 h a partir del inicio del cuadro.[9, 10]

Factores de riesgo para la hiperamilasemia o pancreatitis aguda pos-CPRE:

- Manipulación excesiva del área papilar.
- Opacificación del conducto pancreático principal, fundamentalmente con acinarización por canulación no selectiva de la vía biliar. Hay reportes sobre la colocación de una endoprótesis pancreática como profilaxis de una pancreatitis pos-CPRE, criterio que no se tiene en cuenta por nuestro grupo de trabajo.
- Criterios clínicos que indiquen una hipersensibilidad individual al contraste yodado usado.
- No existen medicamentos de rutina totalmente seguros como profilaxis de la pancreatitis aguda pos-CPRE.[9]

Uso de las diferentes modalidades y medios terapéuticos:

Canulación. Debe ser selectiva de la vía biliar. Las guías hidrofilias son de gran ayuda para el endoscopista. Una vez alcanzada la vía biliar debe evitarse perderla, por lo que siempre debe permanecer la guía en ella. De fallar lo anterior, puede recurrirse al precorte papilar en dirección biliar con el esfinterótomo en aguja y con todas las precauciones necesarias. Hay una gran experiencia en su uso en este servicio.

Esfinterotomía endoscópica y extracción de los cálculos. En cálculos iguales o inferiores a 1,5 cm, la esfinterotomía endoscópica y el uso del catéter balón o canastilla de Dormia o ambos. En cálculos mayores de 1,5 cm, la litotricia mecánica. En cálculos mayores de 25 mm de diámetro o múltiples, macrocálculos coledocianos, se utiliza la litotricia intracorpórea o extracorpórea. Si no hay disponibilidad, se coloca una endoprótesis biliar con apoyo del ácido ursodexosicólico, de 10 a 15 mg/kg de peso corporal como mínimo y durante seis meses.

En situaciones excepcionales, puede colocarse una endoprótesis sin esfinterotomía biliar previa. Es muy importante tener en cuenta la relación entre el tamaño de la esfinterotomía, lo cual obedece a la estructura papilar individual, y el tamaño del lito.

La mayoría de los cálculos (85 %) son menores de 1 cm de diámetro y pueden ser extraídos por los métodos estándares ya referidos. El resto, son casos complejos debido al tamaño de los cálculos o por alteraciones anatómicas que requieren técnicas más avanzadas, incluso hasta la extracción quirúrgica convencional.[10]

Complicaciones. Se considera como complicación todo evento adverso que ocurra durante los 30 días ulteriores y que puedan relacionarse con el procedimiento. La incidencia de complicaciones varía dependiendo de la serie, unos reportan una incidencia global entre el 5,4 y el 23,9 % y la mortalidad del 0,2 al 1 %.

Los factores predisponentes se expresan en tres grupos:

- Grupo 1. Los relacionados con el paciente (sexo femenino, edad temprana, historia de pancreatitis previa, coagulopatía, entre otros).
- Grupo 2. Los relacionados con la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (difícil canulación, canulación pancreática, esfinterotomía pancreática, esfinterotomía de precorte).
- Grupo 3. Los relacionados con la experiencia del endoscopista (bajo número de procedimientos de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, menor a 150 durante su entrenamiento).[9]

Las complicaciones tempranas son:

- Pancreatitis aguda. Es la más frecuente, del 1,6 al 41,7%, puede cursar dentro del espectro, desde muy leves hasta muy graves, temida estas últimas debido a la morbilidad y la mortalidad asociadas (del 0,1 al 0,7 %).
- Colangitis: 3,1 %.
- Colecistitis aguda: 3 %; más frecuente en los enfermos con litiasis vesicular.
- Hemorragia: 2 %, a veces acompañada de hematoma hepático o intrabdominal.
- Perforación duodenal: 1,3 %, con un riesgo de mortalidad del 0,1 al 1 %, y cuyo retraso en el diagnóstico podría elevarla hasta cifras entre el 8 y el 23 %. En el acto operatorio, solo se logra identificar la ruptura en menos de un tercio de los pacientes.
- Impacto de la cesta de Dormia: es muy importante correlacionar adecuadamente el tamaño del cálculo y la amplitud de la esfinterotomía, aunque esta última está a la vez sujeta a las características anatómicas individuales del área papilar.
- Perforación duodenal libre: tratamiento quirúrgico convencional.
- Efectos secundarios a la sedación: han sido reportados con una frecuencia menor, al 0,5 %.

Otras complicaciones reportadas son íleo paralítico, diarreas relacionadas con antibióticos, absceso hepático, neumotórax/neumomediastino, perforación de un divertículo colónico, hematoma duodenal, aire en la vena porta, impactación de artefactos terapéuticos, embolismo aéreo cerebral, perforación del conducto biliar y pancreático, fístula pancreática, trombosis de la porta, infección de un seudoquiste pancreático, hematoma subcapsular.[9, 10]

Las complicaciones tardías son:

- Estenosis papilar: excepcional.
- Formación de nuevos cálculos.

Referencias bibliográficas

1. Espino Cortés H. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Disminuyendo complicaciones. Endoscopia. 2020; 32(Supl 1):71-85 Disponible en: https://www.endoscopia-ameg.com/portadas/end_20_32_suplecos.pdf
2. Aguagallo Jerez MM. Comportamiento de las enfermedades biliopancreáticas por CPRE en el Hospital Clínico Quirúrgico HHA [tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; 2022.
3. Gutiérrez Higuera H. Resultados de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en el tratamiento de las enfermedades biliopancreáticas en el Hospital Clinico Quirúrgico HHA [tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; 2021.
4. Hernández Mulet H. Esfinterotomía endoscópica en el Hospital Clinico Quirúrgico HHA. [tesis] La Habana: Universidad de Ciencias Médicas, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; 1998.
5. Hernández Mulet H. Atlas de colangiopancreatografía endoscópica: Litiasis de vías biliares. Editorial Ciencia y Cultura Latinoamericana; Ciudad México DF; 1998. p. 91-102.
6. Hernández Mulet H, Álvarez Amoedo ES, Nodarse Pérez PO, Parrilla Delgado ME, Arús Soler ER, Pérez Menéndez R. Humoral, imaging and clinical evolution of patients suffering from biliar obstruction and treated with endoscopic sphincterotomy and related techniques. Digestive Disease Week (AASLD, AGA, ASGE and SSAT). Poster Presentation Orlando, Florida; 2003. p.17-22. Disponible en: https://www.hpbonline.org/pb-assets/Health%20Advance/journals/hpb/3_Electronic_Poster_-_Biliary_(EP223-EP258).pdf
7. Sánchez Silva MC, Gómez Pérez MG. Diagnóstico de obstrucción de la vía biliar por colangiorresonancia magnética. Acta Méd. 2019;17(4):340-344. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2019/am194d.pdf
8. Martínez Muñoz HF. Factores predictivos de coledocolitiasis en pacientes llevados a CPRE, con diagnóstico de colelitiasis en el Hospital Universitario Nacional de Colombia [Tesis Especialista en Cirugía General]. Bogotá D.C: Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia; 2020. Disponible en: https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/75646/10307564.2020.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Barkay O, Khashab M, Al-Haddad M, Fogel EL. Minimizing complications in pancreaticobiliary endoscopy. Curr Gastroenterol Rep. 2019;11(2):134–41. DOI: https://doi.org/10.1007/s11894-009-0021-7
10. Morales Martínez I, Molina León O, Echavarría Fraga DR. Resultados en el diagnóstico y el tratamiento de la coledocolitiasis. Acta Méd Centro. 2020;14(1). Disponible en: http://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1112

Enfermedad maligna biliopancreática

Hermidio Hernández Mulet, Mario Jesús García Ayala,
Enrique Rogelio Arús Soler

En los países desarrollados, las enfermedades biliopancreáticas se expresan en 14 de cada 1000 habitantes, proporción que es similar en los Estados Unidos. Las tasas en América Latina son de 6 por cada 1000 habitantes. Esta cifra es menor en África, 4 por cada 1000 habitantes. En Cuba varía de acuerdo a diferentes estudios, de 5 a 6 casos por cada 1000 habitantes, y según el anuario estadístico de 2020, las enfermedades malignas del hígado y las vías biliares son la duodécima causa de enfermedad neoplásica, que ocasionó 827 defunciones con una tasa de mortalidad de 7,4 por 100 000 habitantes.[1]

Son coincidentes los reportes sobre un desplazamiento hacia lo maligno, con una mayor presencia de la neoplasia en la cabeza del páncreas, el colangiocarcinoma y el ampuloma. En el colangiocarcinoma, la tendencia internacional es hacia los tumores de Klatskin y los intrahepáticos, lo que supone un mayor esfuerzo diagnóstico y terapéutico. El crecimiento de la enfermedad maligna de forma general es un hecho, a la mayor expectativa de vida se suma la aparición de la enfermedad en edades más jóvenes y otros factores pendientes de precisión.

Más de cinco décadas han pasado desde que McCune reporta la primera canulación con catéter de la ampolla de Vater, dando paso al continuo desarrollo de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la que ha evolucionado, de solo ser un medio diagnóstico para las enfermedades de las vías biliares y el páncreas a convertirse en un invaluable procedimiento que, sin dejar su papel inicial, hoy es fundamentalmente terapéutico, debido al desarrollo de novedosos medios diagnósticos por imágenes.

Diagnóstico

En lo invasivo, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica sigue siendo el método por imágenes de elección, con una tasa relativamente baja

de morbilidad, del 3 al 5 %, y con la posibilidad de evidenciar y tratar las enfermedades de las vías biliares, de la ampolla de Vater, del páncreas y del duodeno. También continúa siendo indicada en casos con diagnóstico incierto, permitiendo la colección de fluidos, la toma de muestras de tejido para su estudio histológico, la realización de varios procedimientos terapéuticos, con un menor número de complicaciones si se compara con los métodos quirúrgicos convencionales.

Contraindicaciones. En sentido general son las mismas que las de la endoscopia del tracto digestivo superior; no obstante, es muy importante la evaluación clínica individualizada, haciendo énfasis en las comorbilidades y, dentro de ellas, tener muy presente la enfermedad cardiopulmonar y la relación riesgo-beneficio.[1]

Precauciones previas al procedimiento:

- Realizar los estudios de coagulación y amilasa sérica 72 h antes. Las plaquetas pueden estar en valores de hasta 80 000/mm^3 y el tiempo de protrombina prolongado en 2 s.
- Si no hay riesgos de tromboembolismo, suspender los anticoagulantes con una antelación mínima de 10 días.
- Hacer un interrogatorio cuidadoso sobre posibles alergias a los compuestos yodados. De existir, es necesario la desensibilización correspondiente.
- No está contraindicada durante el embarazo.
- En las valvulopatías debe preverse el uso de la antibioticoterapia.
- Hay que contar con todos los recursos necesarios para descompresionar la vía biliar. Es la mejor profilaxis de la sepsis.
- En la pancreatitis aguda de origen biliar debe realizarse la CPRE en las primeras 72 h a partir del inicio del cuadro.[2]

Factores de riesgo para la hiperamilasemia o pancreatitis aguda pos-CPRE:

- Manipulación excesiva del área papilar.
- Opacificación del conducto pancreático principal, fundamentalmente con acinarización por canulación no selectiva de la vía biliar. Hay reportes sobre la colocación de una endoprótesis pancreática como profilaxis de una pancreatitis pos-CPRE, criterio que nuestro grupo de trabajo no tiene en cuenta. La sensibilidad individual al contraste es un hecho innegable.
- Criterios clínicos que indiquen una hipersensibilidad individual al contraste yodado usado.
- No existen medicamentos de rutina totalmente seguros como profilaxis de la pancreatitis aguda pos-CPRE.[2]

Modalidades y medios terapéuticos:

Canulación. Debe ser selectiva de la vía biliar. Las guías hidrofilias son de gran ayuda para el endoscopista. Una vez alcanzada la vía biliar debe evitarse perderla, por lo que debe permanecer siempre la guía en ella. De fallar lo anterior, puede recurrirse al

precorte papilar en dirección biliar con el esfinterótomo en aguja, y todas las precauciones necesarias. Nuestro servicio tiene una gran experiencia en su uso.[3]

Procedimiento. Para la realización de la CPRE se emplea un equipo de video, endoscopia Olympus Evislexera, con el duodenoscopio TJF Q190V de visión lateral u otra tecnología similar y con el procedimiento convencional. Debe ser ejecutado por gastroenterólogos y un personal de enfermería entrenados en el manejo de estas afecciones.

Para la canulación de la ampolla de Vater de forma selectiva se utilizan los esfinterótomos de la marca Olympus y Wilson Cook, con apoyo de una guía atraumática y precorte papilar. Se usa como medio de contraste la biligrafina preparada al 38 % y aplicada con jeringuillas plásticas de 20 mL.

Para la estenosis esofágica son usados esfinterótomos de doble y triple lumen de las marcas Olympus y Wilson Cook.

Las endoprótesis utilizadas son de dos tipos: modelo Amsterdam, con diámetros entre 10 y 12 french y modelo Tannenbaum-Soehendra con similares diámetros. Todas son colocadas a través de las guías metálicas atraumáticas vestidas y de forma convencional con los empujadores correspondientes.[3]

Complicaciones. Se considera como complicación a todo evento adverso que ocurra durante los 30 días ulteriores a su realización y relacionados con el procedimiento. La incidencia global, de acuerdo con diferentes series, oscila en un amplio rango, del 4 al 23,9 %, y la mortalidad del 0,1 al 1,5 %.

Los factores predisponentes se expresan en tres grupos y dos tipos:

- Grupo 1. Los relacionados con el paciente (sexo femenino, edad temprana, historia de pancreatitis previa, coagulopatía, entre otros).
- Grupo 2. Los relacionados con la CPRE (difícil canulación, canulación pancreática, esfinterotomía pancreática, esfinterotomía de precorte, otros).
- Grupo 3. Los relacionados con la experiencia del endoscopista (bajo número de procedimientos de CPRE, menor a 150 durante su entrenamiento).[2]

Las complicaciones tempranas son:

- Pancreatitis aguda. Es la más frecuente: 1,6 al 41,7 %, puede cursar dentro del espectro de muy leves a muy graves, estas últimas temidas debido a la morbilidad y la mortalidad asociadas entre el 0,1 y el 0,7 %.
- Colangitis: 3,1 %.
- Colecistitis aguda: 3 %; más frecuente en los enfermos con litiasis vesicular.
- Hemorragia: 2 %, a veces acompañado de hematoma hepático o intrabdominal.
- Perforación duodenal: 1,3 %, con un riesgo de mortalidad del 0,1 al 1 %, y cuyo retraso en el diagnóstico podría elevarla hasta cifras entre el 8 y el 23 %. En el acto operatorio solo se logra identificar la ruptura en menos de un tercio de los pacientes.
- Perforación duodenal libre: tratamiento quirúrgico convencional.

- Los efectos secundarios a la sedación han sido reportados con una frecuencia menor del 0,5 %.
- Otras complicaciones reportadas son íleo paralítico, diarreas relacionadas con antibióticos, absceso hepático, neumotórax/neumomediastino, perforación de un divertículo colónico, hematoma duodenal, aire en la vena porta, impactación de artefactos terapéuticos, embolismo aéreo cerebral, perforación del conducto biliar y pancreático, fístula pancreática, trombosis de la porta, infección de un seudoquiste pancreático, hematoma subcapsular.

  La complicación tardía puede ser la estenosis papilar, excepcional.

Enfermedades más frecuentes

Colangiocarcinomas. Son tumores malignos originados en el epitelio de los conductos biliares intra- y extrahepáticos. Fueron descritos por primera vez en 1840 por Duvand-Fardel. Son poco frecuentes y constituyen entre el 0,5 y el 2 % de los cánceres digestivos diagnosticados, con una incidencia de 1,2 casos por cada 100 000 habitantes. En Estados Unidos es la cuarta causa de muerte, con cerca de 3000 casos anualmente. La incidencia del carcinoma biliar es bastante heterogénea, está en dependencia de las zonas geográficas. Es mucho más frecuente en Asia, Europa Oriental y América del Sur, con predominio en hombres y después de la sexta década de la vida.[4, 5, 6]

Puede asociarse al consumo de alcohol y a otras entidades como: colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Caroli, colitis ulcerosa, enfermedad quística biliar congénita, litiasis crónica e infección por gramnegativos, así como a las parasitosis, *Clonorchis sinensis* y *Opistorchis viverrini*, quiste coledociano, exposición a contraste carcinogénico (torotrash y químicos industriales), cirrosis hepática y hepatitis C, hepatolitiasis, malformaciones del tracto biliar, fibrosis quística hepática, síndrome de Lynch, papilomatosis biliar, diabetes *mellitus*, enfermedad inflamatoria intestinal, índice de masa corporal elevado.

No se ha determinado hasta el momento ningún marcador tumoral serológico específico, pero pueden elevarse el antígeno carbohidrato CA 19-9 (en el 85 %), el antígeno del cáncer CA-125 (del 40 al 50 %) y el antígeno carcinoembrionario (en el 30 %).[4-6]

La confirmación histológica preoperatoria no es obligatoria, ya que la citología es positiva solo en el 30 % de los casos. Un resultado negativo no descarta la malignidad y podría perderse la oportunidad del tratamiento precoz. La positividad aumenta con las biopsias repetidas; actuación no justificada porque el 90 % de las obstrucciones biliares (OB) a ese nivel son colangiocarcinomas.

Centros holandeses y suizos han aplicado la fototerapia endoscópica asociada al drenaje biliar. Aplican un fotosensibilizador intravenoso y un haz de luz endoscópico, logrando un efecto tumoricida.

La patogénesis del colangiocarcinoma es multifactorial y pueden reconocerse varios factores de riesgo:

- Demográficos: edad avanzada, sexo femenino, obesidad y áreas geográficas específicas (India, Sudamérica, Pakistán y Japón). Por cada 5 puntos de aumento en el índice de

masa corporal (IMC), se incrementa el riesgo relativo 1,59 en mujeres y 1,09 en hombres. En la variabilidad demográfica pueden influir aspectos ambientales y dietéticos, pero también aspectos genéticos.
- Exposición a tóxicos, como metales pesados, radón y tabaco.
- Infecciones: se ha observado una asociación con la infección por *Helicobacter pylori*, parásitos (*Clonorchis sinensis*, *Opistorchis viverrini*) y el estado de portador crónico de la *Salmonella typhi*.[6]

Clasificación internacional de enfermedades (ICD-O):
- Conducto hepático común (tumor de Klatskin), según la clasificación de Bismuth-Corlette:
  - Tipo I: afecta al conducto hepático común.
  - Tipo II: afecta a la confluencia de los conductos hepáticos.
  - Tipo III-A: afecta a la confluencia de los conductos y el conducto hepático derecho.
  - Tipo III-B: afecta a la confluencia de los conductos y al hepático izquierdo.
  - Tipo IV: afecta a ambos conductos hepáticos y a su confluencia.
- Vesícula biliar.
- Conducto cístico.
- Conducto biliar común, colédoco.[6]

Cáncer del páncreas. Representa el 1 % de las neoplasias que afectan a los hombres y el 2,5 % a las mujeres. Es el segundo tumor gastrointestinal más frecuente. A pesar de su baja incidencia, es la cuarta causa de muerte por cáncer en todo el mundo, ocupando el 5 % de las muertes por enfermedad maligna. Esta alta mortalidad se debe a la elevada incidencia de tumores en estadios muy avanzados al momento del diagnóstico, a su agresivo comportamiento y a la falta de tratamientos eficaces que ayuden a mejorar la supervivencia. En general, menos del 5 % de los enfermos estarán vivos a los 5 años del diagnóstico.[4, 5]

En Europa, se estima que tiene una incidencia de 78 000 casos y en Estados Unidos de 32 000 casos. En el momento del diagnóstico, menos del 20 % de los pacientes pueden ser beneficiados con una resección quirúrgica de la lesión. Tras la resección quirúrgica, la supervivencia suele ser de 10 a 20 meses.

Son factores de riesgo fundamentales para el tumor en la cabeza del páncreas, diabetes, tabaco (59 %), alcohol (34 %) y la pancreatitis crónica, con un efecto sinérgico entre ellos. La colecistectomía no aumenta el riesgo y se sugiere una interacción entre el tabaquismo y la predisposición genética, no así la predisposición sola. Hay que tener en cuenta que la obesidad y los antecedentes familiares pueden estar presentes hasta en el 80 %.[4, 5]

Se presenta generalmente en una edad comprendida entre los 60 y los 80 años, periodo además con una mayor mortalidad. Es infrecuente antes de los 60 años, en cuyo caso debe descartarse la asociación con una alteración genética. Los pacientes con un tumor resecable, tendrán una supervivencia de 13 a 20 meses, en aquellos con una enfermedad

localmente avanzada será algo menor, entre 6 y 10 meses, y si hay invasión metastásica, será apenas de 3 a 6 meses.

El cáncer de páncreas es uno de los tumores más difíciles de diagnosticar, debido a que los síntomas suelen aparecer en estadios avanzados y su ubicación anatómica impide que las lesiones más pequeñas sean detectadas en revisiones rutinarias.[4] La colangiopancreatoresonancia (CPRM) detecta tumores menores de 2 cm, permite visualizar pequeñas metástasis y es útil en la sospecha del tumor pancreático no confirmado por tomografía axial. Tiene como inconveniente que no brinda la posibilidad de obtener material para el estudio citológico. Por lo anterior, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se ha convertido en el pilar del diagnóstico diferencial de la unión pancreatobiliar, brinda una especificidad y sensibilidad de alrededor del 95 % y permite tomar muestras para la histología.

La cirugía es la única opción curativa para el cáncer del páncreas, pero con la desventaja de que solo del 5 al 25 % de los tumores serán candidatos a ser resecados al momento del diagnóstico.[4, 5]

Tumor en la cabeza del páncreas. Los criterios por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica son: presencia de una estenosis irregular del conducto pancreático principal con dilatación prestenótica y normalidad del segmento cercano a la papila, además de:

- Obstrucción completa del conducto pancreático principal.
- Afinamiento progresivo del conducto de Wirsung.
- Desplazamiento de las ramas secundarias, en ausencia de signos de pancreatitis crónica.
- Signo del doble conducto.
- Estenosis única central o en cola de ratón.

Ampulomas. La ampolla de Váter es un sitio anatómico complejo, donde se unen el duodeno, el sistema ductal pancreático y el biliar. Esta área tiene una mayor incidencia de malignidad y de transformación neoplásica debido, probablemente, a la producción de carcinógenos locales a través de las interacciones combinadas de los componentes de la bilis, el jugo pancreático y el contenido duodenal. Representan del 2 al 3 % de los cánceres digestivos operados. Son más frecuentes en hombres y alrededor de los 60 años. Su pronóstico es más favorable que el de los tumores de la vía biliar y del páncreas. El síntoma más frecuente es la ictericia, la que puede ser intermitente, lo que le confiere un mayor valor semiológico. Los pacientes pueden presentar un síndrome general, prurito y manifestaciones de colangitis.

El examen de elección es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ya que permite visualizar directamente el tumor, y al contrastar las vías biliares y pancreáticas, se puede conocer su extensión, realizar la toma de biopsia y la citología. La terapéutica ideal es la resección curativa. En aquellos tumores menores de 1 cm el tratamiento es local, por resección endoscópica con lazo, la ablación endoscópica y la ampulectomía quirúrgica. En los mayores de 1cm, una vez excluida la enfermedad metastásica, el procedimiento a realizar es una duodenopancreatectomía cefálica mediante la técnica de Whipple.

Cuando el tumor es irresecable, el tratamiento paliativo se efectúa por la vía endoscópica o quirúrgica, la segunda se lleva a cabo mediante la realización de una anastomosis bilioentérica, asociada o no a una gastroyeyunostomía. La terapéutica endoscópica consiste en una esfinterotomía biliar con colocación de una endoprótesis; y cuando coexiste con una estenosis duodenal por infiltración, se asocia a una prótesis duodenal autoexpandible, con esto puede prolongarse la supervivencia del paciente y su calidad de vida.[8, 9]

Los criterios por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica son: estenosis distal de la vía biliar, masa tumoral en la papila de Vater, y que se corrobore su origen histológico mediante biopsia de la lesión.[10]

Referencias bibliográficas

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2): 237-67. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009
2. Barkay O, Khashab M, Al-Haddad M, Fogel EL. Minimizing complications in pancreaticobiliary endoscopy. Curr Gastroenterol Rep. 2009;11(2):134–41. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281701/
3. Ramos Pachón C, González Cansino J. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: 40 años de desarrollo. Invest Med Quirúrg. 2009;1(2):49-56. Disponible en: https://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/82
4. Aguagallo Jerez MM. Comportamiento de las enfermedades biliopancreáticas por CPRE en el Hospital Clínico Quirúrgico HHA [tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; 2022.
5. Gutiérrez Higuera H. Resultados de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en el tratamiento de las enfermedades biliopancreáticas [tesis]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras; 2021.
6. Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. Surg Clin North Am. 2019;99(2):315-35. DOI: https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.12.004
7. Zografos George N, Farfaras A, Zagouri F, Chrysikos D, Kostas K. Cholangiocarcinoma: principles and current trends. Hepatobiliary Pancreat DisInt. 2011;10(1):10-20. DOI: https://doi.org/10.1016/s1499-3872(11)60001-5
8. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiaro G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. Ann Surg. 1994;219(3):275-80. DOI: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1243135/
9. Salem MM, Hassan YH, Zeyada AI. Management of postcholecystectomy obstructive jaundice. Egyptian J Hosp Med. 2019;74(7):1566-76. DOI: https://doi.org/10.21608/ejhm.2019.28115
10. Artifon ELA, Tchekmedyian AJ, Aguirre PA. Colangiopancreatrografía retrógrada endoscópica: una técnica en permanente evolución. Rev Gastroenterol Perú. 2013;33(4):321-7. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292013000400006



Hemorragia digestiva alta

Yanel Guisado Reyes, Hermidio Hernández Mulet, Mario Jesús García Ayala

La hemorragia digestiva alta (HDA) se define como toda pérdida de sangre originada en el tracto digestivo, entre la región faringoesofágica y el ángulo de Treitz, de una intensidad suficiente para que se exprese en forma de hematemesis, de melena o de ambas, o con menor frecuencia, como hematoquecia.

En este concepto se incluyen también aquellas hemorragias de los órganos vecinos que vierten su sangrado a esta parte del tubo digestivo, bien por orificios naturales, como en el caso de las hemorragias del árbol biliopancreático o por orificios patológicos, como en las fístulas aortodigestivas.

La hemorragia digestiva alta se divide en dos grupos, las debidas a hipertensión portal y la hemorragia digestiva alta no variceal (HDANV), como se le conoce también, y que encierra un importante número de lesiones no relacionadas con el aumento de la presión en el territorio portal.

Este protocolo asistencial tiene entre sus objetivos normalizar la terapéutica farmacológica, endoscópica y quirúrgica de los pacientes con hemorragia digestiva, así como facilitar guías para la aplicación de los tratamientos farmacológicos, endoscópicos, de radiología intervencionista y quirúrgico de los pacientes con hemorragia digestiva.

Criterios diagnósticos

Para establecer el diagnóstico de la hemorragia digestiva alta no variceal es necesario:

- Confirmación de melena o hematoquecia a través de la visualización directa de las heces o por tacto rectal.
- Confirmación de hematemesis con visualización directa del vómito sanguinolento, lavado gástrico positivo para presencia de sangre en el estómago o salida espontánea de sangre a través de una sonda nasogástrica colocada a un paciente hospitalizado.[1]

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones varían según la localización, volumen del sangrado y velocidad del tránsito intestinal. Pueden presentarse con:

- Hematemesis. Vómito de sangre roja fresca o restos hemáticos digeridos 'posos de café'; constituye el 55 % de los síntomas al inicio. En este caso se debe descartar sangrado del sistema otorrinolaringológico o hemoptisis.
- Salida de sangre por sonda de Levine. En los pacientes hospitalizados, especialmente en unidades de cuidados intensivos, la salida de sangre o contenido hemático a través de la sonda nasogástrica, unido a cambios hemodinámicos y de los valores hematológicos, son suficientes para el diagnóstico de hemorragia digestiva alta no variceal. Esto tiene relevante importancia en el hospital, debido a que la mayoría de estos cuadros ocurren en las diferentes unidades de cuidados intensivos.
- Melena. Heces negras, brillantes, pastosas, pegajosas y malolientes; constituye el 80 % de los síntomas iniciales. Requiere que la sangre permanezca de 6 a 8 h en el tubo digestivo y un volumen de 100 a 200 mL. Habitualmente, corresponde a hemorragia digestiva alta, aunque puede corresponder a hemorragia digestiva baja con tránsito lento.
- Hematoquecia. Heces sanguinolentas, las que habitualmente indican hemorragia digestiva baja (HDB), pero pueden aparecer en la hemorragia digestiva alta con tránsito rápido y pérdidas sanguíneas importantes.
- Síntomas de hipovolemia. Presencia de síncope, hipotensión, disnea, ángor, taquicardia, mareos, sudoraciones, frialdad y sensación inminente de muerte, sin manifestaciones externas de sangrado.
- Hemorragia de origen oscuro. Indica la presencia de una hemorragia que persiste o recurre, de causa no filiada, tras la realización de endoscopia alta y baja. Este tipo de hemorragia se presenta de dos formas: como hemorragia oscura-oculta, manifestada con anemia ferropénica y pruebas positivas para sangre en heces, y como hemorragia de origen desconocido, pero visible.[1]

Diagnóstico diferencial. La hemorragia digestiva alta es un cuadro aparatoso y bastante característico, en el que el diagnóstico suele ser bastante claro, no obstante, hay determinadas condiciones que deben tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial de la hemorragia digestiva alta no variceal.

En la melena debe descartarse el consumo de sustancias o medicamentos que puedan teñir las heces de color negro, como el consumo de sales de bismuto, sales de hierro, morcilla y otros alimentos que contengan cantidades suficientes de sangre animal.

La hematemesis hay que diferenciarla de la hemoptisis, que es el sangrado proveniente del tracto respiratorio, que se caracteriza por una sangre roja, rutilante, fresca, aireada, generalmente precedida de tos. También es necesario descartar las hemorragias nasales, faríngeas y de la cavidad bucal.[1]

Clasificación y evaluación pronóstica. La hemorragia digestiva alta no variceal se clasifica fundamentalmente para la orientación, hacia establecer criterios pronósticos que permitan estratificar el riesgo del paciente de un tratamiento médico y endoscópico fallido, de que se repita un nuevo episodio de sangrado o la mortalidad. De esta manera, se

recomienda el uso de escalas pronósticas como instrumento de soporte para la estratificación precoz de los pacientes con bajo y alto riesgo de recidiva hemorrágica y de muerte.

La estratificación clínica inicial de un paciente con hemorragia digestiva alta no variceal puede ser, según el grado de la hemorragia, como lo propone el Comité de Trauma del Colegio Americano de Cirujanos. La clasificación en grados de la pérdida sanguínea por el Advanced Trauma Life Support (ATLS) del Comité de Trauma del Colegio Americano de Cirujanos[1, 2] y la escala de Blatchford para el pronóstico de la hemorragia digestiva alta [3] es la que se utiliza por el grupo de trabajo de los autores.

El índice pronóstico de Rockall[4, 5] es fácil de calcular en la práctica clínica a partir de la evaluación de 5 variables obtenidas al ingreso del paciente. Las variables utilizadas para su cálculo son: edad, situación hemodinámica, enfermedades asociadas, lesión causante de la hemorragia y signos de hemorragia reciente.

La escala de Blatchford utiliza datos clínicos y de laboratorio, y permite identificar pacientes de muy bajo riesgo, mientras que la escala completa de Rockall incluye variables endoscópicas. Sin embargo, las diferentes escalas pronósticas no parecen superiores al juicio clínico para predecir recidiva y mortalidad. A pesar de ello, el criterio más aceptado reconoce como favorable a la estratificación de los pacientes, estimando que las escalas permiten una mayor estandarización que el juicio clínico. Se prefiere la clasificación de Blachtford preendoscopia y la de Rockall posendoscopia.[3, 4, 5]

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas. Dentro de las pruebas básicas para el diagnóstico de hemorragia digestiva alta no variceal se encuentran:

- Hemograma urgente.
- Conteo de plaquetas.
- Hemoquímica urgente: urea, glucemia, creatinina, aminotransferasas (ALAT y ASAT), fosfatasa alcalina (FAL), bilirrubinas, albúmina.
- Coagulograma mínimo: tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina con caolín (TP y TPT-caolín).
- Ionograma urgente: cloro, sodio y potasio (Cl, Na y K).
- Grupo y factor Rh.

Estudios endoscópicos:

Panendoscopia digestiva superior. La endoscopia debe realizarse tan pronto como sea posible. En la hemorragia digestiva alta no variceal grave se puede realizar cuando se consiga la estabilidad hemodinámica; lo ideal sería practicarla dentro de las 12 h (endoscopia precoz) siguientes al ingreso, y nunca después de las 24 h, porque disminuye el rendimiento diagnóstico.[1-6]

La endoscopia precoz podría inducir estancias hospitalarias más cortas, costos más bajos y reducir la necesidad de transfusión en pacientes con hemorragia grave. Las variables que aconsejan endoscopia precoz son: aspirado de sangre fresca por sonda nasogástrica, inestabilidad hemodinámica, hemoglobina inferior a 80 g/L y recuento de leucocitos superior a $12 \cdot 10^9$/L. Siempre hay que tener presente las contraindicaciones del examen.[6]

Contraindicaciones de la panendoscopia oral:

- Absolutas:
  - Inestabilidad hemodinámica o cardiopulmonar grave.
  - Insuficiencia respiratoria grave (PO_2 menor que 55 mm Hg).
  - Posoperatorio reciente (menos de 7 días) de cirugía del tracto digestivo superior.
  - Sospecha o certeza de perforación de víscera hueca.
- Relativas:
  - Infarto agudo de miocardio reciente.
  - Aneurisma de aorta torácica.
  - Cirugía toracoabdominal reciente.
  - Falta de cooperación del paciente.

Los objetivos y beneficios de la endoscopia en la hemorragia digestiva alta no variceal se exponen a continuación:

- Identificar la fuente del sangrado para decidir el tratamiento adecuado.
- Detectar aquellos pacientes con lesiones de bajo riesgo y que pueden ser dados de alta precozmente.
- Determinar el riesgo de recurrencia de una hemorragia, identificando las lesiones con mayor riesgo de resangrado o mortalidad, o ambos.
- Realizar hemostasia endoscópica en pacientes con lesiones de alto riesgo, lo que disminuye la recidiva, la cirugía y la mortalidad.
- Disminuir el costo de la asistencia, pues evita ingresos innecesarios de pacientes con bajo riesgo y acorta la estancia de aquellos con lesiones de alto riesgo.[1]

A continuación, se ofrece la clasificación endoscópica de Forrest de la úlcera con hemorragia digestiva alta:[1-6]

- Ia: hemorragia activa, en chorro o *jet*.
- Ib: babeante o resumado.
- IIa: vaso visible no sangrante, signos de hemorragia reciente.
- IIb: coágulo adherido.
- IIc: base o mancha negra.
- III: sin signos de hemorragia.

Enteroscopia. Este estudio se indica en aquellos pacientes en los cuales la endoscopia superior fue negativa y presentan signos de sangrado. Puede realizarse mediante enteroscopia por pulsión, enteroscopia de simple o doble balón y enteroscopia en espiral. En nuestro país está a disposición la enteroscopia por pulsión y la de doble balón, esta última en el Instituto de Gastroenterología y en el Centro de Cirugía de Mínimo Acceso.

Estos exámenes desempeñan un papel importante en el estudio de la hemorragia digestiva de origen oscuro y pueden identificar lesiones distales al ángulo de Treitz.[1,6]

Angiografía. Está indicada en los sangrados severos sin causa demostrable por la endoscopia alta y baja; permite localizar la extravasación de sangre cuando el débito sea

mayor de 0,5 mL/min, debido al poco tiempo (30 s) que dura el contraste en el árbol vascular. La sensibilidad y especificidad de la arteriografía mesentérica está entre el 30 y el 50 % y la especificidad es del 100 %. Una ventaja adicional del método es su capacidad para realizar terapéutica mediante infusión intrarterial de vasopresina, embolización de material reabsorbible (Gelfoam) o no reabsorbible (coils).

En los pacientes con sangrado gástrico, el origen de la hemorragia depende en el 85 % de la arteria gástrica izquierda. Por este motivo, en casos con hemorragia digestiva alta no variceal grave y arteriografía normal, se preconiza la embolización profiláctica de la arteria gástrica izquierda, especialmente si hay una lesión sangrante en su territorio o hay alto riesgo de fallo multiorgánico ante una recidiva.

La arteriografía debe ser debidamente indicada, pues tiene como inconveniente la imposibilidad de determinar la causa del sangrado, además de complicaciones como la formación de hematomas, trombosis de la arteria femoral, reacciones al contraste, daño renal agudo, isquemia intestinal y ataques transitorios de isquemia.[1-6]

La figura 5.14 muestra el algoritmo de actuación diagnóstica de la hemorragia digestiva alta.

Recomendaciones terapéuticas

El tratamiento de la hemorragia digestiva alta no variceal comprende tres etapas importantes:

- Profilaxis del episodio de sangrado. Son aquellas medidas encaminadas a evitar que una persona con riesgo desarrolle el episodio. Se ajusta fundamentalmente a pacientes hospitalizados, y más al enfermo crítico.
- Tratamiento del episodio agudo. Corresponde a todas las medidas dirigidas a controlar la hemorragia y evitar las complicaciones, incluida la muerte.
- Profilaxis del resangrado. Son aquellas acciones encaminadas a evitar que el paciente presente un nuevo episodio de resangrado.

Profilaxis del episodio de sangrado

Son una serie de acciones que van dirigidas al paciente hospitalizado en la UCI, donde existe un mayor riesgo para desarrollar úlceras por estrés y presentar un cuadro de hemorragia digestiva alta no variceal grave, entre ellas:

- Identificar pacientes con alto riesgo de sangrado por lesiones agudas de la mucosa gástrica (úlceras por estrés):
  - Si el paciente tiene bajo riesgo se indica omeprazol (bulbo 40 mg) 1 bulbo intravenoso diluido, a pasar cada 12 h.
  - Si el paciente es de alto riesgo y no hay signos de insuficiencia hepática o hepatotoxicidad, se debe utilizar el omeprazol en infusión, en dosis de 8 mg/h. El omeprazol es siempre preferible a los antiH2.
- Alimentación enteral, siempre que sea posible, o comenzar lo antes posibles en sujetos que la tenían suspendida debido a su afección.

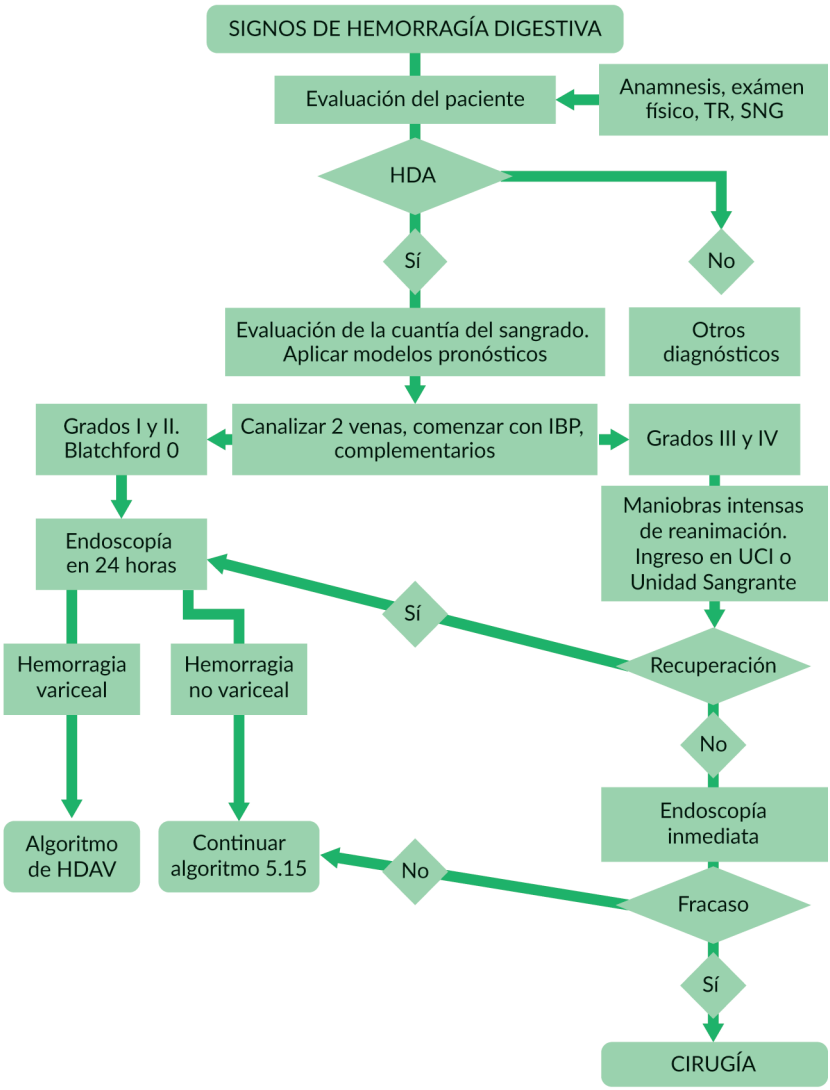


Fig. 5.14. Algoritmo de actuación inicial ante un paciente con hemorragia digestiva alta. *Leyenda:* TR, tacto rectal. SNG, sonda nasogástrica. HDAV, hemorragia digestiva alta variceal. IBP, inhibidores de la bomba de protones. UCI, unidad de cuidados intensivos.

Episodio agudo

El tratamiento de un paciente con una hemorragia digestiva alta no variceal depende de diferentes condiciones, como la procedencia del enfermo (extrahospitalaria u hospitalizado en sala abierta o en UCI), la gravedad de la hemorragia, la disponibilidad de recursos y el entrenamiento del personal médico. Estas características condicionan la conducta terapéutica y sus pautas fundamentales:

Estabilización hemodinámica:

- La principal causa de mortalidad en los pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal es la descompensación de las afecciones cardiovasculares inducidas por la hipovolemia.
- La estabilización hemodinámica es la primera acción terapéutica a realizar, y se ha demostrado que la corrección de la hipotensión disminuye la mortalidad.
- En los pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal grados I y II pueden utilizarse solo cristaloides, en aquellos que presentan grados III y IV deben añadirse hemoderivados (plasma y concentrado de hematíes).
- Se debe transfundir a los pacientes con hemoglobina menor a 70 g/L para alcanzar una entre 80 y 90 g/L. A los pacientes con afecciones cardiovasculares (isquemia cardiaca, cirugía cardiovascular, insuficiencia cardiaca) debe transfundirse con valores de hemoglobina entre 60 y 100 g/L. Este umbral de transfusión no es rígido, depende de la afección de base, el estado hemodinámico, los marcadores de hipoxemia tisular y el riesgo de resangrado o la presencia de hemorragia activa.

Pasar sonda nasogástrica para confirmar la presencia del sangrado:

- La salida de sangre roja fresca es un signo de riesgo de resangrado y necesidad de endoscopia precoz.
- La ausencia de sangre en la aspiración nasogástrica no excluye la posibilidad de hemorragia, como puede verse en los sangrados duodenales con píloro continente.
- La administración de suero helado por la sonda de Levine está contraindicada, ya que es ineficiente y comporta riesgo para el paciente. Tampoco se recomienda la administración de solución con adrenalina por esta vía.
- En los pacientes hospitalizados en UCI, la salida de líquido hemático a través de una sonda nasogástrica indica la presencia de una hemorragia digestiva alta y se impone la evaluación endoscópica.

Corrección de las alteraciones del coagulograma:

- Se deben corregir los trastornos de la coagulación en pacientes tratados con anticoagulantes y hemorragia aguda. Dicho tratamiento no debe retrasar la endoscopia de urgencia.
- Los crioprecipitados constituyen la principal indicación de corrección de la coagulopatía, aunque el tratamiento es individualizado, según las características de cada enfermo.
- No hay evidencia concluyente acerca de la utilidad de corregir la anticoagulación en pacientes con cociente internacional normalizado (INR) en el rango terapéutico (1,5 a 3). Es posible aplicar terapéutica endoscópica cuando el cociente está en dicho rango, sin que aumente el riesgo de recidiva, cirugía o mortalidad.
- Administrar concentrado de plaquetas en pacientes con plaquetopenia grave y sangrado activo.[7]

Estas medidas cobran especial importancia para los pacientes de cirugía cardiovascular, como la cirugía valvular, donde es necesario mantener un cierto grado de anticoagulación.

Tratamiento medicamentoso:

- *Inhibidores de la bomba de protones* (IBP). Está siempre indicado el tratamiento con IBP antes de la endoscopia para reducir la frecuencia de estigmas endoscópicos de alto riesgo y, por tanto, la necesidad de terapia endoscópica. Los inhibidores de la bomba de protones son efectivos para reducir los signos de alto riesgo; y su administración a altas dosis, tanto en la profilaxis del sangrado como del resangrado, ha demostrado ser costo-efectiva: omeprazol, bulbo de 40 mg, dosis de ataque de 80 mg, en bolo, después continuar con una infusión de 8 mg/h.
- *Bloqueadores de los receptores tipo 2 de la histamina* (*antiH2*). Los antiH2 son una opción en el tratamiento y la profilaxis de la úlcera por estrés y la hemorragia digestiva alta no variceal en el paciente crítico, y pueden usarse como tratamiento inicial del episodio agudo, pero siempre que no haya disponibilidad de los inhibidores, ya que sus resultados terapéuticos son inferiores: cimetidina (ámpula 300 mg) en dosis de 900 a 1200 mg/día (habitualmente, un ámpula cada 6 h). Ranitidina (ámpula 150 mg) en dosis de 300 a 600 mg/día, dos dosis por día cada 12 h.[1-7]
- Otros medicamentos:
  - *Citoprotectores.* El sucralfato no cuenta con evidencia que demuestre su efecto terapéutico. Se indica como tratamiento adyuvante a los inhibidores de la bomba de protones. Se tritura una tableta (1 g) y se administra cada 6 u 8 h.
  - *Procinéticos.* Pueden ser utilizados para evacuar el contenido gástrico rápidamente y mejorar la visualización endoscópica. La de mejores resultados es la eritromicina intravenosa, bulbos de 500 mg a pasar en bolos. Sin embargo, su uso no ha demostrado disminuir el tiempo de hospitalización, el uso de trasfusiones, ni la necesidad de cirugía, por lo que su aplicación debe ser individualizada.
  - Somatostatina y sus análogos. Estos medicamentos no han mostrado eficacia terapéutica en la hemorragia digestiva alta no variceal, se indican para el sangrado secundario a hipertensión portal.
  - Antibióticos. No se usan habitualmente en los cuadros de hemorragia digestiva alta no variceal, su uso se justifica como tratamiento de una sepsis concomitante. En la hemorragia por hipertensión portal sí desempeñan un papel importante (véase el protocolo de cirrosis hepática complicada).[6, 7]

Tratamiento endoscópico:

La terapéutica endoscópica en la hemorragia digestiva alta no variceal tiene una indicación precisa: lesión endoscópica con alto riesgo de resangrado o mortalidad. El tratamiento hemostático no está indicado en pacientes con lesiones endoscópicas de bajo riesgo. La úlcera limpia o con mancha de hematina tiene un riesgo de recidiva hemorrágica inferior al 5 %, por ello, no debe tratarse.

Cuando se detecta un coágulo adherido, debe aplicarse lavado para desprenderlo y aplicar, si es necesario, tratamiento endoscópico de la lesión subyacente. El lavado vigoroso del coágulo con bomba de agua expone los estigmas endoscópicos en el 26 al 43 %

de los casos, el 70 % son de alto riesgo. Si no se desprende el coágulo y no se realiza tratamiento endoscópico, el riesgo de recidiva hemorrágica varía de entre el 0 al 8 % hasta el 25 al 35 %. La disparidad de estos datos es controversial en cuanto al tratamiento óptimo de los coágulos adheridos, sin embargo, diferentes estudios han mostrado las ventajas del tratamiento endoscópico frente a la conducta expectante, sin incremento de las complicaciones.

Se recomienda el lavado intenso, de no lograrse el desprendimiento del coágulo, se puede realizar tratamiento endoscópico con inyección de sustancias. La opción de remover el coágulo mediante asa de polipectomía (método de la guillotina) o con pinza de biopsia y su posterior tratamiento endoscópico, quedará a decisión del endoscopista actuante.

El sangrado activo y el vaso visible no sangrante tienen una incuestionable indicación de terapia endoscópica. Hay suficiente evidencia que muestra que el tratamiento endoscópico reduce el riesgo de resangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad.

Contraindicaciones. Las contraindicaciones de la terapéutica endoscópica son las mismas que para la realización de la endoscopia.

Modalidades de tratamiento endoscópico. Las principales modalidades de tratamiento endoscópico son térmicas o no térmicas.

Métodos térmicos:

- Con contacto hístico:
  - Electrocoagulación bipolar.
  - Electrocoagulación multipolar.
  - Sonda de calor.
- Sin contacto hístico:
  - Argón plasma.
  - Nd Yag láser.

Métodos no térmicos:

- Inyección de sustancias:
  - Adrenalina.
  - Polidocanol.
  - Etanolamina.
  - Otras: solución salina, agua destilada.
- Métodos mecánicos:
  - Hemoclips.
  - Bandas elásticas, endolazos.
- Medidas tópicas:
  - Adhesivos, colágenos.
  - Factores de la coagulación.

En el Hospital hermanos Ameijeiras se recomienda la embolización arterial antes de la cirugía, debido a que se disponen de las condiciones materiales y del personal adiestrado para realizarla con éxito. De no resultar efectiva la embolización arterial, el paciente debe ser intervenido quirúrgicamente.

Tratamiento del resangrado

Después de un episodio de sangrado con tratamiento hemostático efectivo, puede ocurrir una recidiva hemorrágica. Ante esta situación el paciente debe ser tratado con una nueva terapia endoscópica. Si fracasa la segunda terapia endoscópica o existe una nueva recidiva hemorrágica, el enfermo debe ser tratado con embolización arterial o cirugía.

Seguimiento endoscópico *(profilaxis del resangrado).* El seguimiento endoscópico en los pacientes hospitalizados a las 24 a 48 h (second look) de la terapia endoscópica no está justificado, porque no ha demostrado ser claramente superior al tratamiento médico intensivo y la observación. El seguimiento posterior al alta hospitalaria tampoco debe ser rutinario, se indica en dependencia de las características propias de la lesión causante de la hemorragia y no del episodio en sí.[6, 7]

Seguimiento clínico. Transcurridas 72 h tras el tratamiento endoscópico, el riesgo de sangrado es bajo, pero no nulo, los pacientes deben continuar con una terapia de inhibidores d la bomba de protones intravenosos, al menos por 72 h. En el caso de los pacientes ingresados en UCI, la terapia debe mantenerse por más tiempo, ya que cumple con la condición de profilaxis del resangrado. Una vez dado de alta, la mayoría de los ensayos clínicos mantienen un inhibidor oral:

- Omeprazol (cápsula 20 mg) una cápsula/día es suficiente. Se recomienda su administración durante cuatro semanas para la úlcera duodenal y ocho para la úlcera gástrica. Los pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico (ASA) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) requerirán tratamiento de mantenimiento.

En los pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal por úlcera péptica deberá estudiarse la presencia de *Helicobacter pylori* durante el episodio, si este resulta negativo, hay que repetirlo dentro de 4 a 8 semanas. El tratamiento erradicador antihelicobacter es altamente efectivo en la profilaxis secundaria.[6, 7]

Criterios de alta hospitalaria precoz:

- Úlcera de base limpia o mancha de hematina.
- Estabilidad hemodinámica.
- Ausencia de enfermedades graves.
- Fácil acceso al hospital y adecuado apoyo familiar en domicilio.

Criterios de hospitalización:

- Escala de Rockall o Blatchford con riesgo intermedio o alto.
- Inestabilidad hemodinámica, grado de hemorragia del II al IV.
- Lesión ulcerosa con signos de sangrado de alto riesgo, como Forrest Ia y Ib, IIa y IIb.[3-7]

En la figura 5.15 se ofrecen las pautas fundamentales de la conducta terapéutica ante una hemorragia digestiva alta no variceal.

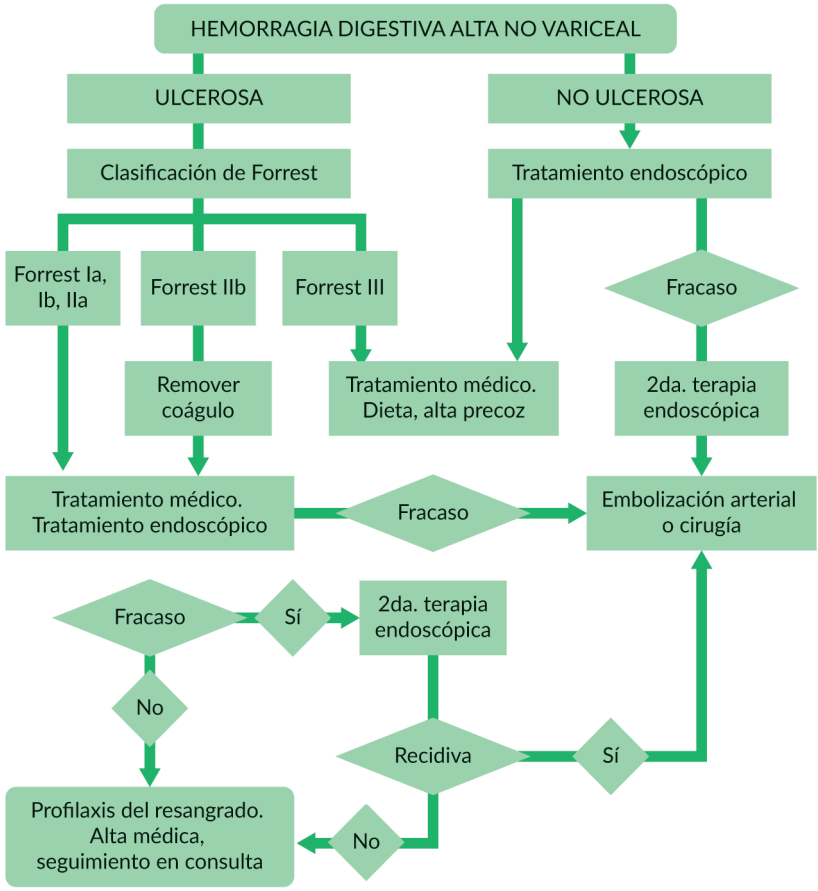


Fig. 5.15. Algoritmo resumen del abordaje terapéutico de la hemorragia digestiva alta no variceal.

Hemorragia digestiva por hipertensión portal

Tratamiento hemostático. La hemorragia digestiva por rotura de várices esofágicas es la complicación principal de la hipertensión portal (HP) y constituye una de las primeras causas de muerte en los pacientes cirróticos. La probabilidad de desarrollar várices esofágicas en un cirrótico es del 83 %, con una prevalencia en estudios endoscópicos del 60 %. Endoscópicamente, las várices esofágicas se clasifican según la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva (OMED 2009) en:[8,9]

- Várices F1: várices esofágicas pequeñas y no tortuosas que se aplanan a la insuflación.
- Várices F2: várices esofágicas tortuosas, pero que ocupan menos del 50 % de la luz del esófago.
- Várices F3: várices esofágicas tortuosas y largas que ocupan más del 50 % de la luz del esófago.

Para la reanimación del paciente cirrótico sangrante se siguen las siguientes medidas generales:

- Hospitalización en unidad de cuidados intensivos o de sangrantes.
- Corregir hipovolemia restableciendo la presión sistólica entre 80 y 90 mm Hg mediante expansores plasmáticos, seguido de transfusión de concentrado de hematíes para mantener el hematocrito alrededor del 30 %, la hemoglobina en 10 g/dL y la diuresis en 40 mL/h o más. Evitar las transfusiones excesivas.
- Colocar catéter venoso central para monitorizar la presión venosa central.
- Colocar sonda nasogástrica para valorar persistencia del sangrado y vaciar el estómago de contenido hemático, lo que facilita la endoscopia y disminuye el riesgo de perforación.
- Colocar al paciente semincorporado, preferentemente en decúbito lateral izquierdo. Se realiza intubación orotraqueal para evitar broncoaspiración en pacientes con encefalopatía o con formación grados III y IV.
- Si se sospecha o hay confirmación de broncoaspiración, iniciar tratamiento antibiótico.
- Prevención de una encefalopatía hepática mediante el empleo de lactulosa o lactitol oral o por sonda y enemas de limpieza.
- Profilaxis de infecciones bacterianas con: norfloxacina oral, 400 mg cada 12 h por 7 días.
- Control hemodinámico estricto con determinaciones de los gases sanguíneos u oximetría indirecta, y radiografías de tórax frecuentes para vigilancia de la función de los órganos vitales y mantener prefunción y oxigenación hística adecuada.
- Mantener la función renal (400 mL/h) y corregir el desequilibrio electrolítico mediante restitución adecuada de líquidos. Evitar el uso de soluciones salinas y fármacos nefrotóxicos. Si la diuresis es inferior a 20 mL/h hay que pensar en el desarrollo inminente de una insuficiencia renal.
- Si el paciente presenta ascitis tensa que comprometa la respiración, valorar la realización de paracentesis de unos 2 a 3 L.
- Realizar endoscopia urgente dentro de las primeras horas cuando el enfermo esté hemodinámicamente estable, para el diagnóstico de la lesión sangrante, que en la mayoría de los casos (75 %) se debe a várices esófagogástricas, gastropatía hipertensiva, lesiones pépticas y erosiones gástricas.
- Reiniciar la alimentación oral después de 24 h sin sangrado.

Hay que considerar un grupo de detalles endoscópicos que permiten evaluar el riesgo de sangrado en este grupo de pacientes, teniendo en cuenta el tamaño de las varices, su localización y los estigmas de sangrado activo y reciente:

- Sangrado activo de una várice (en jet o babeante).
- Pezón blanco sobre una várice.
- Coágulos sobre una várice.
- Várices sin ninguna otra fuente que explique un sangrado.

El pronóstico y riesgo de mortalidad en estos pacientes va a depender en gran medida del grado de gravedad de la hepatopatía (medible por criterios de la clasificación de Child-Pugh-Turcotte), el tamaño de las várices, la presencia de signos rojos en ellas y la existencia de várices gástricas.[8, 9]

El tratamiento tiene como objetivos el control de la volemia, prevenir las complicaciones relacionadas con la hemorragia (infecciones bacterianas, descompensación hepática y fallo renal) y conseguir la hemostasia de la várice sangrante.

El paciente con hipertensión portal, habitualmente, tiene signos clínicos de hemorragia activa con repercusión hemodinámica, por lo que se indica la realización de una endoscopia de urgencia.

Tratamiento farmacológico del paciente cirrótico sangrante. Ante la sospecha de hemorragia por várices, el tratamiento con fármacos reactivos debe incorporarse lo más pronto posible, incluso antes de la endoscopia diagnóstica. Ha demostrado conseguir el control del sangrado en el 75 al 90 % de los casos, sin casi efectos secundarios por vasoconstricción sistémica. Estos fármacos actúan disminuyendo el flujo sanguíneo esplénico, y con ello, reducen la presión portal y la de las várices.

De elección son la terlipresina y la somatostatina. Están en desuso por sus efectos secundarios la vasopresina y el octreótido. Se están evaluando actualmente el lanreótido y el vapreótido, análogos de la somatostatina.

- Terlipresina. Es un análogo sintético de la vasopresina con actividad biológica más prolongada. Infusión intravenosa continua con una dosis inicial de 2 mg de acetato de terlipresina en 24 h y aumentar hasta un máximo de 12 mg de acetato de terlipresina en 24 h. Seguir con 1 mg cada 4 h por 5 días para prevenir recidiva hemorrágica.
- Somatostatina. 3,5 µg/kg/h, o normalmente 6 mg/día para un paciente de 75 kg de peso, administrada como una perfusión continua de 250 µg/h. Se debe ajustar el ritmo a 12 horas o 24 horas (para 3 mg y 6 mg respectivamente). Produce vasoconstricción esplénica selectiva por inhibición de péptidos vasoactivos dilatadores, reduce el flujo sanguíneo portal, colateral y de la vena ácigos, así como de la presión portal. Dosis: bolos de 250 mg. Seguir con 250 a 500 mg/h en infusión continua por 5 días, si la endoscopia confirma hemorragia activa.

La combinación del tratamiento farmacológico y el endoscópico supone actualmente la mejor opción para lograr el cese de la hemorragia y prevenir su recidiva precoz, reduciendo además, las necesidades transfusionales y la tasa de fracaso terapéutico.[8, 9]

Tratamiento endoscópico. Se realiza con las siguientes técnicas:

Bandas elásticas. La ligadura endoscópica de várices, o ligadura endoscópica con bandas, es un procedimiento que utiliza bandas elásticas para tratar las venas dilatadas o várices en el esófago. Estas venas anormales se desarrollan en el esófago y tienen paredes delgadas por las que corre presión arterial alta. Se introduce un endoscopio por la boca hasta el estómago. Por intermedio del endoscopio se colocan las bandas elásticas que amarran todas las várices presentes en el esófago. Se procede a la aspiración de la várice

y se dispara la banda. Se colocarán de 2 a 12 bandas distribuidas radialmente o en espiral ascendente. En ocasiones hay que realizar más de una sesión.

Inyectoterapia con polidocanol del 0,5 al 1,5 %. Se administran de 2 a 5 mL por punción, hasta 40 mL en total, distribuidas igual, de forma radial ascendente. Con una frecuencia semanal hasta criterio del endoscopista y la mejoría del estado clínico-endoscópico.[8, 9]

En el caso de várices gástricas el tratamiento endoscópico con adhesivos tisulares, como el cianoacrilato de n-butilo, es de elección en las várices gástricas aisladas (VGA) y en las varices esofagogástricas Tipo II.

Clasificación de las várices. Las gástricas se clasifican en dos grupos, según Sarin y recomendado por consenso de Baveno III:

- Tipo I: várices esofagogástricas (VEG). Se puede utilizar la ligadura por bandas o el adhesivo tisular. Siempre están asociadas a várices esofágicas y se subdividen en:
  - Tipo 1 VEG. Aparecen como una continuación de las várices esofágicas y se extienden hasta 2 a 5 cm por debajo de la unión gastroesofágica, solo en la curvatura menor del estómago.
  - Tipo 2 VEG. Se extienden hacia el fondo del estómago.
- Tipo II: várices gástricas aisladas (VGA). Se subdividen en:
  - Tipo 1 VGA. Se localizan solo en el fondo en ausencia de várices esofágicas
  - Tipo 2 VGA. se localizan en cualquier lugar del estómago.

Várices duodenales. Son poco frecuentes y están más relacionadas con la hipertensión portal de causa extrahepática que con la cirrosis hepática. La ruptura es inusual, pero cuando sucede suele ser masiva y presenta hasta un 75 % de recidiva. La esclerosis no es muy efectiva, se propone la ligadura endoscópica. Si el tratamiento farmacológico falla, el tratamiento de elección es la derivación portosistémica, ya sea procedimiento de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) o quirúrgica.

Várices perianastomóticas. Deben tratarse mediante inyección de n-butil 2 cianocrilato.

Gastropatía hipertensiva portal. Es la alteración de la microcirculación digestiva que forma ectasia de los vasos (capilares y vénulas) y que se acompaña de inflamación a nivel de la mucosa gástrica. Es causa importante de anemia crónica en pacientes cirróticos con hipertensión portal. Solo en un porcentaje pequeño de pacientes cirróticos (8 a 20 %) se manifiesta en forma de hemorragia aguda. Se podrá valorar el tratamiento de argón plasma coagulación (APC) en los casos que constituya única causa de sangrado.[8, 9]

Tratamiento mediante taponamiento esofágico. Controla transitoriamente el sangrado comprimiendo directamente el punto hemorrágico varicial. Se utilizan dos tipos de sondas de balón:

- Sengstaken-Blakemore (várices esofágicas y gástricas):
  - Se insufla el balón gástrico con 150 a 200 mL de aire y se tira gentilmente de la sonda hasta notar resistencia firme en la unión gastroesofágica.
  - Se insufla el balón esofágico a una presión entre 50 y 60 mm Hg, medida mediante esfigmomanómetro conectado al sistema, presión que se comprobará cada 1 a 2 h.

  - Se asegura la posición de la sonda fijándola a la nariz, se realiza aspiración continua del esófago y del contenido gástrico cada hora mientras dure el taponamiento.
  - Si fuese necesario, se comprobará la posición correcta de la sonda mediante rayos X simple de abdomen.
  - Generalmente, solo con el uso del balón gástrico se obtienen los resultados deseados, al interrumpir el flujo sanguíneo hacia el esófago a través del plexo venoso cardial. El balón esofágico solo debe utilizarse si fuera imprescindible y por personal experimentado.
- Linton-Nachlas (várices gástricas):
  - Posee un único balón gástrico que se insufla con 600 mL de aire y se mantiene tracción externa sobre la sonda fijándola a la nariz.
  - Aunque con el taponamiento puede lograrse hasta el 90 % de control de la hemorragia, no debe utilizarse por más de 24 h.
  - Hay que tener en cuenta que, al producir la deflación del balón, la recidiva de sangrado es de casi el 50 % y puede acompañarse de complicaciones como neumonía aspirativa (hasta en el 50 % de los casos). Por todo ello, se considera un tratamiento de rescate, para evitar el resangramiento y en espera del tratamiento definitivo, cuando la hemorragia no ha podido ser controlada con tratamiento farmacológico y endoscópico.[8,9]

Procedimiento:

- Vaciamiento previo del contenido gástrico.
- Comprobación de operatividad de la luz de la sonda y la ausencia de fugas de la sonda en los balones.
- Lubricación de la sonda e introducción por vía nasal hasta el estómago.

Tratamiento quirúrgico de urgencia. Solo cuando haya fracasado el tratamiento farmacológico y endoscópico (hasta en el 20 % de los casos), pues comporta un alto riesgo en pacientes con insuficiencia hepatocelular marcada.

Derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI). Es un tratamiento de rescate, para controlar la hemorragia hasta que pueda valorarse un trasplante hepático. Consiste en la colocación por vía transyugular de una prótesis entre la vena porta y la vena cava, realizada bajo sedación y anestesia local.

Embolización percutánea de las várices a través del cateterismo transyugular de la vena porta. Puede utilizarse como tratamiento complementario en pacientes con derivación portosistémica percutánea intrahepática para el tratamiento urgente de la hemorragia aguda por várices esofagogástricas, dado el alto índice de complicaciones que comporta.

Tratamiento de las várices gástricas. Las hemorragias por várices subcardiales se tratan y responden del mismo modo que las hemorragias por várices esofágicas, y son responsables del 7 % de los sangrados en pacientes cirróticos, con frecuencia relacionadas con trombosis esplenoportal, por lo que en estos casos, siempre debe investigarse la permeabilidad del eje esplenoportal.

Tratamiento de la gastropatía hipertensiva portal. Es responsable de hemorragias agudas en aproximadamente el 5 % de los pacientes cirróticos y puede ser causa de anemia severa, aun cuando no provocan episodios de sangrado agudo. Se caracteriza por marcada ectasia vascular difusa de la mucosa gástrica, que tiene un flujo sanguíneo notablemente aumentado y condiciona una mucosa hiperémica y no congestiva. El tratamiento es farmacológico y, cuando no exista respuesta, se puede emplear la derivación portosistémica percutánea intrahepática o la cirugía derivativa.

Prevención y tratamiento farmacológico:

- Propranolol o nadolol. Se indica en dosis similar a la utilizada en prevención primaria. Contraindicaciones del propranolol:
  - Pacientes asmáticos.
  - Casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
  - Estenosis aórtica.
  - Bloqueo aurículo-ventricular.
  - Claudicación intermitente.
  - Psicosis grave.
  - La bradicardia sinusal y la diabetes insulinodependiente son contraindicaciones relativas.
- 5-mononitrato de isosorbida. Está demostrado que el efecto hipotensor portal del propranolol se potencia significativamente cuando se asocia a este producto. Carece de contraindicaciones absolutas, pero no es tolerado por pacientes con marcada hipotensión basal (tensión arterial media menor que 80 mm Hg). En los primeros días es transitoria y responde al tratamiento con paracetamol. Debe retirarse si persiste la cefalea. Dosis: después de ajustar la dosis de betabloqueantes se inicia la administración de 5-mononitrato de isosorbida, empezando con 20 mg/día, aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (40 mg dos veces al día). Las primeras dosis deben suministrarse por la noche, al acostarse el enfermo, atenuándose así la aparición de efectos secundarios de los nitratos (cefalea e hipotensión ortostática) que suelen desaparecer de 3 a 4 días.[8]

Tratamiento endoscópico. Esclerosis o preferiblemente ligadura endoscópica de várices esofágicas, en fracasos del tratamiento farmacológico o cuando haya contraindicación. El papel de la asociación de fármacos con técnicas endoscópicas no está claro. Este tema se abordará en otro apartado.

Técnicas derivativas. Se emplea en caso de recidiva a pesar del tratamiento farmacológico y el endoscópico. Si el paciente tiene buena función hepatocelular se indican técnicas quirúrgicas derivativas, y si tiene mala función hepatocelular o está en lista de espera de trasplante hepático una derivación portosistémica percutánea intrahepática. Las derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) no tienen influencia en la mortalidad y aumenta el riesgo de encefalopatía hepática, por lo que se ha planteado su utilización como terapia puente al trasplante.

Referencias bibliográficas

1. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of non variacea upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the International Consensus Group. Ann Intern Med. 2019;171(11):805-22. DOI: https://doi.org/10.7326/M19-1795
2. Brullet E, Garcia P, Calvet X, Papo M, Planella M, Pardo A, et al. Endoscopist's judgmentIs as useful as risk scores for predicting outcome in peptic ulcer bleeding: A multicenter study. J Clin Med. 2020;9(2):408. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm9020408
3. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. Lancet. 2000;356(9238):1318-21. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02816-6
4. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut. 1996;38(3):316–321. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.38.3.316
5. García Encinas C, Bravo Paredes E, Guzmán Rojas P, Gallegos López R, Corzo Maldonado M, Aguilar Sánchez V. Validación del score de Rockall en pacientes adultos mayores con hemorragia digestiva alta no variceal en un hospital general de tercer nivel. Rev Gastroenterol Perú. 2015;35(1):25-31. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v35n1/a03v35n1.pdf
6. García Iglesias P, Botarguez JM, Caballe FF, Villanueva Sánchez C, Calvet Calvo X, Brullet Benedi E. Manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa. Gastroenterol Hepatol. 2017;30(20)363-374. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.11.009
7. Infante Velázquez M, Roselló Ortega R, Ramos Contreras JY, Rodríguez Álvarez D, Guisado Reyes Y, García Vega ME. Escala de Blatchford modificada en la hemorragia digestiva alta no varicosa. Rev Cubana Med Milit. 2015;44(2):179-186. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v44n2/mil06215.pdf
8. De Franchis R, Bosch J, Garcia Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII – renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959–74. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022
9. Park SW, Cho E, Jun CH, Choi SK, Kim HS, Park CH, et al. Upper gastrointestinal ectopic variceal bleeding treated with various endoscopic modalities: Case reports and literature review. Medicine (Baltimore). 2017;96(1):e5860. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005860
10. Strate LL, Gralnek IM. ACG clinical guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol. 2016;111(4):459–74. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26925883/

Cirrosis hepática complicada

Dayron Páez Suárez, Mayra Zoa Más Martínez,
Pedro Evelio Velbes Marquetti, Jorge Luis Hernández Castro

La cirrosis hepática es un estado resultante de la afectación del hígado por diferentes enfermedades crónicas en su etapa final. Se define como una alteración difusa de la arquitectura hepática caracterizada morfológicamente por la existencia de necrosis, fibrosis y nódulos de regeneración. Estos cambios propician una alteración vascular intrahepática y disminución de la masa funcional, que favorece el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática.[1]

Aunque los criterios planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1977 definieron a la cirrosis como un daño irreversible y difuso del parénquima hepático; estudios recientes muestran la posibilidad de regresión de la fibrosis en un porcentaje de pacientes que logran suprimir la causa de la enfermedad. Tal es el caso de la infección crónica por virus C, en la cual se logra una respuesta virológica sostenida, y en la cirrosis alcohólica en abstinencia.[1] Una vez establecida, la cirrosis hepática determina la aparición de distintas manifestaciones clínicas, descompensaciones y complicaciones, influyendo notablemente en el pronóstico de estos paciente.[2, 3]

Desde su inauguración en el invierno de 1982, el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras cuenta con una consulta protocolizada que recibe a pacientes con cirrosis hepática, tras haber presentado un primer evento de descompensación (ver criterios de admisión), y previo a la decisión de incorporarlos o no, según criterios establecidos, a la lista de espera para trasplante. Durante el seguimiento de estos enfermos, los esfuerzos terapéuticos van encaminados a evitar la aparición de otras descompensaciones, y con ello, ralentizar el curso clínico de la enfermedad.

Este protocolo de cirrosis hepática complicada tiene como objetivo identificar las complicaciones presentes, establecer el tratamiento oportuno y definir criterios de incorporación a la lista de espera para trasplante hepático.

Criterios de admisión. Se admiten pacientes adultos con diagnóstico de cirrosis hepática establecida, a partir de criterios clínicos, de laboratorio, imagenológicos, endoscópicos y, en menor medida, por hallazgos histológicos y laparoscópicos, complementados entre sí; quienes han experimentado alguna de las siguientes complicaciones o descompensaciones:

- Ascitis complicada.
- Peritonitis bacteriana espontánea.
- Disfunción renal.
- Sangrado digestivo relacionado con hipertensión portal.
- Encefalopatía hepática manifiesta.
- Sospecha de carcinoma hepatocelular.

Clasificación. La cirrosis hepática se puede clasificar de acuerdo a la etiología, al grado de insuficiencia hepática e hipertensión portal y al estadio clínico de la cirrosis propuesto por D`Amico en 2011 y actualizado en el año 2018.[4-7]

Clasificación etiológica:

- Alcohol.
- Virus de hepatitis: B, C y D.
- Enfermedad por hígado graso no alcohólico.
- Cirrosis biliar primaria y secundaria.
- Obstáculo al drenaje venoso del hígado: insuficiencia cardiaca congestiva, pericarditis constrictiva, enfermedad venoclusiva, síndrome de Budd-Chiari.
- Fármacos.
- Enfermedad de base genética: hemocromatosis, enfermedad de Wilson, déficit de alfa-1-antitripsina, galactosemia, fructosemia, glucogenosis, alfa-betalipoproteinemia, tirosinemia, porfiria cutánea tarda, fibrosis quística del páncreas, telangiectasia hemorrágica hereditaria.
- Cirrosis hepática criptogénica.

Clasificación según el grado de insuficiencia hepática e hipertensión portal. Contribuye a establecer el pronóstico según el estadio evolutivo de la enfermedad. La más utilizada es la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT).[8]

Se interpreta esta clasificación así:

- Estadio o clase A: de 5 a 6 puntos.
- Estadio o clase B: de 7 a 9 puntos.
- Estadio o clase C: de 10 a 15 puntos.

La probabilidad de complicaciones y peor pronóstico se corresponde con el incremento de la puntuación.

Formas clínicas según los estadios D´Amico:

- Cirrosis hepática compensada. Cuando la enfermedad no ha desarrollado ninguna de sus complicaciones mayores, como ictericia, ascitis, encefalopatía hepática y

hemorragia digestiva. El pronóstico es relativamente bueno y la supervivencia a los 5 años es del 90 %. Se describen 3 estadios:

- Estadio 0. Ausencia de várices gastroesofágicas con hipertensión portal leve, definida por una medición de la rigidez hepática mayor que15 y menor que 20 kPa, o un gradiente de presión venosa hepática mayor que 5 y menor que10 mm Hg.
- Estadio 1. Ausencia de várices gastroesofágicas con hipertensión portal clínicamente significativa, definida por una medición de la rigidez hepática mayor o igual a 20 kPa o un gradiente de presión venosa hepática mayor o igual a 10 mm Hg.
- Estadio 2. Presencia de várices gastroesofágicas, sin desarrollar un primer evento de descompensación.

– Cirrosis hepática descompensada. El tiempo medio de presentación de la primera descompensación clínica de la enfermedad, a partir de su diagnóstico, es de unos 15 años. Desde este momento en adelante, el pronóstico es desfavorable y se encuentra en relación con el tipo de descompensación clínica que se presenta. Se describen 4 estadios:
  - Estadio 3. Primera descompensación en forma de hemorragia gastrointestinal y relacionada con hipertensión portal.
  - Estadio 4. Primera descompensación no relacionada con hemorragia gastrointestinal. Habitualmente se presenta como ascitis y rara vez encefalopatía o ictericia.
  - Estadio 5. Segundo o posterior evento de descompensación. El más frecuente es la combinación de sangrado digestivo y ascitis, aunque la ictericia con encefalopatía también es frecuente.
  - Estadio 6. Evento de descompensación tardía como expresión de la enfermedad en etapa final. Son frecuentes ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea e ictericia, síndrome hepatorrenal, otras disfunciones de órganos y el fallo hepático agudo sobre crónico (*acute-on-chronic liver failure*, ACLF).

En este protocolo se evalúan solo aquellos pacientes cirróticos con estadio 3 en adelante, porque responden al término de cirrosis hepática complicada.[7]

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas. Se encuentran incluidos los exámenes de laboratorio clínico básicos para evaluar la enfermedad hepática. Hemograma y leucograma, aminotransferasas (ASAT/TGO y ALAT/TGP), ganmaglutamiltransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FAL), bilirrubina total, directa e indirecta, albúmina sérica, globulinas séricas, coagulograma completo (INR), glucemia, colesterol y triglicéridos, creatinina, ácido úrico y urea, cituria.

Criterios diagnósticos

Diagnóstico etiológico: marcadores virales de las hepatitis B, C y D, electroforesis de proteínas, auto-anticuerpos (mitocondriales-M2, nucleares, músculo liso, microsomales hígado-riñón, antitransglutaminasa), cuantificación de inmunoglobulinas, sideremia,

concentración y saturación de transferrina, cupremia, concentración de ceruloplasmina y excreción urinaria de cobre, determinación de alfa-1-antitripsina.

Diagnóstico imagenológico: ultrasonografía abdominal con Doppler, tomografía computarizada dinámica, resonancia magnética dinámica, indicada en el diagnóstico del carcinoma hepatocelular cuando la tomografía dinámica (en tres fases) no aportó los elementos suficientes para el diagnóstico no invasivo del carcinoma hepatocelular.

Diagnóstico anatomopatológico: se indica biopsia hepática para el estudio de lesiones focales hepáticas en las cuales las características imagenológicas no permiten establecer, apropiadamente, el diagnóstico por métodos no invasivos. También es utilizada en la evaluación de la enfermedad hepática autoinmune, el hígado graso no alcohólico o, donde coexistan dos o más etiologías, para evaluar la conducta terapéutica a seguir.

Diagnóstico endoscópico: la endoscopia del tracto digestivo superior es **útil** para determinar la existencia de várices gastroesofágicas, su tamaño, extensión y apariencia, sobre todo en aquellos pacientes con un conteo de plaquetas igual o inferior a 150 por 10^9/L y etiología viral o alcohólica que no sean obesos (IMCmayor que 30 Kg/m^2) y muestren una rigidez hepática por elastografía de transición igual o mayor que 25 kPa; o los que posean una rigidez esplénica igual o mayor que 50 kPa, expresión de hipertensión portal clínicamente significativa.[8]

La colonoscopia en algunos casos puede resultar necesaria para establecer el diagnóstico de colopatía portal en casos con evidencia de enterorragia.

Recomendaciones terapéuticas

Las recomendaciones terapéuticas se realizan según las complicaciones existentes.

Paciente cirrótico con ascitis. Es la complicación más común de los pacientes con cirrosis; tiene un impacto significativo en la supervivencia. La evaluación apropiada debe hacerse después de 4 días de dieta hiposódica (50 mmol/día) y sin uso de diuréticos.

Para la evaluación del grado de afectación hepática se realizan los exámenes complementarios básicos de laboratorio mencionados en el acápite inicial, al igual que la ecografía abdominal con Doppler, para estimar luego la escala de clasificación de Child-Pugh-Turcotte. Para la evaluación semicuantitativa de la ascitis puede verse la tabla 5.4.

Tabla 5.4. Estimación de los grados de ascitis

Clasificación	Volumen de líquido	Examen físico
Ascitis de poco volumen*	Inferior a 3 L	Perceptible por ecografía
Ascitis de moderado volumen	Entre 3 y 6 L	Distensión moderada
Ascitis de gran volumen	Entre 6 y 15 L	Distensión marcada

*El diagnóstico puede ser clínicamente evidente, pero en su mayoría es detectable solo por ecografía abdominal

- Evaluación semicuantitativa de los edemas periféricos:
  - Edemas detectables en el tercio inferior de ambas piernas (X).
  - Edemas que alcanzan las rodillas (XX).
  - Edemas que afectan piernas y muslos, y en ocasiones pared anterior del abdomen y genitales (XXX).
- Evaluación de la disfunción circulatoria. La presión arterial media (presión arterial sistólica más 1/3 de la diferencia entre presión sistólica y diastólica) es tan sensible como la medición de la actividad renina plasmática en estimar la intensidad de la disfunción circulatoria; ambas son fundamentales en la evaluación del estado circulatorio. La existencia de una presión arterial media inferior a 80 mm Hg o de una actividad de renina plasmática superior a 4 ng/mL/h (nivel superior de normalidad en indicadores sanos en dieta hiposódica) se asocia a una corta probabilidad de sobrevida.
- Evaluación de la función renal:
  - Diuresis diaria. En pacientes con síndrome hepatorrenal suele ser inferior a 500 mL.
  - Ionograma en plasma. Se considera hiponatremia cuando la concentración de sodio es menor que 130 mmol/L.
  - Concentración plasmática de creatinina.
  - Concentración plasmática de nitrógeno ureico (BUN). Niveles superiores a 9,13 mmol/L (25 mg/dL) indican un deterioro importante de la función renal.
  - Sodio en orina. Permite evaluar la buena respuesta al tratamiento diurético, (menos de 78 µmol/L/día), mal cumplimiento de la dieta hiposódica (más de 78 µmol/L/día) o sospecha de injuria renal aguda (menos de 10 µmol/L/día).
  - Sedimento de orina en muestras recientes. Un valor por debajo de 50 hematíes por campo sugiere síndrome hepatorrenal.

Paracentesis diagnóstica. Está indicada en todo paciente con ascitis de moderada a severa de reciente comienzo, en aquellos que muestran empeoramiento de la ascitis o de la complicación presente. Realizar las determinaciones que se muestran en la tabla 5.5.

Cuando se analizan los resultados de proteínas totales debe tenerse en cuenta que el tratamiento diurético puede asociarse a un aumento de la concentración de proteínas en el líquido ascítico. Para el cultivo del líquido ascítico se deben inocular 10 mL del líquido en un frasco de hemocultivo para gérmenes aerobios y anaerobios (lo más rápido posible después de la hospitalización y a la cabecera del enfermo). Cuando se obtiene líquido ascítico hemático o quiloso, detectado mediante el estudio macroscópico, debe descartarse una enfermedad neoplásica, puede tratarse de un paciente sin otras complicaciones.

Tabla 5.5. Estudio del líquido ascítico

Exámenes		Utilidad
Estudio citoquímico	Recuento celular de polimorfonucleares (PMN)	Diagnosticar peritonitis bacteriana y sus variantes
	Albúmina	Calcular el gradiente albúmina sérica-albúmina del líquido ascítico (GASA) y relacionar o no con hipertensión portal (cirrosis)
	Proteínas totales	Evaluar riesgo de infección del líquido Indicar profilaxis y acercamiento a la etiología
Glucosa	Aislar gérmenes en el líquido	
	Lactato deshidrogenasa (LDH)	Descartar peritonitis secundaria
	Amilasa	Descartar peritonitis secundaria
	Colesterol	Descartar etiología pancreática
Cultivo	Descartar ascitis de causa maligna	
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Descartar ascitis de causa maligna	
Estudio citológico	Evaluar la presencia de células malignas	
Aspecto macroscópico	Puede orientar hacia la etiología o complicaciones mayores	

*Tratamiento higiénico-dietético***.** Régimen para el paciente cirrótico, según clasificación de Child-Pugh-Turcotte y, en particular, según el grado de ascitis:

- Cirrosis grado A: dieta normal. Consumos de proteínas a razón de 1,5 g/kg de peso/día. Se recomienda abstinencia de consumo de alcohol en todos los casos. Ejercicios físicos sin llegar al agotamiento.
- Cirrosis grado B: dieta hiposódica (50 mmol/día de sodio). Consumo de proteínas a razón de 0,5 a 1,0 g/kg de peso/día, preferiblemente de origen vegetal, según existan o no manifestaciones de encefalopatía hepática. Abstinencia total de consumo de alcohol. Reposo relativo.
- Cirrosis grado C: dieta sin sodio. Consumo de proteínas de 0,0 a 0,5 g/kg de peso/día, preferiblemente de origen vegetal, según existan o no manifestaciones de encefalopatía hepática. Reposo.[9]

Atención específica a la ascitis de los pacientes cirróticos. Se realiza según el grado de ascitis (clasificación de Child-Pugh-Turcotte).

1. Pacientes cirróticos con ascitis grado 3 (severa-tensa)
   - Caracterización. Este trastorno suele provocar dolor abdominal y disnea, según el grado de distensión abdominal. Se caracteriza por una recidiva más frecuente y rápida de la ascitis con acortamiento de la probabilidad de supervivencia.

– Conducta terapéutica. Su objetivo es mantener al paciente con una mínima cantidad de ascitis utilizando la menor dosis posible de diuréticos después de realizada la paracentesis evacuadora.
– Paracentesis evacuadora. Indicada en los casos con ascitis a tensión, en una sola sesión y con reposición de albúmina si se extraen más de 5 L de ascitis.[1, 3]

Aspectos a considerar al realizar la paracentesis:

- Contraindicada en paciente que no coopera, ascitis tabicada, adherencias múltiples de la cavidad abdominal, evidencia clínica de coagulación intravascular diseminada (CID), hiperfibrinolisis, infecciones de la piel del abdomen en el sitio que se pretende puncionar, distensión intestinal severa y embarazo.
- Set de paracentesis estéril con aguja y trocar gruesos (14G).
- Condiciones de estricta esterilidad (bata y guantes estériles, desinfección de la piel con yodo, timerosal o alcohol al 90 %, y colocar paño hendido estéril que delimite la zona de punción).
- Anestesia local en el punto que une al tercio medio con el tercio lateral de la línea imaginaria, que se traza entre el ombligo y la espina ilíaca anterosuperior izquierda o derecha, logrando un habón de cerca de 1 cm de diámetro con aguja 26G. En el centro del habón, y con una aguja más larga y de mayor calibre (22G) se realiza la infiltración progresiva, por planos, aspirando cada cierto tiempo para evitar inyección intravascular del anestésico, hasta alcanzar el peritoneo.
- Introducir la aguja y el trocar a través de la piel de la zona anestesiada hasta sentir que el peritoneo ha sido perforado. Se retira la aguja del interior del trócar, comprobando que existe salida de líquido ascítico en ausencia de dolor.
- Primero, extraer con jeringuilla estéril dos muestras (10 mL de líquido ascítico cada una) e instilar por separado en dos frascos con medios de cultivo bacteriológico y micológico.
- Se extrae una muestra de 5 mL para el estudio citoquímico del líquido ascítico y se vierte en un tubo seco.
- Se conecta el trócar a un equipo de venoclisis y de ahí a un frasco colector.
- Se toma muestra de 0,5 a 1 L de líquido ascítico y se envía al laboratorio de anatomía patológica para el estudio citológico.
- Se fija el trócar a la pared del abdomen utilizando esparadrapo estéril, se introduce el extremo distal del equipo de venoclisis a un frasco colector y se comienza a cuantificar la cantidad de líquido ascítico evacuado. Restar al total de líquido extraído, los volúmenes enviados para muestras a los laboratorios.
- El procedimiento finaliza cuando deja de salir líquido ascítico a pesar de movilizar el trocar dentro de la cavidad abdominal y los cambios de posición.
- Entonces, retirar el trocar y cubrir el sitio de punción con una torunda o apósito estéril fijado con esparadrapo.

– Actuaciones posparacentesis:
  • Administrar albúmina humana al 20 % (frasco de 10 g/50 mL) a razón de 8 g/L de ascitis extraída. La mitad de la dosis durante las 2 primeras horas después de la paracentesis y la otra mitad 6 h más tarde.
  • Mantener dieta hiposódica (80 mmol/día).
  • Si el paciente no se encontraba recibiendo tratamiento diurético previo, iniciar con una dosis de espironolactona 100 mg y furosemida 40 mg al día.
  • Si el paciente cumplía tratamiento diurético previo, reiniciar con una dosis mayor que la que tomaba, vigilando la tensión arterial.
  • Si no existe respuesta al tratamiento, ir incrementando gradualmente la dosis de diuréticos como se recomienda en el acápite de tratamiento de la ascitis grado 2 (moderada), no complicada.
  • Una vez controlada la ascitis, se debe mantener el tratamiento diurético para evitar la reacumulación de ascitis, con la menor dosis posible.[10]

2. Pacientes cirróticos con ascitis grado 2 (moderada) no complicada:
  – Caracterización. Este trastorno puede ser asintomático, pero con freciencia es causa de malestar abdominal, y se caracteriza por un aumento de volumen del abdomen, perceptible al examen físico.
  – Conducta terapéutica. Su objetivo es eliminar o reducir la ascitis, mantener al paciente con una mínima cantidad de ella utilizando la menor dosis posible de diuréticos. Puede ser tratada con paracentesis y:
    • Dieta hiposódica moderada entre 80 y 120 mmol/día (de 4,6 a 6,9 g/día). Por lo general equivale a una dieta sin sal añadida y evitando los alimentos preelaborados.
    • Tratamiento diurético con espironolactona en monoterapia, en dosis de 100 mg/día, y se incrementa cada 5 días hasta alcanzar los 200 mg/día.
    • Si no se logra respuesta, se debe añadir furosemida, a razón de 40 mg por cada 100 mg de espironolactona. Dosis máxima diaria establecida: 400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida.
    • En pacientes con ascitis recurrente o asociada a edemas periféricos se sugiere administrar, simultáneamente, ambos fármacos desde el inicio.
    • El mecanismo de acción de la espironolactona explica su efecto natriurético lento, por ello no se debe evaluar su respuesta antes de las 72 h.
    • El balance negativo de líquidos inducido por el tratamiento diurético debe ser monitorizado para evitar una respuesta excesiva. Reducir las dosis gradualmente para evitar la insuficiencia renal y la hiponatremia en ambos casos: Sin edemas periféricos: pérdida de peso mayor que 0,5 kg/día. Con edemas periféricos: pérdida de peso mayor que 1 kg/día.

3. Pacientes cirróticos con ascitis grado 1 (leve) no complicada:
  – Caracterización. Este trastorno es generalmente asintomático y se debe recurrir a la ecografía, para su confirmación.

- Conducta terapéutica. Su objetivo es eliminar la ascitis, mantener al paciente sin ascitis o con una mínima cantidad utilizando la menor dosis posible de diuréticos:
  - Debe recomendarse dieta hiposódica y realizar un control evolutivo.
  - Si no hay respuesta se inicia tratamiento diurético con espironolactona con dosis de 50 a 100 mg/día.
  - Los casos que responden al tratamiento inicial con frecuencia se mantienen sin ascitis solo cumpliendo con la dieta hiposódica.[10]

4. Ascitis refractaria (ascitis grado 2 o 3):

Es definida por el Club Internacional de ascitis como aquella ascitis que no puede ser movilizada o cuya recurrencia temprana no puede prevenirse eficazmente con el tratamiento médico. Contempla a su vez dos definiciones. [10]

- Tratamiento:
  - De elección: paracentesis terapéutica total asociada a administración intravenosa de albúmina (8 g/L extraído de ascitis).
  - Suspender diuréticos. Solo cuando la excreción renal de sodio con diuréticos exceda los 30 mmol/L/día se puede considerar mantener el tratamiento diurético, siempre y cuando se tolere.
  - Derivación portocava intrahepática transyugular o anastomosis peritoneo venosa de LeVeen. Se recomienda en pacientes que requieran paracentesis muy frecuentes, con ascitis tabicada, buena función hepática y sin eventos previos de encefalopatía; no así en casos con Child-Pugh mayor que 11, bilirrubina mayor que 51,3 µmol/L (3 mg/dL), índice internacional normalizado mayor que 2, conteo de plaquetas inferior a 75 por 10^9/L, encefalopatía hepática crónica o actual igual o mayor que grado II, insuficiencia renal progresiva, disfunción sistólico-diastólica grave, hipertensión pulmonar o infección activa concomitante.
- Trasplante hepático. Debido a que la supervivencia en la ascitis refractaria se reduce a 6 meses, los pacientes deben ser remitidos a un centro de referencia que permita evaluarlos para trasplante.[3,10]

Evaluación del paciente cirrótico con peritonitis bacteriana espontánea. El cuadro clínico de sospecha es la presencia de:

- Fiebre y escalofríos.
- Dolor o sensibilidad abdominal.
- Vómitos, diarreas e íleo.
- Asintomático o con síntomas inespecíficos como encefalopatía hepática, deterioro de la función renal o de cualquier complicación existente.[3,4]

Las principales consideraciones al evaluar el líquido ascítico se reflejan en la tabla 5.6

Tabla 5.6. Resumen del diagnóstico y conducta al evaluar el líquido ascítico

Modalidad	Aspectos a considerar	Conducta
Peritonitis bacteriana espontánea	Sospecha clínica Conteo de polimorfonucleares mayor o igual a 250/mm^3 Cultivo positivo de 50 a 70 % (monomicrobiano) Ausencia de vía intraabdominal para la infección	Debe recibir tratamiento antimicrobiano
Peritonitis bacteriana secundaria	Sospecha clínica Conteo de polimorfonucleares mayor que 250/mm^3 Recuento de leucocitos mayor que 10 000/mm^3 Determinación de glucosa menor que 2,78 mmol/L (50 mg/dL) Proteínas en sangre mayores que 10 g/L LDH en el líquido mayores que el valor normal superior en el suero Cultivo positivo (polimicrobiano u hongos) Ascitis hemorrágica mayor que 10 000/mm^3 Existencia de probable vía intraabdominal para la infección	Debe recibir tratamiento antimicrobiano
Ascitis neutrocítica con cultivos negativos (ANCN)	Sospecha clínica Conteo de polimorfonucleares mayor o igual a 250/mm^3 Cultivo negativo Sin antecedente de tratamiento antimicrobiano reciente ni de otra causa que justifique un recuento elevado de polimorfonucleares Ausencia de vía intraabdominal para la infección	Debe recibir tratamiento antimicrobiano
Ascitis bacteriana no neutrocítica monobacteriana (ABNNM)	Manifestaciones clínicas o no de peritonitis bacteriana espontánea Conteo de polimorfonucleares menor que 250/mm^3 Cultivo positivo (monomicrobiano) Ausencia de vía intraabdominal para la infección	Se considera una colonización transitoria y autolimitada del líquido ascítico Repetir paracentesis, y si persiste el cultivo positivo o aparecen polimorfonucleares mayores que 250/mm^3, se debe tratar de inicio

Pudiera encontrarse ascitis bacteriana polimicrobiana y recuento de neutrófilos menor a 250/mm^3 en relación con punción accidental de un asa intestinal durante la paracentesis; raramente evoluciona a infección del líquido ascítico. No requiere tratamiento antibiótico en la mayoría de los casos y debe repetirse la paracentesis a las 48 h para confirmar la ausencia de infección posterior.

Tratamiento

Antibioticoterapia. Comenzar tratamiento antibiótico empírico ante todo paciente cirrótico con diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea (recuento de neutrófilos en líquido ascítico mayor que 250/mm^3), sin esperar el resultado de los cultivos. Numerosos estudios demuestran que las opciones de tratamiento antimicrobiano deben evaluarse dependiendo del medio donde se ha adquirido la infección.[3, 4]

Tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, según el medio de adquisición:

- En la comunidad:
  - Cefalosporina de tercera generación.
  - Piperacilina-tazobactam.
- Asociada a los cuidados de salud: dependiendo del comportamiento de la resistencia microbiana.
- Infección nosocomial:
  - Carbapenémicos.
  - Vancomicina.
  - Linezolid, si existe multirresistencia a Grampositivos.

Otros tratamientos farmacológicos:

- Cefotaxima: (bulbo 1 g) 2 g cada 12 h, intravenoso durante 5 días. De elección, con efectos secundarios leves y poco frecuentes.
- Ceftriaxona: (bulbo 1 g) 2 g/día. intravenoso.
- Ciprofloxacina: (200 mg/100 mL) 200 mg cada 12 h, intravenoso.
- En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea no complicada (sin *shock*, íleo paralítico, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática grados II-IV o creatinina sérica mayor que 3 mg/dL) las quinolonas orales (por ejemplo, ofloxacina 400 mg cada 12 h) son tan eficaces y más económicas que que cefotaxima, y sin efectos secundarios.

Definición de respuesta al tratamiento antimicrobiano empírico:

- Infección resuelta. Recuento de neutrófilos en líquido ascítico menor que 250/mm^3, cultivo negativo en paracentesis diagnóstica a 48 h de iniciado el tratamiento.
- Respuesta satisfactoria. Recuento de polimorfonucleares (PMN) disminuido el 25 % con respecto al inicial y negativización del cultivo del líquido ascítico.
- Fallo del tratamiento. Ausencia de mejoría clínica o empeoramiento de los síntomas a las 48 h del inicio del tratamiento, sin reducción significativa del conteo de PMN del líquido ascítico en paracentesis realizada a las 48 o 72 h después del inicio del tratamiento; aislamiento de un germen no susceptible, superinfección por un germen no susceptible, efectos secundarios severos o muerte durante el tratamiento.[3, 4]

Expansión volumétrica con albúmina.[1,3] Disminuye la incidencia de insuficiencia renal y mejora la supervivencia en pacientes cirróticos con peritonitis bacteriana espontánea.

Los pacientes que más pueden beneficiarse del tratamiento con albúmina son los que tienen creatinina igual o mayor que 88 µmol/L (1 mg/dL) o bilirrubina sérica igual o mayor que 68 µmol/L (4 mg/dL). Dosis: 1,5 g/kg de peso al diagnóstico y 1,0 g/kg de peso el tercer día.

Tratamiento y presentación de las complicaciones:

- Detección temprana del *shock* séptico, insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva.
- Evitar estreñimiento.
- Evitar uso de diuréticos (puede inducir encefalopatía e insuficiencia renal).
- Evitar el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.
- Evitar paracentesis evacuadora. Si fuera necesaria por malestar abdominal o disnea, debe realizarse de escaso volumen (menor de 4 L) y acompañadas de administración de albúmina.
- Todo paciente con peritonitis bacteriana espontánea debe ser valorado para trasplante hepático.

Profilaxis antibiótica de la peritonitis bacteriana espontánea. Deben recibirla aquellos pacientes con cirrosis:

- Hemorragia digestiva**:**
  - Ceftriaxona: (bulbo 1 g) 1 g cada 12 h durante 7 días intravenoso.
  - Norfloxacino: (400 mg) 400 mg cada 12 h durante 7 días oral o por sonda nasogátrica.
- Antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea. Ambos fármacos se deben mantener por tiempo indefinido hasta que se logre el trasplante hepático o remita la ascitis:
  - Norfloxacino: (400 mg) 400 mg/día vía oral.
  - Ciprofloxacino: (250 mg) 750 mg por semana vía oral.
- En la ascitis y proteínas en líquido ascítico inferiores a 15 g/L, Child-Pugh mayor que 9, es recomendable norfloxacina, 400 mg/día vía oral.

Evaluación del paciente cirrótico con disfunción renal. La insuficiencia renal aguda o daño renal agudo, conocido como AKI, en el paciente cirrótico constituye una temida complicación, que representa más del 50 % de las hospitalizaciones, y en los últimos 15 años su prevalencia se ha duplicado con una probabilidad hasta 4 veces mayor de provocar la muerte. El término no existía antes del 2012, en su lugar se definía al síndrome hepatorrenal (SHR) como aquel que acontecía en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, caracterizado por un deterioro progresivo de la función renal con incremento de las cifras de creatinina; sin embargo, en la última década, la definición de AKI y SHR en pacientes con cirrosis ha sido revisada.[1,3]

Estadios de la injuria renal aguda (AKI):

- Estadio 1. Aumento de las cifras de creatinina igual o mayor que 26,5 µmol/L (0,3 mg/dL) o aumento de esta de 1,5 a 2 veces su valor basal.
  - AKI 1a: valor de creatinina menor que 132,6 µmol/L (1,5 mg/dL).
  - AKI 1b: valor de creatinina igual o mayor que 132,6 µmol/L (1,5 mg/dL).

- Estadio 2. Aumento de las cifras de creatinina de 2 a 3 veces su valor basal.
- Estadio 3. Aumento de las cifras de creatinina en más de 3 veces su valor de base o creatinina igual o mayor que 4,0 mg/dL, o inicio de terapia dialítica.

Nuevos criterios diagnósticos de síndrome hepatorrenal: Cirrosis hepática con ascitis, que cumpla con los criterios de AKI:

- Incremento de los valores de creatinina basal mayores que 26,5 µmol/L (0,3 mg/dL) en 48 h.
- Sin respuesta a las 48 h de haber suspendido el tratamiento diurético.
- Sin respuesta a la expansión del volumen plasmático con albúmina.
- Sin uso de drogas nefrotóxicas (AINE, aminoglucósidos).
- Sin proteinuria (más de 500 mg/día).
- Sin microhematuria (superior a 50 hematíes por campo de alta potencia).
- Sin hallazgos ultrasonográficos que sugieran enfermedad renal estructural.

Fenotipos de síndrome hepatorrenal:

- S**índrome hepatorrenal** tipo, también denominado SHR-AKI por manifestarse en una rápida progresión del fallo renal cumpliendo con los criterios de daño renal agudo antes mencionados.
- S**índrome hepatorrenal** tipo 2. Se trata de una forma específica de daño renal crónico que contempla dos categorías:
  - Síndrome hepatorrenal con enfermedad renal aguda (SHR-ERA): taza de filtrado glomerular estimada menor de 60 mL/min/1,73 m^2 durante un tiempo menor de 3 meses, en ausencia de evidencia de daño estructural, o aumento menor al 50 % de la creatinina sérica respecto a su último valor en los 3 meses anteriores al ingreso.
  - Síndrome hepatorrenal con enfermedad renal crónica (SHR-ERC): taza de filtrado glomerular estimada menor de 60 mL/min/1,73 m^2 durante un tiempo igual o mayor de 3 meses, en ausencia de evidencia de daño estructural.[1,3]

Medidas generales para el tratamiento de la injuria renal aguda:

- Descontinuar el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la bomba de protones (IBP), aminoglucósidos, diuréticos, betabloqueadores, vasodilatadores.
- Evitar exposición a medios de contraste intravenoso.
- Corregir la hipovolemia.
- Tratar las infecciones (realizar cultivos, rayos X de tórax, cituria).
- Expansión de volumen con albúmina durante 48 h, permitiendo diferenciar causa prerrenal de causa intrarrenal.

Tratamiento según el fenotipo de daño renal agudo:

- Causa prerrenal. Expansión de volumen con albúmina sin uso de drogas vasoactivas, a razón de 1 g/Kg/día (dosis máxima de 100 g/día) durante 2 días seguidos. Cuando existe mejoría, se trata de un daño prerrenal, en caso contrario se debe considerar síndrome hepatorrenal o necrosis tubular aguda (NTA).
- Síndrome hepatorrenal. Expansión de volumen con albúmina, uso de drogas vasoactivas y evaluar para trasplante hepático.
- Causa intrarrenal o daño estructural. La causa más frecuente es la necrosis tubular aguda en el síndrome hepatorrenal que no fue tratado oportuna ni apropiadamente. Se debe expandir volumen, valorar terapia de remplazo renal y evaluar para trasplante combinado hepático y renal.

Tratamiento del síndrome hepatorrenal. Su objetivo es mejorar la función renal como un puente al trasplante hepático. Para el tratamiento específico se utiliza:

- Infusión de albúmina más drogas vasoactivas:
  - Albúmina: de 20 a 25 g/día.
  - Terlipresina. Constituye la droga vasoactiva de elección. Dosis inicial de 1 mg en bolo y continuar a razón de 1 mg cada 4 a 6 h. Al tercer día, evaluar si existe un descenso del valor de creatinina hasta del 25 %, en caso contrario, aumentar la dosis a 2 mg cada 4 h. Continuar el tratamiento hasta alcanzar valores de creatinina menores que 132,6 µmol/L (1,5 mg/dL), o suspender tras 14 días de tratamiento sin respuesta. Si se presentasen efectos adversos, como dolor abdominal, diarrea, angina de pecho, arritmias cardiacas, hipertensión arterial e isquemia intestinal, debe administrarse el fármaco en infusión continua a razón de 2 mg/día.
  - Noradrenalina/norepinefrina. Se debe considerar cuando está contraindicada la terlipresina o no se encuentra disponible; requiere monitorización en UCI y colocación de una vía de acceso venoso central. La dosis en infusión continua es de 0,5 a 3 mg/h.
- Terapia de remplazo renal. Considerada un puente al trasplante hepático, pero en los que no son candidatos a trasplante su utilidad es controvertida, debido a la alta mortalidad, la cual es similar en pacientes con SHR-AKI y aquellos con cirrosis y necrosis tubular aguda. No existe consenso respecto a cuándo iniciarla en pacientes con SHR-AKI, por lo que debe individualizarse en función de las indicaciones potencialmente mortales, que son la refractariedad al tratamiento médico (hiperpotasemia, acidosis o sobrecarga de líquidos), las complicaciones urémicas, el curso de la función renal o el pronóstico general del enfermo.
- Trasplante hepático. Constituye el mejor tratamiento, ya que solo el 50 % de los pacientes con síndrome hepatorrenal mejoran con albúmina más drogas vasoactivas. Permite resolver la enfermedad hepática y revertir la insuficiencia renal funcional siempre que el síndrome haya tenido una duración menor a 4 semanas. Si esta condición supera las 6 semanas, debe evaluarse el trasplante combinado hepático y renal.

Evaluación del paciente cirrótico con encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es un síndrome caracterizado por un amplio espectro de signos y síntomas neuropsiquiátricos que aparece en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Por tratarse de una alteración neurotransmisora funcional, no tiene sustrato anatomopatológico concreto. Las sustancias nitrogenadas procedentes de la digestión intestinal alcanzan el cerebro sin la depuración que supone su paso por el hígado, debido a la insuficiencia hepática o a la existencia de derivaciones portosistémicas, dando lugar a los síntomas y signos de la encefalopatía hepática.

Al no existir correlación entre el grado de encefalopatía hepática y amoniemia, venosa o arterial, se han considerado otros factores, como el aumento del tono gabaérgico, por incremento del número o de la sensibilidad de los receptores de GABA/benzodiazepinas, o por la presencia en sangre de sustancias semejantes a benzodiazepinas endógenas de origen intestinal. Existe otra hipótesis basada en el trastorno del patrón de aminoácidos plasmáticos que aparece en los pacientes cirróticos, con aumento de las aromáticos respecto a los ramificados, lo que presupone el predominio de los primeros en el paso competitivo al cerebro, con formación de "falsos neurotransmisores", que darían lugar a los signos de la encefalopatía hepática al desplazar a los verdaderos, formados a partir de los animoácidos ramificados.[3,5]

Clasificación de la encefalopatía hepática según la enfermedad de base:

- Tipo A: asociada a la insuficiencia hepática aguda.
- Tipo B: asociada a las derivaciones portosistémicas (*bypass* o *shunts*) sin enfermedad hepática subyacente.
- Tipo C: asociada a la cirrosis e hipertensión portal o a colaterales portosistémicas.
- Los tipos B y C presentan, además, las categorías episódica, persistente y mínima.

En este protocolo asistencial se abordará la encefalopatía hepática tipo C por ser la que guarda estrecha relación con la cirrosis hepática.

Formas clínicas de encefalopatía hepática:

- Espontánea. Sin factores desencadenantes, en probable relación directa con un intenso deterioro de la función hepática.
- Precipitada. Cuando se logran identificar factores precipitantes, como hemorragia digestiva, constipación, transgresiones alimentarias, infecciones, alteraciones electrolíticas, alteraciones renales, consumo de diuréticos.
- Recurrente. Cuando se presentan más de dos episodios al año.
- Persistente. La intensidad del cuadro clínico experimenta oscilaciones, sin que llegue a resolverse en ningún momento. Esta puede ser leve, grave o dependiente del tratamiento médico.
- Subclínica, latente o mínima. Consistente en la detección de déficit neuropsicológicos en los pacientes, sin alteraciones en la exploración neurológica rutinaria.

Factores precipitantes en el paciente cirrótico con encefalopatía hepática:

- Incremento en la producción de amonio:
  - Sangrado digestivo.
  - Acidosis.
  - Ingesta excesiva de proteínas.
  - Diabetes *mellitus*.
  - Hipovolemia.
  - Hipopotasemia.
- Trastorno de la excreción de amonio:
  - Insuficiencia renal.
  - Constipación.
  - Hipovolemia.
  - Derivaciones portosistémicas.
  - Sarcopenia.
  - Deficiencia de zinc y aminoácidos de cadena ramificada.
- Aumento de la neurotoxicidad:
  - Infecciones.
  - Hiperglucemia.
  - Hiponatremia.
  - Medicación o abuso de sustancias.

Diagnóstico clínico de la encefalopatía hepática:

- Alteraciones del estado mental:
  - Confusión leve, euforia o ansiedad, disminución de la atención, bradipsiquia, alteración del ritmo del sueño.
  - Letargia o apatía, alteración de la personalidad y comportamiento inadecuado, desorientación intermitente en tiempo y espacio.
  - Estupor con respuesta lenta a los estímulos verbales. Incapacidad para las tareas mentales, desorientación temporoespacial, confusión, amnesia e intenso trastorno del lenguaje.
  - Coma de profundidad variable.
- Asterixis: signos no específicos de encefalopatía hepática, pero el más relevante es la alteración neuromotriz, y puede estar ausente en las fases avanzadas.
- Trazados electrofisiológicos: electroencefalograma (EEG) que muestra enlentecimiento; su intensidad se relaciona con los estadios clínicos.
- Test psicométricos: son de gran valor diagnóstico para definir el grado y severidad de la encefalopatía, son reproducibles y fáciles de aplicar. Entre ellos resalta la batería de 5 pruebas de lápiz y papel denominada 'puntuación psicométrica de encefalopatía hepática (PHES), desarrollada y propiedad intelectual de la escuela de medicina de Hannover en Alemania.[5]

Medidas generales de tratamiento:

- Si existe alteración del estado de conciencia se debe asegurar la vía aérea, estabilización hemodinámica y seguridad del enfermo.
- Los pacientes con encefalopatía hepática grado III y IV o escala de Glasgow menor que 8, deben ser intubados para prevenir la broncoaspiración.
- Identificar y tratar los factores precipitantes antes mencionados.
- La dieta deberá ser inicialmente hipoproteica (0,5 g/kg/día) y el aporte calórico suficiente mediante carbohidratos y lípidos. Si no se resuelve el cuadro en 24 a 48 h (de modo que el paciente tolere 0,8 a 1 g de proteína/kg/día) es necesario recurrir a la administración de soluciones de aminoácidos enriquecidos con ramificados, complementándolo con hidratos de carbono y, eventualmente, lípidos. Debe corregirse el déficit vitamínico.

Los requerimientos energéticos varían entre 28 y 40 Kcal/kg/día, según el estado metabólico del paciente; para ello se administra una parte como suero glucosado (glucosa 5 g/kg/día, límite de 2 a 7 g) aumentando progresivamente la cantidad inicial y vigilando la aparición de hiperglucemia, la que deberá ser corregida con insulina rápida (1 U por cada 10 g de glucosa, ajustando la dosis según la evolución del caso).

Las proteínas, según el cálculo citado antes, se suministran mediante preparados comerciales ricos en aminoácidos ramificados, preferentemente por vía oral o enteral; solo se utilizará la vía intravenosa cuando no sean posibles las anteriores. De mantenerse la necesidad, se indicará nutrición parenteral total. Cuando se haya resuelto el episodio, se reinicia la alimentación oral habitual, según la tolerancia. Pueden emplearse preparados de origen vegetal (de 40 a 80 g de proteína/día) para complementar un aporte reducido con las de origen animal o en sustitución de estas. Excepcionalmente, se indicará dieta sin proteínas. Mantener hasta la desaparición de síntomas neurológicos.

Tratamiento específico. Profilaxis primaria. Consiste en el tratamiento con lactulosa a pacientes con cirrosis y riesgo de desarrollar encefalopatía hepática manifiesta. No se debe combinar con rifaximina.

Tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta:

- Lactulosa: solución oral (sobre de 10 g/15 mL) y solución oral 0,67 g/mL de 200 y 800 mL). Dosis inicial: de 60 a 80 g repartidas en 3 a 4 tomas por vía oral o mediante sonda. Si las condiciones del enfermo no permiten esa vía, se preparan enemas con 200 g de lactosa en 700 mL de agua para aplicarlos cada 8 a 12 h, con sonda de balón para aumentar el tiempo de retención. Se pretende que el enfermo tenga entre 2 y 3 deposiciones pastosas al día, evitando la diarrea. Se mantendrá la medicación hasta lograr tolerancia a una dieta proteica suficiente.
- Flumazenil: solución inyectable intravenosa de 0,1 mg/5 mL; antagonista de los receptores GABA/benzodiacepina. Solo debe emplearse en casos de encefalopatía hepática precipitada por el consumo de benzodiacepinas. Dosis: de 0,5 a 1 mg, vía intravenosa, seguido de perfusión continua, si la respuesta es positiva.

- Antibióticos de escasa absorción intestinal: el más utilizado es la rifaximina, que actúa contra bacterias grampositivas, gramnegativas, entéricas aeróbicas y anaeróbicas. La dosis es de 400 mg cada 78 h o 550 mg cada 12 h. La evidencia más sólida para el uso de la rifaximina apunta a su empleo asociado a la lactulosa para prevenir la recurrencia de encefalopatía hepática.
- Embolización de las derivaciones portosistémicas (*shunts*): se considera una alternativa en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática de difícil manejo o con episodios recurrentes, particularmente cuando la función hepática no está gravemente comprometida (MELD menor que 11).
- Trasplante hepático: recomendado en caso de cirrosis avanzada con encefalopatía hepática crónica.

Profilaxis secundaria. Debe considerarse en aquellos pacientes que se han recuperado de un episodio anterior de encefalopatía hepática, debido a que tienen mayor riesgo para desarrollar episodios recurrentes. La mejor evidencia apunta al uso combinado de lactulosa más rifaximina en las dosis antes mencionadas.[5]

Hemorragia digestiva por hipertensión portal. El contenido correspondiente a este acápite está ampliamente detallado en el protocolo de hemorragia digestiva alta.

Carcinoma hepatocelular. El contenido correspondiente a este acápite está abordado en el protocolo de tumores hepáticos, con la participación conjunta de las especialidades de cirugía general, trasplante hepático, oncología clínica, imagenología, anatomía patológica y gastroenterología.

Referencias bibliográficas

1. Samada Suárez M, Roque Valdés A, Castellanos Fernández MI. Capítulo 162. Cirrosis hepática y sus complicaciones. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN. Gastroenterología y hepatología clínica. T. VII. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. p. 2175-2211. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/gastroenterologia_hepatologia_tomo7/gastroenterologia_hepatologia_tomo7_cap162.pdf
2. Vorobioff JD, Contreras F, Tanno F, Hernández L, Bessone F, Colombato L, et al. A Latin American survey on demographic aspects of hospitalized, decompensated cirrhotic patients and the resources for their management. Ann Hepatol. 2020;19(4):396–403. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.03.007
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-60. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024
4. Ameer MA, Foris LA, Mandiga P, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. [Internet]. USA: StatPearls Publishing; 2022.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy. J Hepatol. 2022:77(3):807–824. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001

6. Hernández Perera JC, González Fabián L. Capítulo 166. Tumores hepáticos. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN. Gastroenterología y hepatología clínica. T. VII. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. p. 2249-2265. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/gastroenterologia_hepatologia_tomo7/gastroenterologia_hepatologia_tomo7_cap166.pdf
7. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. Hepatol Int. 2018;12(Suppl 1):34-43. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681347/
8. Pugh RN, Murray Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageall varices. Br J Surg. 1973;60(8):646–649. DOI: https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817
9. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172–93. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024
10. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Harmala S, Macken L, Ryan JM, et al. Directrices sobre tratamiento de la ascites en la cirrhosis. Gut [Internet]. 2021; 70(1):9-29. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788190/?report=classic



Hepatitis autoinmune

Mayra Zoa Más Martínez, Pedro Evelio Velbes Marquetti, Dayron Páez Suárez

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria hepática crónica y progresiva de etiología desconocida, que se caracteriza, histológicamente, por una hepatitis de interfase e infiltración portal de células plasmáticas y, además, por una hiperganmaglobulinemia a predominio de la IgG y presencia de autoanticuerpos circulantes, que generalmente presentan buena respuesta a los esteroides. Se divide en dos subtipos: la tipo 1 (80 %), con una edad de comienzo y severidad variables, y la tipo 2 (20 %), que inicia en la infancia o en el adulto joven con clínica e histología severas.[1, 2]

Dentro de su etiopatogenia se plantea un fracaso de los mecanismos de tolerancia inmune y una predisposición genética, lo que induce un ataque inmune mediado por células T contra antígenos del hígado.

La hepatitis autoinmune es una enfermedad que se produce en niños y adultos de todas las edades. Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia en relación con los hombres (3,6:1) y ocurre predominantemente en personas jóvenes (de 20 a 30 años), aunque hasta el 23 % de los casos se presentan en mayores de 60 años. Los ancianos tienden a presentar cirrosis al momento de la presentación más que los jóvenes (33 % *versus* 10 %).[3, 4]

Los pacientes con hepatitis autoinmune pueden presentar síntomas asociados o relacionados con la presencia de otros trastornos autoinmunes, entre el 10 y el 50 % de los casos. Las enfermedades relacionadas más frecuentes son tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome Sjögren.[1-4]

El protocolo asistencial de hepatitis autoinmune tiene entre sus principales objetivos diagnosticar a los pacientes con sospecha, determinar la forma de presentación y el estado de la enfermedad al momento del diagnóstico y evaluar la respuesta al tratamiento.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico de la hepatitis autoinmune se deberían tener en cuenta sobre todo criterios bioquímicos e inmunológicos. Además, se considera muy conveniente, y a menudo obligada, la realización de una biopsia hepática para la valoración histológica. Igualmente, la respuesta al tratamiento inmunosupresor supone un importante criterio diagnóstico.

El sistema simplificado de puntuación incluye autoanticuerpos, inmunoglobulina G, histología y exclusión de hepatitis viral. Estos nuevos criterios simplificados utilizan un número limitado de variables y son más fáciles de aplicar en la práctica clínica habitual. Se escogieron dos puntos de corte: igual o mayor que 6 e igual o mayor que 7. Si la puntuación era de 6, el diagnóstico se consideró probable, con una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 97 %. En los pacientes con una puntuación de 7, se consideró el diagnóstico como definitivo, con una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 99 %.[1-5]

Manifestaciones clínicas. El cuadro clínico es insidioso y con síntomas inespecíficos, entre los que se destacan fatiga, letargo, pérdida del apetito, náusea, dolor abdominal, prurito y artralgias. Sin embargo, el espectro clínico es amplio y puede variar, desde una presentación asintomática hasta una enfermedad aguda grave, donde hay riesgo de fallo hepático; y en la enfermedad crónica pueden aparecer sus complicaciones propias, el carcinoma hepatocelular (CHC), aunque la incidencia es menor que en otras causas de cirrosis.[4] Los pacientes con hepatitis autoinmune pueden presentar síntomas asociados o relacionados con la presencia de otros trastornos autoinmunes.

Asintomática. La hepatitis autoinmune puede ser asintomática en el 29 al 45 % de los pacientes. Los hallazgos histológicos de hepatitis de interfase moderada o grave (91 y 95 %, respectivamente) y fibrosis (41 y 44 %, respectivamente) son similares en pacientes asintomáticos y sintomáticos. Del 26 al 70 % de los pacientes asintomáticos llegan a tener síntomas posteriormente. Los asintomáticos tienen menores concentraciones séricas de alanina aminotransferasa y bilirrubina en la presentación que los pacientes sintomáticos, menores grados histológicos y mayor frecuencia de enfermedades autoinmunitarias tiroideas y cutáneas.[1-5]

Aguda o aguda grave: La hepatitis autoinmune puede tener una presentación aguda o aguda grave (fulminante), que se puede confundir con una hepatitis vírica o medicamentosa. La presentación aguda puede corresponder a un brote espontáneo de una enfermedad crónica previa, el inicio súbito de una nueva enfermedad, una enfermedad crónica con una infección o una lesión tóxica sobreañadida (enfermedad aguda sobre crónica). Se caracteriza además, por marcadas elevaciones de la enzima aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) séricas, encefalopatía hepática y cambios histológicos que suelen incluir necrosis centrolobulillar con hemorragia, folículos linfáticos e infiltración por células plasmática.[5]

Con negatividad de autoanticuerpos. El 13 % de los adultos con hepatitis crónica de causa no definida satisface los criterios internacionales para el diagnóstico de hepatitis autoinmune, pero carecen de ANA, SMA y anti-LKM1. Los pacientes con negatividad de

autoanticuerpos son similares a los pacientes con hepatitis autoinmune clásica en cuanto a edad, sexo, frecuencia de enfermedades inmunitarias asociadas, características histológicas y hallazgos de laboratorio. Además, tienen fenotipos HLA y respuestas al tratamiento con glucocorticoides.[1-5]

Colestásica. Los cambios de laboratorio o histológicos indicativos de colestasis leve en el contexto de una hepatitis autoinmune, por lo demás típica, justifican la valoración de diagnósticos alternativos, pero no descartan la posibilidad de una hepatitis autoinmune. Las elevaciones de la fosfatasa alcalina y la GGT séricas son frecuentes en la hepatitis autoinmune, aunque estas alteraciones séricas suelen ser leves y responden al tratamiento con glucocorticoides.[1-5]

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas.

- De laboratorio**:**
  - Hemograma completo.
  - ALAT, ASAT.
  - GGT.
  - Dosificación de IgG.
  - Bilirrubina total y fraccionada.
- Marcadores serológicos:
  - ANA (anticuerpos antinucleares).
  - ASMA (anticuerpos antimúsculo liso).
  - Anti LKM-1 (anticuerpos antimicrosomales hepáticos/renales de tipo 1).
  - Anti-SLA (anticuerpos contra el antígeno hepático soluble).
  - pANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear).[6-7]
- Biopsia hepática (histología)**.** La hepatitis de interfase es necesaria para el diagnóstico de hepatitis autoinmune, aunque este hallazgo histológico no es específico de la enfermedad. Otros hallazgos frecuentes son inflamación linfocítica o linfoplasmocítica, disposición de los hepatocitos en rosetas, emperipolesis (penetración de una célula en el interior de otra célula de mayor tamaño) y tumefacción de los hepatocitos. Se puede observar hepatitis lobulillar en la hepatitis de inicio agudo, o en las recaídas, tras la suspensión del tratamiento. La necrosis confluente y la necrosis multilobulillar son indicativas de actividad inflamatoria intensa.[8, 9, 10]

Recomendaciones terapéuticas

En la tabla 5.7 se resumen las indicaciones de tratamiento para la hepatitis autoinmune y a continuación, en la tabla 5.8 se relacionan las terapéuticas de primera línea recomendadas por las principales sociedades científicas de la especialidad a nivel mundial. Entre ellas se encuentran la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (*American Association for the Study of Liver Diseases*, AASLD), la Sociedad Británica de Gastroenterología (*British Society of Gastroenterology*, BSG) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (*European Association for the Study of the Liver*, EASL).

Tabla 5.7. Indicaciones de tratamiento en pacientes con hepatitis autoinmune

Absolutas	Relativas	Contraindicaciones
Aspartato aminotransferasa mayor que 10 veces el valor normal	Síntomas: fatigas, artralgias, ictericia	Asintomáticos con Aspartato aminotransferasa normal
Aspartato aminotransferasa mayor que 5 veces el valor normal y gammaglobulinas mayor que 2 veces el valor normal	Aspartato aminotransferasa menor que 5 veces el valor normal y gammaglobulinas menor que 2 veces el valor normal	Cirrosis inactiva, o inflamación portal ligera
Necrosis en puentes y multiacinar	Hepatitis interfase	Citopenias severas (conteos inferiores a: leucocitos 3,0 por 10^9/L y plaquetas: 75 por 10^9/L)
Síntomas incapacitantes	Osteopenias, inestabilidad emocional, hipertensión arterial, diabetes, citopenias limítrofes con la severidad	Compresión vertebral, psicosis, prediabetes, hipertensión arterial no controlada, intolerancia conocida a los medicamentos

Tabla 5.8. Regímenes terapéuticos de primera línea en hepatitis autoinmune

Fuente	AASLD	AASLD	BSG/EASL
Régimen	Combinado	Monoterapia	Combinado
Fase de inducción			
Tiempo	4 semanas	4 semanas	10 semanas
Prednisona o prednisolona	Tabletas 5 y 20 mg	Tabletas 5 y 20 mg	Prednisolona: 0,5-1 mg/kg al día (ej., paciente que pesa 60 kg)
Semanas	Semana 1: 30 mg/día	Semana 1: 60 mg/día	Semana 1: 60 mg/día
	Semana 2: 20 mg/día	Semana 2: 40 mg/día	Semana 2: 50 mg/día
	Semanas 3-4: 15 mg/día	Semanas 3-4: 30 mg/día	Semanas 3: 40 mg/día
			Semanas 4: 30 mg/día
			Semanas 5: 25 mg/día
			Semanas 6: 20 mg/día
			Semanas 7-8: 15 mg/día
			Semanas 9-10: 12,5 mg/día
Azatioprina	50 mg/día Se disminuye y se deja dosis de mantenimiento, que mantenga al paciente libre de síntomas	No	Semana 3: 1 - 2 mg/kg/día (2 semanas después de la prednisolona)
			50 mg/día por 2 semanas
			Después 100 mg/día
Fase de mantenimiento. Las dosis se pueden ajustar por la respuesta y la tolerancia			
Prednisona o prednisolona	20 mg/día	20 mg/día	Prednisolona: 10 mg/día
Azatioprina:	50 mg/día	No	100 mg/día

Leyenda: AASLD, Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas. BSG, Sociedad Británica de Gastroenterología. EASL, Asociación Europea para el Estudio del Hígado.

La figura 5.16 refleja cómo debe ser la respuesta al tratamiento y la medida de su efectividad.

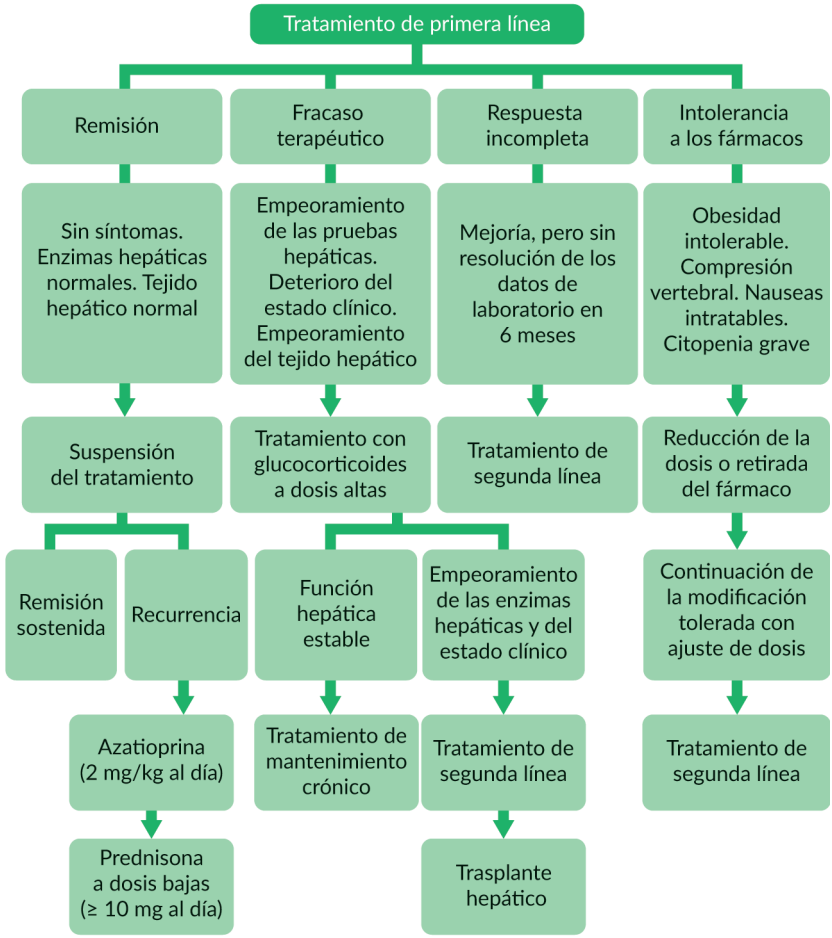


Fig. 5.16. Respuesta al tratamiento (medida de la efectividad).

Tipos de evolución de la enfermedad:

- Se considera en remisión la desaparición de los síntomas, la normalización de las aminotransferasas séricas y los niveles de bilirrubina e IgG.
- Se considera que no ha habido respuesta si hay persistencia o empeoramiento de los síntomas y siguen elevados los valores de las aminotransferasas e IgG a pesar del tratamiento.
- Se considera que hay recaída, si hay reaparición de los síntomas y elevación de los valores de aminotransferasas por encima de la normalidad o hasta el nivel de pretratamiento, después de una respuesta completa inicial.

Referencias bibliográficas

1. Benítez Rodríguez B, Rodríguez Sicilia M, Vázquez Morón J, Pallarés Manrique H, Ramos Lora M. Hepatitis autoinmune: etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Rev Andaluza Patol Dig. 2016; 39(1):86-93. Disponible en: https://www.sapd.es/rapd/2011/34/2/04
2. Betancur JF, Jiménez DF, Bonilla Abadía F, Tobón GJ. Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev Colomb Reumatol. 2015;22(1):47-58. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.01.001
3. Cob Guillén E, Cohen Rosenstock S, Piedra Carvajal W. Hepatitis autoinmune. Rev UCR-HSJD [Internet]. 2018;8(4). Disponible en: https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v8i4.34241
4. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. Gut Liver. 2016;10(2):177–203. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4780448/
5. Czaja AJ. Hepatitis autoinmune. En: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Sanders; 2020. p. 1496-1510.
6. Weber S, Gerbes AL Challenges and future of drug-induced liver injury research laboratory tests. Int J Mol Sci. 2022;23:6049. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23116049
7. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). Ciocca M, Bastianelli C, Nacif P, Porta G, Ramírez F, Ríos G, et al. Hepatitis autoinmune en la infancia. Acta Gastroenterol Latinoam [Internet]. 2016;46:237-45. Disponible en: https://actagastro.org/hepatitis-autoinmune-en-la-infancia-grupo-de-trabajo-de-la-sociedad-latinoamericana-de-gastroenterologia-hepatologia-y-nutricion-pediatrica-slaghnp/
8. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63(4):971–1004. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al., American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatol. 2010;51(6):2193–2213. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4780448/
10. Vierling JM. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes: Diagnosis and management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(12):2088-2108. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.012



Hepatitis crónica por virus B

Enrique Rogelio Arús Soler, Pedro Evelio Velbes Marquetti, Mayra Zoa Más Martínez

En términos generales la hepatitis crónica constituye un síndrome que responde a varias causas, entre ellas algunos virus hepatotropos. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza, fundamentalmente, por la actividad necroinflamatoria del hígado.[1-3]

La hepatitis crónica B es una variante de la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis B (VHB), cuando la infección del virus dura más de 6 meses. La infección crónica permanece como un importante problema de salud mundial con una significativa morbilidad y mortalidad.[1] En Cuba, a pesar de tener una parte importante de la población vacunada y haber disminuido significativamente la hepatitis aguda B, aún persisten de enfermos con hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma causada por este virus; hay que recordar que la infección crónica por el virus de la hepatitis B no se ha logrado curar debido a que el ADN viral queda integrado en el genoma del hepatocito (ADN/ccc) y por lo tanto no puede ser erradicado completamente.[2]

A la luz de los conocimientos actuales, es necesario saber la historia natural de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, necesaria para establecer el diagnóstico y el tratamiento a indicar a los pacientes. Esta historia se ha esquematizado dividiéndola en cinco fases, teniendo en cuenta el HBeAg, los niveles de ADN-VHB, los valores de alanino aminotranferasa (ALT) y, eventualmente, la presencia o ausencia de inflamación hepática. Según estos parámetros, la nueva nomenclatura de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) se basa en dos principales características de cronicidad: infección *versus* hepatitis, considerando cinco fases.[2]

Fases de la infección por el virus de la hepatitis B según nomenclatura de EASL:

- Fase 1. Infección crónica por el VHB HBeAg positivo.
- Fase 2. Hepatitis crónica B HBeAg positivo.

- Fase 3. Infección crónica por el VHB HBeAg negativo.
- Fase 4. Hepatitis crónica B HBeAg negativo.
- Fase 5. Infección oculta por el VHB HBsAg negativo, antiHBc positivo, con o sin anti-HBs, usualmente detectable, pero no siempre, y ADN-VHB indetectable. Puede detectarse ADNccc en el hígado.

Terminología:
- VHB: virus de la hepatitis B,
- HBeAg/antígeno del virus de la hepatitis B.
- HBsAg/antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- antiHBc: anticuerpos contra el antígeno del core del virus de la hepatitis B.
- antiHBs: anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

La historia natural y evaluación de los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B basada en marcadores pueden observarse en la tabla 5.9.

Tabla 5.9. Historia natural y evaluación de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B basado en los marcadores virales y marcadores de enfermedad hepática

Parámetros	HBeAg+		HBeAg-	
	Infección crónica	Hepatitis crónica	Infección crónica	Hepatitis crónica
HBsAg	Elevado	Elevado/intermedio	Bajo	Intermedio
HBeAg	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
DNA-VHB	Mayor que 10^7 IU/mL	De 10^4 a 10^7 IU/mL	Menor que 2 000 IU/mL	Mayor que 2 000 IU/mL
ALAT	Normal	Elevado	Normal	Elevado
Enfermedad hepática	No/leve	Moderada/severa	No	Moderada/severa
Términos antiguos	Inmunotolerante	Hepatitis HBeAg inmunoreactiva	Portador Inactivo	Hepatitis crónica HbeAg negativa

El protocolo asistencial para el manejo de la infección crónica por virus de hepatitis B en el Hospital Hermanos Ameijeiras tiene entre sus objetivos diagnosticar, desde el punto vista clínico y humoral, a los pacientes con sospecha de portar esta enfermedad, tratar a los pacientes diagnosticados con hepatitis crónica B y evaluar, desde el punto de vista bioquímico-virológico, el resultado del tratamiento.

Criterios diagnósticos

Las manifestaciones clínicas son típicamente ligeras e inespecíficas. La enfermedad puede evolucionar de forma inadvertida y puede llegar hasta la cirrosis y sus complicaciones.

Tiene periodos de exacerbación, que clínica y bioquímicamente pueden ser semejantes a la hepatitis aguda, lo que corresponde a una fase de reactivación viral o a una sobreinfección por otros virus hepatotropos.[1]

El examen físico suele mostrar pocos datos. La hepatomegalia es un signo poco común y, ante la presencia de estigmas periféricos de insuficiencia hepática o hipertensión portal, ya la enfermedad está en un estadio avanzado o en una cirrosis instaurada. Pueden estar presentes también, manifestaciones extrahepáticas, como vasculitis aguda necrotizante, glomerulonefritis membranosa, crioglobulinemia mixta esencial, entre otras.[4, 5]

La infección por virus de la hepatitis B en portadores inactivos, o lo que es lo mismo en fase de infección crónica, tiende a ser una enfermedad leve y se desarrollan pocas complicaciones. El pronóstico está determinado básicamente por la presencia de replicación viral activa. Los pacientes con altos niveles de ADN (más de 2000 UI/mL) tienen una tendencia al desarrollo precoz de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.[6]

Pruebas diagnósticas. Las siguientes pruebas de laboratorio son necesarias para ubicar a los enfermos en una de las fases de la historia natural de la enfermedad y aplicar el tratamiento apropiado:[1, 2, 6]

- Marcadores del VHB:
  - HBsAg: antígeno de superficie del VHB.
  - HBeAg: antígeno e del VHB.
  - antiHBe: anticuerpos contra el antígeno e del VHB
- Marcadores de la enfermedad hepática: parámetro bioquímico ALT
- Marcadores de fibrosis hepática:
  - No invasivos: elastografía y biomarcadores (APRI).
  - Invasivos: biopsia hepática.

Tratamiento

Indicaciones para el tratamiento:

a) Todos los pacientes con hepatitis crónicas con HBeAg+ o ABeAg-
   - ADN-VHB mayor que 2000 UI/mL.
     - ALAT mayor que el límite superior normal.
     - Actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada.
   - ADN-VHB mayor que 20 000 UI/mL.
     - ALAT mayor que 2 veces el valor normal.
     - No tener en cuenta el grado de fibrosis.

b) Pacientes con infección crónica HBeAg+.
   - ADN-VHB niveles elevados.
   - ALT persistentemente normales.
   - Más de 30 años de edad.
   - Independiente de la severidad histológica del daño hepático.

c) Pacientes con infección crónica HBeAg+ y HBeAg-.

Los pacientes con historia familiar de cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular y manifestaciones extrahepáticas pueden ser tratados sin reunir los criterios típicos para tratamientos.

Medicamentos recomendados:

- Análogos de nucleósidos de alta barrera de resistencia:
  - Entecavir.
  - Tenofovirdisoproxil fumarato (TDF).
  - Tenofoviralafenamida (TAF).
- Interferón pegilado alfa.

La administración a largo plazo de los análogos de nucleósidos de alta barrera de resistencia es el tratamiento de elección independiente de la severidad de la enfermedad. [2,7]

El tratamiento con Interferón pegylado puede utilizarse como opción inicial en pacientes con hepatitis crónica ligera a moderada HBeAg+ o HBeAg-. La duración estándar del tratamiento son 48 semanas, prolongarlo más allá de este tiempo puede ser beneficioso en pacientes con hepatitis crónica HBeAg-. [2,3,7]

Definiciones de respuesta:

- Para los análogos de nucleósidos:
  - Respuesta virológica. En pacientes durante el tratamiento: DNA-VHB indetectable.
  - No respuesta primaria: decrecimiento menor que 1 log de ADN-VHB, después de 3 meses de terapia.
  - Respuesta virológica parcial: decrecimiento mayor que 1 log de ADN-VHB, pero detectable después de al menos 12 meses de terapia.
  - Avance virológico (*virological break trought*). Incremento de niveles de ADN-VHB mayores que 1 log, comparado con los valores más bajos obtenidos durante la terapia.
  - Respuesta virológica sostenida: niveles de ADN-VHB menores que 2000 UI/mL.
- Para el Interferón pegilado:
  - Respuesta virológica: niveles de ADN-VHB menores 2000 UI/mL a los 6 meses y al final del tratamiento.
  - Respuesta virológica sostenida: niveles de ADN-VHB menores que 2000 UI/mL, al menos 12 meses después de concluido el tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. European Association Study of the Liver. EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:370-398. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021

2. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(9):559-587. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.03.011
3. Sonneveld MJ, Gehring AJ, Janssen H. Nucleic acid polymer therapy for hepatitis B virus: Strong hepatitis B surface antigen decline but many unanswered questions. Gastroenterol. 2021;160(3):966-967. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.097
4. Guo C, Luo J. Hepatitis B virus infection: Overview and new treatment targeting NTCP. AIP Conference Proceedings. 2022;2511(1):020039p. Disponible en: https://doi.org/10.1063/5.0094816
5. Tang L, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic hepatitis B infection: A review. JAMA. 2018;319(17):1802-1813. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715359/
6. Gupta T. Hepatitis B core-related antigen: Are we near a treatment endpoint? World J Gastroenterol. 2022;28(27):3532-3534. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i27.3532
7. Yim HJ, Kim JH, Cho YK, Kweon YO, Cho HC, Hwang JS, et al. Non-inferior efficacy of tenofovir disoproxil to tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed chronic hepatitis B patients. Drug Des DevelTher. 2022;16:3263-3274. DOI: https://doi.org/10.2147/DDDT.S376821



Hepatitis crónica virus C

Enrique Rogelio Arús Soler, Pedro Evelio Velbes Marquetti, Mayra Zoa Más Martínez

En términos generales la hepatitis crónica constituye un síndrome que responde a varias causas, entre ellas algunos virus hepatotropos. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza, fundamentalmente, por la actividad necroinflamatoria del hígado.[1]

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa del hígado causada por el virus de la hepatitis C (VHC), que tiene un espectro muy amplio. Puede variar, desde una enfermedad aguda transitoria, pasando por una hepatitis crónica que persista toda la vida, hasta evolucionar hacia formas más severas de la infección crónica, como son la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular.[1] Constituye un problema de salud mundial, incluyendo a Cuba,[2] representa una de las primeras causas de cirrosis hepática, de cáncer de hígado, de descompensación hepática y trasplante de hígado.[2,3,4]

Este protocolo, dedicado específicamente a la hepatitis crónica C, se ejecuta en la consulta especializada de hepatología del Servicio de Gastroenterología del Hospital Hermanos Ameijeiras, por los especialistas dedicados a las enfermedades del hígado; los departamentos de microbiología, laboratorio clínico, imagenología, apoyan su desarrollo. El protocolo tiene entre sus objetivos diagnosticar y tratar a los pacientes con hepatitis crónica C, así como evaluar, desde el punto de vista bioquímico y virológico, el resultado del tratamiento.

Criterios diagnósticos

Diagnóstico clínico. La poca expresión clínica es una de las características de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C. Los síntomas son ligeros e inespecíficos y en algunos pacientes cursa de forma inadvertida; puede llegar a la cirrosis sin signos ni síntomas previos de enfermedad hepática. El

cansancio, la astenia y la fatiga fácil son los síntomas más frecuentes, también puede presentarse la depresión y la dificultad para la concentración. En muchos pacientes se reduce significativamente su calidad de vida.[1, 2]

Al examen físico aparecen pocos datos, puede detectarse hepatomegalia, la esplenomegalia es menos frecuente y la ictericia rara. Provoca un gran número de manifestaciones extrahepáticas, entre ellas la glomerulonefritis membranoproliferativa, la crioglobulinemia mixta esencial, la vasculitis asociada a las crioglobulinas, el linfoma B NO Hodgkin, la neuropatía periférica, la diabetes *mellitus* tipo II. Estas enfermedades extrahepáticas tienen una fuerte asociación epidemiológica y claro mecanismo patogénico.[5]

Estudios bioquímicos. La elevación de los valores séricos de las aminotransferasas es la alteración bioquímica más frecuente. Existen diferentes patrones de elevación, el más típico es el de fluctuaciones significativas, en ocasiones las enzimas pueden estar en valores normales, aunque no es sinónimo de normalidad anatomopatológica. La elevación del valor de las enzimas que evalúan la colestasis no caracteriza a la enfermedad.[1]

Estudios inmunológicos. Mediante ensayos inmunoenzimáticos se determina la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (antiVHC). Estos no discriminan entre infección pasada o infección actual, por lo que no constituye un marcador para el diagnóstico positivo de hepatitis crónica C.[1]

La determinación del antígeno central del virus y su cuantificación a través de un sistema inmunoenzimático puede utilizarse en sustitución de los estudios de biología molecular para la detección del ARN, pues su título es directamente proporcional a la concentración sérica del ARN viral, aunque debe señalarse que el límite inferior de detección no es tan sensible como el de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR).[1]

Estudios de biología molecular. El ARN del virus de la hepatitis C se detecta mediante PCR cuantitativa o carga viral (en tiempo real) cuyo límite inferior de detección es de 10 a 15 UI/mL. La detección del genoma viral por esta técnica es la que permite hacer el diagnóstico de infección actual. La determinación de los genotipos virales es utilizada para definir el medicamento antiviral y la pauta a utilizar, aunque con los antivirales pangenotípicos no es necesario definir el genotipo causal de la enfermedad.[1]

Biopsia hepática. En la inmensa mayoría de los pacientes, casi en su totalidad, es innecesario el estudio histológico a través de biopsia hepática, se justifica solo en casos excepcionales en los que el diagnóstico no se haya podido realizar.[1]

Recomendaciones terapéuticas

Los agentes antivirales de acción directa (AAD) han constituido una verdadera revolución en el tratamiento de la hepatitis crónica C. Tienen significativas ventajas en relación con los tratamientos anteriores basados en interferón. Se logran altas tasas de eliminación de la infección viral, lo que es sinónimo de una respuesta virológica sostenida (RVS). La respuesta se logra entre el 95 y el 100 % de los pacientes. Todos los tratamientos son por vía oral, con esquemas cortos, entre 8 y 12 semanas y escasas reacciones adversas.[3, 6, 7]

El objetivo del tratamiento es curar la infección, con lo que se detiene el avance inexorable de la enfermedad, impidiéndole llegar a la cirrosis hepática y sus complicaciones, al carcinoma hepatocelular y la muerte.[1, 4, 8]

Con el tratamiento se persigue hacer indetectable el ARN del virus de la hepatitis C en suero o plasma por ensayos, con un límite de detección inferior a 15 UI/mL, 12 semanas después de concluir el tratamiento y lograr una respuesta virológica sostenida.

Antivirales disponibles en Cuba y pautas de tratamiento:

- Sofosbuvir (400 mg) más ledipasvir (90 mg): 1 tableta diaria por 12 semanas.
- O sofosbuvir (400 mg) más daclatasvir (60 mg): 1 tableta diaria por 12 semanas.

Estos esquemas de tratamiento son utilizados para pacientes infectados por genotipo 1b.[9] Se utilizan en nuestros pacientes a pesar de no haberse realizado genotipaje (por no disponer en el país de los ensayos para genotipar), pues los estudios realizados en Cuba han puesto en evidencia que más del 90 % de los pacientes tienen el genotipo 1b.[10]

Se dispone, recientemente, de los antivirales pangenotípicos, que para su uso no se requiere conocer el genotipo por el que es infectado el paciente: [5] sofosbuvir (400 mg) más velpatasvir (100 mg): 1 tableta diaria por 12 semanas.

Referencias bibliográficas

1. Arús E, Rodríguez Lay L, Almirall Carbonell P, Dorta Gurido Z, Escobedo Carbonell AA, Galbán García E, et al. Capítulo 155. Infecciones del hígado. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN, editores. Gastroenterología y hepatología clínica. T. VI. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. p. 1900-2022. Disponible en: http://bvs.sld.cu/libros/gastroenterologia_hepatologia_tomo6/gastroenterologia_hepatologia_tomo6_cap155.pdf
2. Castellanos MI, Borges SA, Stepanova M, Infante ME, Ruenes C, González SM, et al. Health related quality of life in Cuban patients. Ann Hepatol. 2021;22:100277. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.10.005
3. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020;73(5):1170-1218. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018
4. Kouroumalis E, Voumvouraki A. Hepatitis C virus: A critical approach to who really needs treatment. World J Hepatol. 2022;14(1):1-44. DOI: https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.1
5. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2015;149:1345-60. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.035
6. Buggisch P, Wursthorn K, Stoehr A, Atanasov PK, Supiot R, Lee J, et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir and ledipasvir/sofosbuvir hepatitis C treatment in a single centre in Germany. PLoSOne. 2019;14(4):e0214795. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214795

7. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. Lancet. 2019;393:1453-64. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32111-1
8. Yang M, Parikh ND, Liu H, Wu E, Rao H, Feng B, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in China and the United States. Sci Rep. 2020;10(1):20922. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-77515-y
9. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018;69(2):461-511. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026
10. Roca J, Ahmad M, Kumas S, Padron G, Jameel S. Hepatitis C Virus genotyping in developing countries: Results from Cuba, India and Turkey. Biotecnol Apl. [Internet]. 1999; 16:88-92. Disponible en: https://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs/Biotecnol%20Apl/1999/16/2/088-092.pdf



Pancreatitis crónica complicada

Roberto Pérez Menéndez, Mayra Zoa Más Martínez,
*Hermidio Hernández Mulet, Miguel **Ángel** Rodríguez Allende*

La pancreatitis crónica, por definición, es un proceso inflamatorio crónico, benigno y progresivo del páncreas, caracterizado por la aparición de cambios morfológicos irreversibles, como la estenosis y la dilatación de los conductos, la atrofia o calcificación del parénquima, la presencia de cálculos y la formación de quistes o seudoquistes; con pérdida progresiva de las funciones exocrinas y endocrinas de la glándula, que resulta en una condición predisponente para el desarrollo del cáncer del páncreas.[1]

El diagnóstico de pancreatitis crónica se basa en una clínica compatible y en alteraciones morfológicas demostrables mediante técnicas de imagen, las que pueden no objetivarse o ser de dudosa interpretación; a a veces se necesita demostrar alteraciones funcionales que apoyen el diagnóstico. Histológicamente, se requiere la presencia de fibrosis y atrofia acinar con un componente variable de infiltrado inflamatorio crónico. En la práctica clínica, debido a la ubicación anatómica del páncreas, se dificulta realizar biopsias, por lo que en pocas ocasiones se puede obtener un estudio histológico completo y confirmatorio.

El protocolo de pancreatitis crónica complicada y su manejo por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) pretende identificar sus características clínicas y los procedimientos disponibles para su diagnóstico, así como facilitar guías para un enfoque terapéutico de los pacientes con pancreatitis crónica y sus complicaciones.

Criterios diagnósticos

El síntoma principal es el dolor abdominal sordo, epigástrico, con irradiación en barra hacia ambos hipocondrios y a la espalda. Se incrementa con la

ingestión de alimentos, sobre todo grasos; se alivia con el vómito y con la anteroflexión del tronco sobre el abdomen. Existen otros síntomas, como la pérdida de peso, la diarrea alta, la esteatorrea, la malabsorción, la posible aparición de ascitis de origen pancreático y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, con la consiguiente aparición de la diabetes *mellitus* en los estadios avanzados de la enfermedad, como manifestación del deterioro exocrino de la glándula. Se han formulado criterios diagnósticos para confirmar o descartar la pancreatitis crónica mediante diferentes estudios o la combinación de ellos; los más aceptados son los de la Sociedad Japonesa del Páncreas.[2, 3]

A continuación, se ofrecen los criterios diagnósticos de pancreatitis crónica de la Sociedad Japonesa de Páncreas; están ordenados según la secuencia en que deben realizarse en la práctica médica diaria.

En la pancreatitis crónica segura:

1a. Ecografía abdominal. Calcificaciones intrapancreáticas.

1b. Tomografía computarizada (TAC) abdominal. Calcificaciones intrapancreáticas.

2. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos:
- Dilatación irregular y dispersa de los conductos secundarios.
- Dilatación del Wirsung y conductos secundarios, por obstrucción proximal completa o incompleta del conducto principal debido a calcificaciones o depósitos proteicos.

3. Test de secretina. Concentración anormalmente baja de bicarbonato, más baja secreción enzimática y de volumen.

4. Examen histopatológico. Fibrosis con destrucción y pérdida del parénquima pancreático. La fibrosis es irregular y parcheada, distribuida en los espacios interlobulares. La fibrosis intralobular aislada no es específica de la pancreatitis crónica. Adicionalmente pueden observarse depósitos proteicos, dilatación ductal, hiperplasia, metaplasia del epitelio ductal y quistes.

En la pancreatitis crónica probable:

1a. Ecografía abdominal. Al menos uno de los siguientes hallazgos:
- Hiperecogeneidad pancreática.
- Dilatación irregular de los conductos pancreáticos.
- Deformidad pancreática de contorno irregular.

1b. Tomografía computarizada abdominal. Deformidad pancreática de contorno irregular.

2. Colangiopancreato-resonancia (CPRM). Hallazgos:
- Dilatación irregular de los conductos secundarios distribuidos en todo el páncreas.
- Dilatación del Wirsung y ramificaciones proximales por obstrucción completa o incompleta del conducto principal.

3. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Al menos uno de los siguientes hallazgos:
- Dilatación irregular del Wirsung exclusivamente.
- Defectos intraluminales sugestivos de litiasis pancreáticas no calcificantes.
- Precipitados proteicos.

4a. Test de secretina:
- Concentración anormalmente baja de bicarbonato.
- Reducción del volumen y secreción enzimática.

4b. Test sin intubación. Alteración simultánea del test de bentiromida y de quimotripsina fecal en 2 determinaciones diferentes con meses de intervalo de diferencia.

5. Examen histopatológico. Fibrosis intralobular con uno de los siguientes hallazgos:
- Pérdida del parénquima exocrino.
- Islotes de Langerhans
- Presencia de seudoquistes.

Clasificación anatomopatológica y etiopatogénica de la pancreatitis crónica:

- Pancreatitis crónica calcificante. Existe una calcificación difusa de la glándula y pueden desarrollarse cálculos calcificados en el conducto pancreático principal. Se relaciona con el abuso del alcohol.
- Pancreatitis crónica obstructiva. Se caracteriza por la obstrucción del conducto pancreático principal, casi siempre secunda a la estenosis de causa inflamatoria o traumática que, además, provoca atrofia y fibrosis acinar. Predomina un daño sustancial a nivel de los conductos, fácil de apreciar en estudios imagenológicos, incluyendo la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica: enfermedad de "conducto grande".
- Pancreatitis crónica inflamatoria. Es más difícil de definir. Se presenta como una afección de pequeños conductos y tejido acinar de causa inflamatoria; el conducto pancreático principal está conservado hasta el final del curso de la enfermedad (enfermedad de "conducto pequeño").

Pruebas diagnósticas básicas, confirmatorias o ambas. Los exámenes de laboratorio son esenciales en la evaluación de la pancreatitis y sus complicaciones. Deben indicarse

los siguientes estudios: TGP, GGT, LDH, colesterol, TGO, FAL, 5-nucleotidasa, bilirrubinas total y fraccionada.

Estos complementarios permiten evaluar la posible compresión sobre la vía biliar con la presencia de una colestasis extrahepática que obliga a su estudio imagenológico y a la consiguiente intervención terapéutica mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o cirugía, según el caso. Deben realizarse, además:

- Hemograma. Detecta el nivel de hemoglobina y el valor del leucograma, elevado en la colangitis y en la agudización de la pancreatitis crónica.
- Coagulograma. Evalúa los trastornos de la coagulación asociados a la colestasis, imprescindible para planificar la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica terapéutica.
- Amilasa. Permite evaluar brotes de agudización de la pancreatitis crónica.
- Ca 19-9. Marcador tumoral para descartar cáncer de páncreas.

Estudios de función pancreática. Hay estudios cualitativos de función exocrina pancreática, como la colecistoquinina pancreatocimina (CKK), y otros son determinaciones cuantitativas, como la determinación de elastasa y de grasas en heces fecales. Son determinaciones que se realizan en centros muy especializados y solo permiten el diagnóstico con una sensibilidad y especificidad relativamente bajas, sobre todo en pancreatitis crónicas severas o muy avanzadas.

Estudios imagenológicos. Resultan las pruebas determinantes o confirmatorias para el diagnóstico de la pancreatitis crónica y son las llamadas pruebas de estructuras, que en orden de indicación son:

- Radiografía de abdomen simple. Es la prueba más sencilla, pero la presencia de calcificaciones a nivel del páncreas es muy específica de la pancreatitis crónica.
- Ultrasonido abdominal. Es una prueba obligada, de valoración inicial, en la determinación de signos de pancreatitis crónica y sus complicaciones.
- Tomografía abdominal simple o contrastada (TAC). Debe siempre realizarse después del ultrasonido abdominal y permite diagnosticar, tanto la pancreatitis crónica como sus complicaciones, específicamente la diferenciación con el cáncer de páncreas.
- Resonancia magnética nuclear (RMN). Es el estudio menos invasivo y que más información aporta para el diagnóstico de la pancreatitis crónica.
- Ultrasonido endoscópico o ecoendoscopia (USE). En la actualidad, se considera como el método más sensible y eficaz para el diagnóstico de la pancreatitis crónica. Tiene, además, como ventaja, que permite la realización de maniobras terapéuticas como el drenaje de colecciones pancreáticas y la toma de muestras citológicas para descartar neoplasia.[4, 5, 6]

Criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica:

- Criterios parenquimatosos:
  - Puntos hiperecogénicos con sombra acústica.
  - Lobularidad con o sin patrón en panal de abeja.
  - Puntos hiperecogénicos sin sombra acústica.
  - Quistes.
  - Bandas hiperecogénicas.
- Criterios ductales:
  - Cálculos en conducto pancreático principal.
  - Contorno irregular del conducto pancreático principal.
  - Dilatación de ramas colaterales.
  - Dilatación del conducto pancreático principal.
  - Márgenes hiperecogénicos del conducto pancreático.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y las técnicas afines, además de tener fines diagnósticos puros, tienen objetivos terapéuticos bien determinados. La realización de la CPRE permite clasificar la enfermedad en grados, los que se relacionan con las medidas terapéuticas que hay que tomar en cuenta.

Clasificación de Cambridge de la pancreatitis crónica según resultados de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica:

- Páncreas normal. Conductos pancreáticos principal y secundarios normales.
- Pancreatitis equívoca. Menos de 3 conductos secundarios anormales y conducto de Wirsung normal.
- Pancreatitis leve. Cambridge I: 3 o más conductos secundarios anormales y conducto de Wirsung normal.
- Pancreatitis moderada. Cambridge II: 3 o más conductos secundarios anormales y conducto de Wirsung alterado.
- Pancreatitis grave. Cambridge III: los elementos anteriores y al menos uno de los siguientes hallazgos:
  - Quistes mayores de1 cm.
  - Cálculos intraductales.
  - Obstrucción ductal con estenosis.
  - Irregularidades o dilataciones severas del conducto de Wirsung.

Clasificación de Kasugai de la pancreatitis crónica, según resultados de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica:

- Pancreatitis leve. Grado I:
  - Discreta tortuosidad del conducto pancreático principal.

  - Discreta rigidez, dilatación e irregularidad en la distribución y el calibre de las ramas ductales.
- Pancreatitis moderada. Grado II:
  - Discreta rigidez, tortuosidad e irregularidad del conducto de Wirsung.
  - Moderada rigidez, dilatación e irregularidad en la distribución y el calibre de las ramas ductales.
  - Discreta dilatación quística de las ramas ductales.
  - Discretos signos de estenosis, rigidez y dilatación del colédoco.
- Pancreatitis grave. Grado III:
  - Moderada rigidez, tortuosidad e irregularidad del conducto de Wirsung.
  - Obstrucción, formaciones quísticas y cálculos del conducto de Wirsung.
  - Moderada rigidez, dilataciones quísticas y distribución irregular de las ramas ductales.
  - Marcadas dilataciones quísticas e irregularidad de las ramas ductales.
  - Moderada a grave estenosis, rigidez y dilatación de las vías biliares.

En la actualidad, se recomienda internacionalmente la aplicación de la clasificación de Cambridge, pero en nuestro servicio existe una experiencia en el uso de la clasificación de Kasugai, por lo que se aceptan cualquiera de las dos clasificaciones.

Todos estos estudios imagenológicos pueden demostrar obstrucción, estenosis, cálculos, calcificaciones, absceso, pseudoquistes o tumor injertado en la glándula.[4-6]

Recomendaciones terapéuticas

En este protocolo de actuación, teniendo en cuenta su título y los bajos índices de alivio del dolor del paciente con una pancreatitis crónica, estos pueden evaluarse por otros protocolos que atiendan el tratamiento farmacológico del dolor en esta enfermedad, como el uso sustitutivo de enzimas (combinaciones de pancreatina y lipasa), antioxidantes, uso de vitaminas, analgésicos no opiáceos (tramadol). Además de una evaluación del manejo del dolor pancreático por parte de la clínica del dolor de la institución y un análisis colectivo.

Medidas higiénico-dietéticas. Puede disminuir la persistencia del dolor pancreático la eliminación del consumo de alcohol y de las dietas ricas en proteínas y, sobre todo, excesivas en grasas, las que pudieran solicitarse al grupo de apoyo nutricional del centro (GAN).

Este protocolo solo quedaría reservado para el tratamiento con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y técnicas endoscópicas afines, para las pancreatitis complicadas con litiasis, estenosis y obstrucciones del conducto pancreático principal (CPP-Wirsung), compromiso de la vía biliar principal, páncreas divisum, que curse con pancreatitis crónica y presencia de seudoquistes o abscesos pancreáticos.

Esfinterotomía endoscópica biliopancreática. Está indicada en los casos de estenosis en los conductos principales y secundarios del páncreas y en la vía biliar principal; en casos de compromiso de esta previo a la extracción de cálculos del Wirsung, a la dilatación de estenosis, así como antes de la colocación de prótesis biliares, pancreáticas o ambas, las que tienen éxito en alrededor del 90 % de los enfermos tratados. Se realiza en la papila mayor en casi todos los casos, y en la papila menor en caso del páncreas divisum (muy poco frecuente), para favorecer al máximo el drenaje glandular y evitar la elevada presión intraductal establecida en el conducto pancreático accesorio o de Santorini, que perpetúa el dolor.[7]

*Extracción de cálculos***.** Se realiza en forma similar a la que se ejecuta en la vía biliar principal, utilizando cesta o canastilla de Dormia y con el balón de Fogarty. El éxito ocurre entre el 50 y el 75 %.

*Dilatación de estenosis***.** Se utilizan los balones neumáticos tipo salchicha bajo presión manométrica y según la severidad estenótica, hay éxito entre el 50 y el 70 %.

*Colocación de prótesis biliares y pancreáticas***.** Se realiza con la ayuda de una guía metálica, catéter dilatador de Soehendra empujador, o del catéter introductor cuando son plásticas o movibles, o autoexpandibles o fijas, siguiendo las indicaciones propias del set comercializado para tal efecto. Con éxito entre el 60 y el 90%.

Drenaje de seudoquistes y abscesos. Se tratan los seudoquistes sintomáticos que tengan una madurez de 6 semanas y una pared no menor de 6 mm o más, y un diámetro mayor del seudoquiste de 6 cm o más. Las mediciones son determinadas por los exámenes de imágenes y demostrar, además, la compresión que este ejerce en el estómago o en el duodeno, lo que permitirá evacuar su contenido y colocar la endoprótesis plástica extraíble de doble *pigtail* en el interior de la formación quística, lo que igualmente es factible con prótesis autoexpandibles. El absceso será drenado de igual forma que el seudoquiste, con éxito entre el 75 y el 95 % de los enfermos tratados.

Los abscesos pueden ser drenados con la colocación de sondas nasoquísticas, que además permitirán el lavado constante con solución fisiológica al 0,9 % con drenaje libre a un frasco externo. Queda la opción del drenaje percutáneo, que puede realizarse de forma percutánea por radiólogos intervencionistas y guiados directamente por ultrasonido y tomografía axial computarizada, preferiblemente el primero.

El drenaje de estas colecciones mediante el ultrasonido endoscópico se considera la regla de oro o método de elección, porque permite definir con mayor precisión donde existe mayor compresión del seudoquiste en el estómago o en el duodeno; además, permite, al utilizar Doppler, verificar la existencia de vasos sanguíneos interpuestos, lo que evita una hemorragia como complicación inmediata. De esa forma se garantiza el éxito del procedimiento. Como otras ventajas, permite el drenaje de lesiones quísticas con un diámetro más pequeño al señalado y obtener contenido líquido con mayor seguridad para el estudio citoquímico y citológico.[8, 9, 10]

Complicaciones potenciales:

- Pancreatitis posterior a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Los casos con elevación aislada de la amilasa sin dolor se diagnosticarán como hiperamilasemia pos-CPRE, con cuidados mínimos en sala y buen pronóstico. La pancreatitis pos-CPRE se considerará ante la presencia de dolor abdominal y elevación de la amilasa, con un tratamiento y seguimiento en sala. En caso que aparezcan signos de respuesta inflamatoria sistémica o signos de disfunción orgánica el paciente será trasladado a la unidad de cuidados intensivos para su seguimiento más estrecho.
- Hemorragia digestiva alta**.** Es causa de eventos de inestabilidad hemodinámica. Puede ser masiva en su inicio, en forma de hematemesis, y posteriormente como melena, puede llevar a un *shock* hipovolémico. Puede ser diagnosticada con la realización de una endoscopia superior de urgencia, y al ser visualizado el sitio sangrante, generalmente en el área papilar mayor o su vecindad, puede ser tratado con métodos de inyectoterapia con aguja de escleroterapia.

Se utiliza solución de adrenalina al 1: 10 000 U y polidocanol al 1 o 3 %; puede aplicarse pinzamiento, también utilizar el APC (*argon plasma coagulation*) y complementarlo con el uso de medidas generales para el sangrado digestivo alto, combinado con terapia con omeprazol intravenoso, en bolo de 80 mg de inicio y, posteriormente, a razón de 8 mg/kg de peso en infusión cada 8 h por espacio de 72 h. El uso de protectores de la mucosa gastrointestinal también está indicado, a razón de 1 g vía oral cada 6 h para el caso del sucralfato. Debe mantenerse estrecha relación e intercambio con los especialistas en terapia intensiva y con los cirujanos, quienes procederán quirúrgicamente de ser necesario.

- *Perforación intraabdominal o retroneumoperitoneal o ambos.* Eventos que pueden aparecer, en un inicio se tratarán de forma conservadora, con manejo hidromineral intravenoso, según requerimientos de 24 h, manteniendo el aspirado nasogástrico constante y suspensión de la vía oral por 72 h o hasta que las condiciones lo permitan. Se usarán antibióticos combinados, como la ceftriaxona, 1 g intravenoso cada 12 h y metronidazol, 500 mg cada 8 h intravenoso, hasta cumplir al menos 10 días de tratamiento. Lleva estricto seguimiento multidisciplinario por parte de gastroenterólogos, cirujanos y terapistas, para tomar decisiones colegiadas en caso de que ocurra agravamiento del cuadro clínico del paciente en pocas horas, e incluso días después de aparecer esta eventualidad. Generalmente, la perforación, que en su inicio aparece de forma aparatosa con distención abdominal que se incrementa progresivamente en pocas horas y signos de sepsis e inestabilidad hemodinámica, será tratada de forma quirúrgica

- Migraciones internas de las prótesis. Debe intentarse su extracción con la cesta de Dormia y de lograrlo, se recolocaría una nueva endoprótesis.
- Drenaje de seudoquistes pancreáticos hacia el estómago. Como principal complicación provoca sangrado, el que por lo general cesa espontáneamente. En el de duodeno resulta más frecuente la perforación. De acuerdo con su magnitud serán tratados según se describió antes. En caso que ocurra debe ser manejada de conjunto con cirugía.
- Las migraciones protésicas a seudoquistes son raras, porque se diseñan con doble *pigtail* (cola de cerdo), proximal y distal, que impiden el desplazamiento hacia el duodeno o hacia su interior.
- Otras complicaciones raras son la hemorragia intraquística y la infección. Se tratan, fundamentalmente, con drenaje por radiología intervencionista, antibioticoterapia con antibióticos que se difundan bien a través de la glándula pancreática, en dosis generosas, como el meropenem o similares.

El tratamiento de todas las complicaciones durante la realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y de las técnicas afines en el manejo de las pancreatitis crónicas complicadas, debe ser con ingreso hospitalario y un adecuado seguimiento multidisciplinario, donde participen de forma activa los gastroenterólogos actuantes, los imagenólogos y los cirujanos del grupo multidisciplinario de patología biliopancreática. Entre todos se discutirá y se decidirá la conducta que favorezca la evolución del paciente, y su diagnóstico debe realizarse lo más rápido que se pueda. No pueden dejarse de mencionar a las unidades de terapia intensiva, que son llamadas para la valoración inmediata de una conducta emergente dado el caso.

Cuidados inmediatos a la aplicación de la técnica:

- Seguimiento en sala, al menos durante 24 h posteriores al procedimiento.
- Si no existe manipulación sobre el conducto pancreático principal ni realización de procedimientos terapéuticos invasivos, se indica una dieta sin grasas y sin proteínas.
- Si existe manipulación sobre el conducto pancreático o aplicación de medidas terapéuticas, se recomienda suspender la vía oral y comenzar con hidratación parenteral.
- Determinación de signos vitales cada 8 h.
- Si hay dolor, administrar dipirona, ámpulas de 600 mg, un ámpula intramuscular, y observar. De ser necesario, aplicar diclofenaco o tramadol por vía intravenosa.
- Determinación de amilasa pancreática a las 6:00 p.m. y 6.00 a.m. del día siguiente.
- El uso de antibióticos profilácticos se indica ante el riesgo de colangitis por drenaje insuficiente de la vía biliar.

Criterios de alta o traslado:

- Ausencia de dolor abdominal u otros signos de complicación (fiebre, escalofríos o íctero).
- Niveles de amilasa pancreática normales.

A continuación, se muestra en la figura 5.17 el algoritmo de abordaje terapéutico de estos pacientes con pancreatitis crónica.

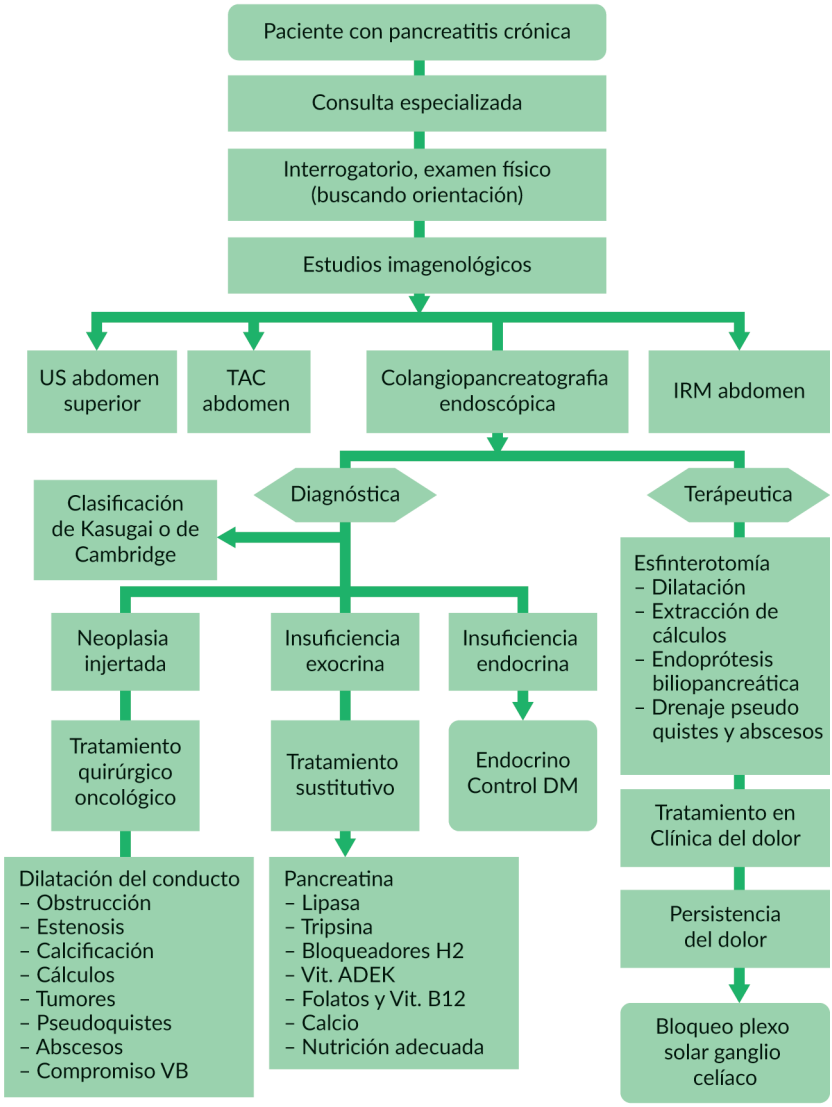


Fig. 5.17. Algoritmo terapéutico de la pancreatitis crónica. *Leyenda:* US, ultrasonido. TAC, tomografía axial computarizada. RMN: resonancia magnética nuclear. VB, vía biliar. Vit., vitaminas. DM, diabetes *mellitus*.

Referencias bibliográficas

1. Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(3):219-231. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.005
2. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, Miyakawa H, Ohara H, Ito T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. J Gastroenterol. 2010;45(6):584–591. DOI: https://doi.org/10.1007/s00535-010-0242-4
3. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. Lancet. 2011;377(9772):1184–1197. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61852-1
4. González Cansino JR, Alonso Soto J. Cap 193. Pancreatitis crónica. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN, editores. Gastroenterología y hepatología clínica. T. VIII. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2015. p. 2754-2788. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/gastroenterologia_hepatologia_tomo8/gastroenterologia_hepatologia_tomo8_cap193.pdf
5. Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis. Diag Interv Radiol. 2011;17(3):249-54. DOI: https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.3889-10.0
6. Pérez Menéndez R. Pancreatitis crónica. En: Rodríguez Silva HY, Pérez Caballero D, editores. Manual de diagnóstico y tratamiento en especialidades clínicas. La Habana: Editora Política; 2002. p. 120-121.
7. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez Yague A, Vaysse T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline - updated august 2018. Endoscopy. 2019;51(2):179-193. DOI: https://doi.org/10.1055/a-0822-0832
8. Lakhtakia S. Complications of diagnostic and therapeutic endoscopic ultrasound. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(5):807-823. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.10.008
9. Nguyen Tang T, Dumonceau JM. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(3):281-298. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.03.002
10. Talukdar R, Reddy DN. Pancreatic Endotherapy for Chronic Pancreatitis. GastrointestEndosc Clin N Am. 2015;25(4):765–777. DOI: https://doi.org/10.1016/j.giec.2015.06.010

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 6

Enfermedades endocrinas metabólicas



Diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones crónicas

Marisela Nuez Vilar, Lays Rodríguez Amador, Noraika Domínguez Pacheco, Beatriz González Freijanes, Cristina Beritán Moreno, Teresa Fonte Sevillano, Mariela Castilla Cobas, Emilio Fidel Buchaca Faxas

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome heterogéneo, caracterizado por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, de los lípidos y de las proteínas, como consecuencia de un déficit absoluto o relativo de la secreción de insulina o resistencia a la acción de esta hormona. Tiene un origen multifactorial en el que participan factores genéticos y medioambientales. A corto plazo, origina complicaciones agudas amenazantes para la vida y, a largo plazo, complicaciones crónicas severas, que pueden causar invalidez y muerte. Se clasifica en cuatro grupos fundamentales: diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), otros tipos específicos, y diabetes *mellitus* gestacional.[1]

En el año 2019 existían 463 millones de personas con diabetes mellitus tipo 2 y 374 millones presentaban tolerancia a la glucosa alterada con riesgo de desarrollar diabetes; se pronostica que para el año 2040 habrá 602 millones, situación que se agrava ya que solo el 50 % de ellos conoce que la padece. La mayor parte de ellos serán diabéticos tipo 2. En nuestro país, en el año 2020, se reportaron 749 432 personas con diabetes con una tasa de prevalencia de 66,9 x 1000 habitantes y una mortalidad de 12,4 x 100 000 habitantes.

La diabetes *mellitus* es una de las enfermedades crónicas más frecuentes del senescente, se ha notado un gran incremento en los últimos años debido al aumento sostenido de la sobrevida de la población mundial, al aumento de la incidencia de la enfermedad y a un interés creciente en su pesquisa y diagnóstico en la tercera edad. En los pacientes ancianos con DM2, la implementación precoz de intervenciones multimodales y multidisciplinares, basadas en la educación nutricional y la promoción de la actividad física, ha demostrado ser eficaz para mantener la autonomía funcional.

La detección precoz de las complicaciones micro y macrovasculares, así como el control de los factores de riesgo vascular de mayor relevancia (hipertensión arterial, dislipoproteinemia y resistencia insulínica), permitirán mejorar la calidad de vida de estos enfermos y disminuir los costos para el sistema de salud pública. Nuevas evidencias en relación a la reducción de eventos cardiovasculares y renales se han obtenido de variados ensayos clínicos con los grupos farmacológicos de reciente incorporación en la fármaco-diabetología, como son los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2.[2]

Con el objetivo de perfeccionar el sistema de detección temprana de las complicaciones crónicas en pacientes con diabetes mellitus y reducir su progresión a través de medidas de intervención, es que se diseña el presente protocolo de actuación.

Criterios diagnósticos

Criterios clínicos: síntomas clásicos (polifagia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso).
Criterios bioquímicos: se presentan en la tabla 6.1.[3]

Tabla 6.1. Criterios diagnósticos de diabetes *mellitus* según glucemia

Determinación	Toma de muestra	Valores
Glucemia en plasma venoso por método de glucosa-oxidasa	En ayunas	≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
	A las 2 horas de una sobrecarga oral con 75 g de glucosa anhidra	≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL)
	Casual en cualquier momento	≥ 11,0 mmol/L (200 mg/dL) + síntomas inequívocos de hiperglucemia
	HbA1c	≥ 6,5% (48 mmol/mol)

Leyenda: HbA1c, hemoglobina glucosilada.

En ausencia de síntomas de hiperglucemia se necesitan dos determinaciones de glucemia de muestras diferentes, o dos valores que cumplan criterio en la misma muestra. También es necesario en la DM1 la determinación de auto anticuerpos para demostrar la autoinmunidad. Anticuerpos anti células de islotes, anti decarboxilasa del ácido glutámico (GAD), anti insulina, entre otros. Múltiples genes se asocian a la diabetes *mellitus* tipo 1, principalmente en el sistema HLA, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, fundamentalmente HLA-DR y DQ.

Criterios de admisión:

- Todos los diabéticos tipo 1 de 19 años y más, de ambos sexos, que presenten debut de la enfermedad, mal control glucémico y para el estudio y/o detección de las complicaciones crónicas de la diabetes.

- Pacientes que no logran alcanzar o mantener el control glucémico con el tratamiento habitual. (control: glucemia en ayunas menor de 7 mmol/L, posprandial menor/igual a 7,8 mmol/L y HbA1c menor de 7 %).
- Pacientes con comportamiento clínico atípico (edad menor de 40 años, pérdida de peso progresiva o índice de masa corporal (IMC) menor de 25Kg/m^2).
- Pacientes de alto riesgo vascular, 3 o más factores de riesgo vascular (FRV) como hiperglucemia, obesidad, hipertensión arterial y dislipidemia, entre otros.
- Pacientes con complicaciones crónicas de la diabetes que dificulte su tratamiento (microvasculares: retinopatía, nefropatía, polineuropatía; macrovasculares: cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular).

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias:

- Análisis generales. Hemograma, conteo leucocitario, eritrosedimentación, creatinina, urea, uratos, pruebas de función hepática (ASAT, ALAT y GGT), lipidograma completo (colesterol LDL, VLDL y HDL, además del índice colesterol/HDL-colesterol y triglicéridos), conteo de Addis de 2 h, microalbuminuria, proteinuria de 24 h, glucemia en ayunas, hemoglobina glucosilada (HbA1c), perfil glucémico de 24 h con glucómetro. Glucemia posprandial de 2 h para control.

Estudios específicos:

- Anticuerpos anti-insulina (AAI), anticélulas de islotes (ICA) y contra la decarboxilasa del ácido glutámico (anti GAD), si se sospecha componente autoinmune como en la DM1.
- Determinación de los niveles plasmáticos basales y ante estímulos de insulina y de péptido C, para determinar resistencia insulínica y reserva pancreática de insulina.
- Determinación de los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas y de anticuerpos antitransglutaminasa, para buscar asociaciones con otras enfermedades autoinmunes.
- Estudios imagenológicos y de complicaciones. Se realizará el estudio de complicaciones en los DM1 después de 5 años de evolución y en los DM2 desde el diagnóstico:
  - Ultrasonido de abdomen superior, renal y de vejiga pre y posmiccional.
  - Electrocardiograma y ecocardiograma (si alteraciones electrocardiográficas, hipertensión arterial u otras manifestaciones clínicas), estudios de función autonómica cardiovascular, ergometría, eco-estrés miocárdico, coronariografía (según valoración con cardiología).
  - Estudios de neuroconducción de miembros superiores e inferiores (según clínica).
  - Estudios hemodinámicos: índice de presiones segmentarias de miembros inferiores y Eco-Doppler carotídeo con medición del complejo íntima-media (según la clínica).
  - Fondo de ojo y estudio de la retina.
  - Radiografía de tórax.[4]

Parámetros y criterios de control. El control adecuado disminuye la incidencia y la progresión de las complicaciones micro y macrovasculares (tabla 6.2).

Tabla 6.2. Metas de control metabólico en personas con diabetes *mellitus*

Parámetros	Control			
	Unidad	Adecuado	Admisible	Inadecuado
Glucemia en ayunas	mmol/L	< 7,0	7,0 - 7,8	> 7,8
Glucemia posprandial	mmol/L	≤ 7,8	7,9 - 10,0	> 10
Hba1c	%	< 7,0	7,0 - 8,0	> 8
Colesterol total	mmol/L	< 4,7	4,7 - 5,1	> 5,2
Colesterol LDL	mmol/L	< 2,6	2,6 - 3,3	≥ 3,4
Colesterol HDL	mmol/L	> 1,0	1,0 - 0,9	< 0,9
Triglicéridos	mmol/L	< 1,7	1,7 - 2,1	≥ 2,2
IMC	Kg/m^2	19 - 24,9	25 - 26,9	≥ 27
Tensión arterial sistólica	mm Hg	< 130	130	> 130
Tensión arterial diastólica	mm Hg	< 80	80	> 80

Leyenda: HbA1c, hemoglobina glucosilada; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; IMC, índice de masa corporal.

A todos los pacientes diabéticos de 60 años y más se le realizará una Evaluación Geriátrica Multidimensional (EGM) para determinar estado de salud biomédico, funcional, psicológico, social y los factores de riesgo que aumenten la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Estarán determinados por su situación funcional, estado cognitivo, comorbilidades y la expectativa de vida. Según la valoración individualizada, se consideran 3 posibilidades:

- Anciano sano, con buen estado funcional y cognitivo, baja carga de comorbilidad y buena expectativa de vida: las intervenciones terapéuticas y los objetivos pueden ser próximos a los de los adultos jóvenes con diabetes HbA1c entre 7 y 7,5 % y una glucemia en ayunas entre 6,5 y 7,5 mmol/L (117 a 135 mg/dL).
- Anciano frágil, con discapacidad funcional, demencia o expectativa de vida limitada; debe evitarse la hipoglucemia e hiperglucemia sintomáticas, es un objetivo razonable mantener una HbA1c entre 7,5 y 8,5 % y glucemias en ayunas entre 7 y 10 mmol/L (126 a 180 mg/dL).
- Anciano en situación de cuidados paliativos: la prioridad debe ser preservar la calidad de vida, evitando la hiperglucemia sintomática y la hipoglucemia, y reduciendo las cargas asociadas al tratamiento antidiabético.[5] En este contexto, la determinación

de HbA1c no es relevante. Las glucemias deberían mantenerse por debajo del umbral glucosúrico (inferiores a 200 mg/dL). El tratamiento debería simplificarse evitando los fármacos que inducen hipoglucemias y los que se asocian a síntomas digestivos e hiporexia.

Complicaciones. Se incluyen las complicaciones microvasculares y macrovasculares:[6]

Nefropatía diabética. Desde la fase de microalbuminuria persistente (menos de 30 mg en 24 h, o 20 a 200 mg/min o relación albúmina/creatinina en orina (A/Cr-U) entre 30 y 299 mg/g); y excluyendo las condiciones que aumentan la excreción urinaria de albúmina, comprobado en un período mayor de un mes, dentro de los siguientes seis meses a la primera determinación. Se prefiere utilizar el criterio de la relación albúmina/creatinina en la primera orina de día, con valor de normalidad menor de 30 mg/g.

Para la estimación de la tasa de filtración glomerular, como criterio para establecer la enfermedad renal crónica, se sugiere utilizar cualquiera de las siguientes fórmulas: CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), o Cockcroft – Gault.

Neuropatía somática:

- Uso sistemático del monofilamento de Semmes-Weinstein.
- Trastornos de la sensibilidad superficial o profunda al examen físico anual (temperatura, dolor y vibratoria)
- Alteraciones de la neuroconducción sensitiva o motora de acuerdo a los parámetros establecidos en el laboratorio de neurofisiología.

Neuropatía autonómica. Evaluar en todos los pacientes con evidencia de complicaciones microvasculares. Por estudio de intervalometría de las ondas R del EKG (espacio RR), con las maniobras de ortostasia, respiraciones profundas y de Valsalva, de acuerdo a los parámetros establecidos en población cubana. Se utilizarán estudios específicos para confirmar la presencia de otras complicaciones neuropáticas del sistema autonómico de acuerdo al examen clínico.

Cardiopatía isquémica. Ergometría diagnóstica y ecocardiografía, incluyendo la coronariografía. Se podrá incluir la medición de Calcio-score por TAC como criterio de sospecha, así como la TAC multicorte.

Los criterios de positividad se asumirán de acuerdo a los establecidos por los respectivos laboratorios de la institución. Estos estudios se realizarán (comenzando con los no invasivos) a:

- Pacientes con síntomas típicos o atípicos de enfermedad coronaria.
- Pacientes con la confluencia de varios factores de riesgos ateroscleróticos mayores: hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia.

De acuerdo a los hallazgos clínicos y al riesgo cardiovascular calculado se tomará en cuenta el resultado previo del ECG basal en todos los pacientes, tratando de identificar signos de isquemia miocárdica.

Se sugiere incorporar la medición anual de péptidos natriuréticos (Pro-BNPmenor de 125 pg/mL) y/o troponina cardiaca de alta sensibilidad en diabéticos sin síntomas típicos de insuficiencia cardiaca, para la detección oportuna de esta condición en su estadio B y para establecer el riesgo de progresión a formas sintomáticas.

Macroangiopatía periférica. Estudio del Índice de Presiones Segmentarias de los miembros y de acuerdo a los parámetros de positividad del laboratorio de hemodinamia del centro, con caída de más del 20 % de los valores de referencia.

Se incluirá la medición del complejo íntima-media a nivel carotídeo como indicador de aterosclerosis desde etapas tempranas, en ausencia de soplo a nivel del cuello, utilizando el criterio de positividad cuando se encuentre por encima de 1,1mm.

En presencia de placas de ateroma, se determinará el porciento de estenosis del flujo sanguíneo y las características de la placa.

Esteatosis hepática no alcohólica (esteatohepatitis. Mediante ultrasonido abdominal, se clasifica en uno de los tres estadios existentes:

- Leve: aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia.
- Moderada: se agrega atenuación del sonido.
- Severa: no se visualiza la pared de los vasos portales y diafragma.

La medición de las aminotransferasas, junto a parámetros ultrasonográficos, permiten estimar el grado de inflamación y fibrosis hepática. Varios índices de fibrosis pueden ser utilizados (BARD, NAFLD fibrosis score, FIB-4 o APRI).

Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento médico no medicamentoso:

- Educación. Esencial para optimizar el control metabólico y para prevenir la aparición y progresión de las complicaciones.[7] Los principios que la rigen son:
  - Individual y grupal.
  - Continuada y progresiva.
  - Práctica y demostrativa.
  - Interactiva y multidisciplinaria.
- Dieta:
  - Individual (según preferencias, gustos, creencias religiosas, edad y comorbilidades asociadas).
  - Cuanti-cualitativa (tipo y cantidad de alimentos).
  - Fraccionada (6 comidas al día).
  - Uniforme (horarios).
  - Adecuada y dinámica (según comportamiento clínico y actividad física), ajustada a la situación económica y disponibilidad de alimentos.

Cálculo de la dieta: Ajustada en calorías según evaluación del estado nutricional.

- Índice de masa corporal (IMC) igual al peso (kg) / talla (m^2).
- Bajo peso: menos de 18,5 kg/m^2; 40 kcal/kg peso ideal.
- Normopeso: entre 18,5 y 24,9 kg/m^2; 30 kcal/kg peso ideal.
- Sobrepeso y obesidad: superior a 25 kg/m^2; 20 kcal/kg peso ideal.

Distribución de nutrientes:

- Carbohidratos: entre 55 y 60 % del valor calórico total (VCT). Con elevado contenido de fibras dietéticas solubles (leguminosas, vegetales y frutas), sin azúcares simples
- Proteínas: entre 15 y 20 % del valor calórico total. Sin exceder de 1,2 g/Kg peso corporal/día.
- Grasas: entre 30 y 20 % del valor calórico total. Restringir grasas animales.
- Otras: alcohol restringido (sobre todo si triglicéridos elevados).
- Sal: moderada (6 a 8 g/día).
- Ejercicios físicos: la actividad física, en especial la multicomponente (aeróbica, resistencia, flexibilidad y balance), ha demostrado su eficacia en ancianos con diabetes, no solo para mejorar el control glucémico, sino su independencia funcional, autoestima y calidad de vida, por lo que su práctica debe ser recomendada:
  - Individual (preferencias).
  - Regular (mínimo tres veces/ semana).
  - Aerobio (caminar, trotar, nadar, ciclismo, danza, etc.).
  - Moderado (duración entre 30 y 60 min).
  - Ajustado (edad, complicaciones y enfermedades asociadas).

Tratamiento medicamentoso. En la diabetes *mellitus* tipo 1: insulinoterapia siempre. El cálculo de la dosis total sería de 0,5 a 1 unidades/kg/día.

a) Tratamiento con múltiples dosis (3 o más inyecciones por día):
   - Insulina regular antes del desayuno, almuerzo y comida más NPH en la cena.
   - Si hay disponible, pudieran utilizarse análogos de insulina de acción ultra rápida (lispro, aspart, glulisina) y de acción prolongada (glargina, detemir, degludec).

b) Tratamiento convencional (2 inyecciones/día):
   - Insulina NPH 2/3 antes del desayuno y 1/3 a las 10 p. m. Muy importante: inyectarse por sí mismo, conocer la técnica de inyección, los diferentes tipos de jeringuillas. Identificar cuál es la insulina rápida, la NPH, los análogos. Uso correcto del mapa insulínico y de las técnicas de automonitoreo con el glucómetro.

En los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 con sobrepeso, obesidad, síndrome de ovarios poliquísticos o sobreinsulinizados, se puede usar metformina hasta 1500 mg/día, asociado a la insulinoterapia.

Tratamiento farmacológico para el control de la glucemia en la diabetes *mellitus* tipo 2:

a) Glucemia menor que 15 mmol/L (270 mg/dL) y clínicamente estable:
   - Metformina (tableta 500, 850, 1000 mg). Dosis máxima: 2500 mg/día distribuidas en desayuno, almuerzo y comida, sin contraindicaciones para su uso, y con tasa de filtración glomerular estimada (TFG-e) mayor que 30 mL/min/1,73 m^2, asociada o no con sulfonilureas:
     - Glibenclamida (tableta 5 mg). Dosis: entre 15 y 20 mg/día 30 min antes de las comidas.
     - Glimepirida (tableta 4 mg). Dosis: entre 4 y 8 mg/día una vez al día.
     - Gliclazida (tableta 80 mg) Dosis: entre 160 y 240 mg/día antes de las comidas.
     - Gliclazida MR (tableta 30 mg). Dosis: entre 30 y 60 mg/día en desayuno.

Se podrá utilizar otros medicamentos (repaglinida, nateglinida, acarbosa, análogos de GLP-1 e inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa tipo 2 (SGLT-2)), de acuerdo con su disponibilidad y la presencia de daño macrovascular o renal, donde los dos últimos grupos se han relacionado con cardioprotección y nefroprotección. Los inhibidores de SGLT-2 son de especial utilidad en presencia de insuficiencia cardiaca, independientemente de la fracción de eyección estimada.

a) Glucemia mayor o igual que 15 mmol/L (270 mg/dL) y clínicamente estable:
   - Insulina NPH (bulbo 10 mL con 100 unidades/cc). Dosis: iniciar entre 0,2 y 0,3 unidades/kg peso/día por vía subcutánea a las 10 p. m., o si disponible pudiera utilizarse un análogo de insulina de acción prolongada: levemir o detemir (pluma de 100 unidades/cc vía subcutánea) en igual dosis, antes del desayuno, asociada a:
     - Metformina en las dosis ya señaladas.
   - Si no se logra control:
     - Fraccionar la insulina NPH (entre 0,3 y 0,5 unidades/kg peso/día), añadiendo otra dosis antes del desayuno (2/3 de la dosis antes del desayuno vía subcutánea y 1/3 en la noche vía subcutánea a las 10 p. m.).
   - Los análogos de insulina basal (glargina 100 U y 300 U, detemir, degludec), aunque no han demostrado superioridad en el control glucémico, tienen menos riesgo de hipoglucemias (especialmente nocturnas) que la insulina humana NPH, por lo que pueden ser preferibles en ancianos a pesar de su mayor coste. En comparación con la insulina glargina 100 U, tanto la insulina glargina 300 U como la insulina degludec han demostrado una menor tasa de hipoglucemias, sobre todo nocturnas, y una mayor flexibilidad en el horario de administración, debido a su menor variabilidad y a su mayor duración de acción.[8]

b) Glucemia mayor o igual que 15 mmol/L (270 mg/dL) clínicamente inestable:
- Insulina NPH (entre 0,3 y 0,5 unidades/kg peso/día) en 2 dosis, mañana y noche de igual forma a lo señalado.
- Si no se logra control o se considera recomendable, utilizar régimen de:
  - Insulina en múltiples dosis (entre 0,3 y 0,5 unidades/kg peso/día): del cálculo total de la cantidad de insulina para 24 h, se utiliza el 20 % en el desayuno, el 30 % en almuerzo y 30 % en comida de insulina regular y el 20 % de insulina NPH a las 10 p.m.

Tratamiento para protección vascular (pacientes con alto riesgo vascular):
- Ácido acetilsalicílico (tableta 125 mg): una tableta al día.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):
  - Enalapril (tableta 10 y 20 mg). Dosis: 10 mg/ una tableta al día.

Tratamiento específico para las comorbilidades (especialmente para lograr control adecuado de la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia). Si no se obtiene control con dieta adecuada, ejercicios aeróbicos, reducción ponderal (si sobrepeso) y buen control glucémico añadir fármacos.
- Hipertensión arterial sistémica:
- Primera línea de tratamiento: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina:
  - Enalapril: entre 10 y 40 mg/día o captopril: entre 25 y 50 mg/3 veces/día.
- Segunda línea de tratamiento: Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II): Recomendados cuando no se toleran los IECA. Revierte la proteinuria y tienen efecto uricosúrico.
  - Losartán: entre 25 y 100 mg, entre 1 y 2 veces al día.
  - Irbesartán: entre 150 y 300 mg una tableta por día.
- Si existe intolerancia a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o no, se obtiene control:
  - Anticálcicos no dihidropiridínicos: verapamilo (tableta 80 mg): entre 80 y 480 mg 2 veces al día o diltiazem: entre 120 y 360 mg dos veces al día.
  - Dihidropiridínicos de acción prolongada: amlodipino: entre 5 y 10 mg al día
- Dislipidemia:

- Estatinas: En pacientes con evidencia de daño macrovascular (coronaria, carotidea o de miembros inferiores), o con confluencia de dos o más factores de riesgo aterosclerótico, a dosis de moderada a alta intensidad.
- Atorvastatina (tableta 20 mg). Dosis: entre 20 y 80 mg en la noche, o policosanol (PPG, tableta 5, 10 o 20 mg). Dosis: 20 mg en la noche.

- Añadir otros fármacos si no se logra control según lo establecido en protocolos y consensos nacionales:
  - Fibratos: si predomina el aumento de triglicéridos mayor que 4,5 mmol/L, descartando causas secundarias de hipertrigliceridemia (incluidos medicamentos) y de acuerdo con la disponibilidad.

Tratamiento integral multifactorial. Se considera la estrategia de tratamiento que incluye el tratamiento optimizado e integral de la glucemia, los factores de riesgo vascular y la protección vascular.

Tratamiento de las complicaciones crónicas

El tratamiento de las complicaciones crónicas de la diabetes *mellitus* debe incluir el control glucémico y de otros factores de riesgo vascular.[9]

Nefropatía:

- IECA y ARA-II en pacientes con TFG-e menor que 60 mL/min/1,73 m^2, como se especifica en el acápite uso de hipotensores.
- Control de la tensión arterial (menor de 130/80 mm Hg).
- Valorar el uso precoz de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia.
- Remisión temprana a Nefrología cuando el filtrado glomerular está por debajo de 30 mL/min/1,73 m^2.
- No descontinuar el bloqueo del sistema renina-angiotensina si se registra un aumento de la creatinina sérica menor del 30 %.
- Uso de los I-SGLT2, según disponibilidad, y con TFG-e mayor que 30 mL/min/1,73 m^2.

Retinopatía:

- El retinólogo valorará el uso de la fotocoagulación y antiVEGF.
- Control glucémico y lipídico optimizado para evitar la progresión del daño establecido
- Control de la tensión arterial para reducir el riesgo o la progresión del daño establecido.

Cardiopatía isquémica:

- Ácido acetil salicílico: a dosis referidas anteriormente.
- Control intensivo de los niveles de lípidos con estatinas o fibratos, según corresponda.
- Betabloqueadores a dosis habituales, sobre todo después de un evento coronario agudo.
- IECA ante la presencia de signos de insuficiencia cardiaca, a las dosis referidas previamente.
- Valorar el uso de nitritos o anticálcicos según corresponda.

- Referir a Cardiología para revascularización coronaria con cirugía o angioplastia con colocación de *stent* recubiertos de medicamentos antitrombóticos, cuando cumpla criterios establecidos por sus respectivos protocolos de actuación asistencial.
- Insulina durante los eventos cardiovasculares agudos.

Claudicación intermitente:

- Suspender el tabaquismo.
- Régimen de marcha.
- Uso de vasodilatadores de acuerdo con la disponibilidad (cilostazol, buflomedil, naftidrofuril, etc.)
- Referencia a Angiología para establecer indicación de revascularización.

Lesión carotidea extracraneal:

- Control intensivo de los factores de riesgo macrovascular.
- Referir a Angiología para valorar endarterectomía.

Neuropatía periférica sensitivo-motora:

- Control glucémico estricto, con la intención de mantener glucemia de ayuno menor que 7 mmol/L y las posprandiales menores que 10 mmol/L.
- Para el alivio del dolor neuropático: amitriptilina entre 25 y 75 mg/día, gabapentina (entre 300 y 900 mg/día) y pregabalina entre 25 y 75 mg/día.

Neuropatía autonómica cardiovascular:

- Control metabólico.
- Evitar uso de fármacos proarritmogénicos y que favorezcan la hipotensión ortostática.
- Valorar el uso de vendajes elásticos.
- Fluorhidrocortisona (entre 0,1 y 0,5 mg/día).
- Midodrina (entre 2,5 y 10 mg 3 veces al día) en caso de hipotensión ortostática.[10]

Neuropatía autonómica digestiva:

- Control glucémico.
- Gastroparesia: metoclopramida (10 mg antes del desayuno, almuerzo y comida, hasta 12 semanas), eritromicina (250 mg 3 veces al día), domperidona (20 mg 4 veces al día) o levosulpiride.
- Diarrea: valorar el uso de dieta con restricción de fibra soluble-lactosa- gluten, colestiramina, clonidina, análogos de somatostatina, suplementos de enzimas pancreáticas y antibióticos (metronidazol).

Tratamiento de la neuropatía autonómica genitourinaria:

- Disfunción sexual eréctil:
  - Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil).
  - Prótesis peneana.
- Vejiga neurogénica:
  - Maniobra de Credé.
  - Betanecol (entre 10 y 30 mg 3 veces al día).
  - Alfabloqueadores (terazosina).
  - Cateterización intermitente.
  - Tratamiento de la hiperhidrosis (según disponibilidad): anticolinérgicos: propantelina, escopolamina.

Esteatosis hepática no alcohólica:

- Reducción entre el 5 y 10 % del peso basal.
- Dieta hipograsa.
- Ejercicios físicos moderados.

Se debe brindar información a los pacientes y familiares y esta debe basarse en:

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. [10]
- Procedimientos a los que debe ser sometido.
- Consentimiento informado (por escrito solo cuando se trate de un procedimiento riesgoso).
- Informe médico al alta con los siguientes acápites:
  - Confirmación del diagnóstico, tratamiento a seguir, pronóstico.
  - Mecanismo para el seguimiento.

Seguimiento al alta. Seguimiento por consulta externa por intervalos cada 3 a 4 meses para monitorear el estado del control glucémico, los factores de riesgo vascular y el cumplimiento del tratamiento, según las necesidades. El estado de dicho control o el estudio de alguna de las complicaciones crónicas, así como la presencia de cualquier complicación aguda, podrá requerir hospitalización.

Los pacientes con estabilidad de su control glucémico y de la sintomatología derivada de las complicaciones crónicas detectadas, deberán mantener un vínculo sistemático con el nivel primario de atención (Medicina General Integral, Medicina Interna, Geriatría y Gerontología, Endocrinología).

La figura 6.1 muestra de forma resumida el algoritmo diagnóstico y terapéutico de pacientes con diabetes *mellitus* atendidos en consulta protocolizada de diabetología clínica.

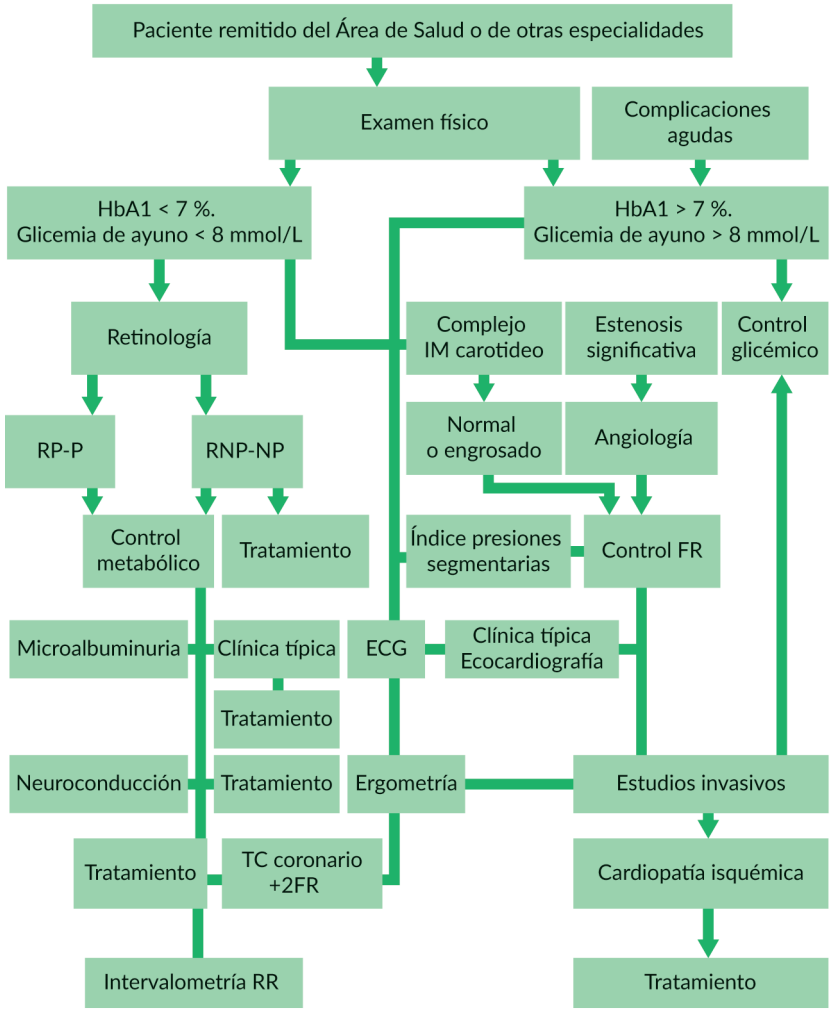


Fig. 6.1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de pacientes con diabetes *mellitus* atendidos en consulta protocolizada de diabetología clínica (Endocrinología-Medicina Interna-Geriatría). *Leyenda:* HbA1: hemoglobina glucosilada; I/M: íntima-media; RP-P: retinopatía proliferativa; RNP-NP: retinopatía no proliferativa; FR: factor de riesgo; ECG: electrocardiograma; TC: tomografía computarizada; RR: intervalo de ondas RR del electrocardiograma.

Referencias bibliográficas

1. Licea ME. Diabetes mellitus. Una mirada integral. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2021. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/diabetes-mellitus-una-mirada-integral/

2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2022;45(11):2753-2786. DOI: https://doi.org/10.2337/dci22-0034
3. American Diabetes Association. Introduction and methodology: Standards of Care-2023. Diabetes Care. 2022;46(Suppl. 1):S1-S4. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-Sint
4. Nuez M. Diabetes mellitus tipo 1. En: Manual de prácticas médicas del hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana: Editorial Ciencias Médicas: 2018. Disponible en: http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/sites/all/informacion/mpm6/index.html
5. Gómez HR, Gómez PL, Rodríguez MF, Formiga M, Puig DJJ, Mediavilla BC, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2018;53(2):89-99. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.12.003
6. Fox CS, Golden SH, Anderson C. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyleand Cardiometabolic Health; Councilon Clinical Cardiology, Councilon Cardiovascular and Stroke Nursing, Councilon Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Councilon Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in ligh to frecent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015;38(9):1777-803. DOI: https://doi.org/10.2337/dci15-0012
7. González FB, Buchaca FEF., Rodríguez AL, Mora DI. Hiperglucemia en ayuno como factor pronóstico en cirugía cardíaca. Rev Cubana Med. 2021;60(3):e1343. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000300007&lng=es
8. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, Donihi AC, Drincic AT, Hirsch IB, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care s ettings: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(8):2101-2108. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgac278
9. De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022;45(12):3075-3090. DOI: https://doi.org/10.2337/dci22-0027
10. Buchaca EF, Rodríguez L, González B. Diabetes mellitus. Diagnóstico precoz y manejo de las complicaciones crónicas. En: Manual de prácticas médicas del hospital Hermanos Ameijeiras. 4a ed [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018. Disponible en: http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/sites/all/informacion/mpm6/index.html

Síndrome de insulinorresistencia o síndrome metabólico

Raúl Orlando Calderín Bouza, Miguel Ángel Yanes Quesada, Fidel Concepción Quero

El síndrome metabólico (SM) describe un grupo de anormalidades clínicas relacionadas. Estas ocurren más comúnmente en sujetos con insulinorresistencia (IR) e hiperinsulinemia compensatoria asociado a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de evolución continua y progresiva, que confiere al paciente predisposición de riesgo metabólico para desarrollar prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), y riesgo aterosclerótico que se expresa en la asociación a enfermedad cardiovascular (ECV) y enfermedad cerebrovascular, con una morbilidad y mortalidad cardiovascular secundario a el acelerado proceso de la aterosclerosis elevada. [1-4]

La insulinorresistencia se define como la incapacidad de la hormona insulina para realizar sus acciones fisiológicas a concentraciones normales en los órganos diana: hígado, tejido adiposo, músculo esquelético y el endotelio vascular. [1-4]

Este estado de insulinorresistencia puede ser fisiológico, durante la pubertad o el embarazo, o expresarse como un estado inflamatorio crónico con aumento de los niveles de proteína C reactiva, incremento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la interleucina y otras citocinas, de etiopatogenia multifactorial y poligénica, de evolución continua y progresiva, que conlleva a una hiperinsulinemia compensatoria, inflamación crónica, disfunción endotelial mantenida, estado protrombótico, que se asocia a condiciones clínicas relacionadas, grupo de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que ha sido denominado por diversos investigadores en la literatura médica como síndrome X, síndrome metabólico (SM), síndrome de insulinorresistencia (SIR), síndrome dismetabólico, entre otros.

Estos factores son la hipertensión arterial (HTA), anormalidades en el metabolismo de la glucosa como prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipoproteinemia aterogénica (DA), aumento del peso corporal y de índices antropométricos que conllevan a sobrepeso y obesidad, sobre todo visceral; hígado graso no alcohólico (HGNA), síndrome de ovarios poliquísticos en las mujeres premenárquicas (SOP), hiperfibrinogenemia, aumento del activador del plasminógeno, hiperuricemia, hiperhomocisteinemia, disminución de un aminoácido que se produce en el tejido adiposo, la adiponectina; entre otros, los cuales le confieren al paciente que presenta síndrome de insulinorresistencia o síndrome metabólico un elevado riesgo metabólico para desarrollar prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2, y aterosclerosis generalizada, desarrollando enfermedades cardiovasculares (ECV), con una morbilidad y mortalidad cardiovascular mayor que en los sujetos que no presenten este síndrome metabólico.[1-5]

El denominador común del síndrome metabólico es la insulinorresistencia y la hiperinsulinemia compensatoria que, si bien no explica todo el clúster o agrupamiento del síndrome, si explica la mayoría de ellos.[1-5]

La insulinorresistencia es una variable biológica continua, un marcador y factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente.[1-3] Su presencia conjuntamente con el síndrome de insulinorresistencia en un paciente, incrementa el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollar prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2,[6] lo cual constituye una verdadera epidemia.

Después del descenso del punto de corte de la glucemia de ayunas, de 6,1 a 5,6 mmol/L, aumenta la prevalencia de pacientes con glucemia en ayunas alterada (GAA). [6-8] En los Estados Unidos de América, la glucemia en ayunas alterada es del 26 % y la tolerancia a la glucosa alterada (TGA) es de un 15 %, mientras que la prevalencia del síndrome de insulinorresistencia aumentó de un 24 % a un 34 % de la población en el 2004, más el aumento del costo por tratamiento de la prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2, aumentado de forma preocupante en los últimos años en la mayor parte de los países del mundo, constituye así, una de las principales amenazas para la salud de la población a nivel mundial.[6-8]

En estudios poblacionales, se estimó la prevalencia del síndrome metabólico en alrededor del 30 % de la población adulta en países desarrollados.[5-9]

El síndrome metabólico se puede subdividir en síndrome metabólico premórbido (SMP) que excluye a los individuos que ya padecen de diabetes *mellitus* tipo 2 o enfermedades cardiovasculares y en síndrome metabólico mórbido (SMM), donde el sujeto sí padece de diabetes *mellitus* tipo 2 o enfermedades cardiovasculares.[5-9]

En los Estados Unidos de América, la prevalencia de síndrome metabólico es del 36,1 % de los varones y el 32,4 % de las mujeres.[6-8] Esto concuerda con la mayor prevalencia de obesidad general, que fue del 34 % en Estados Unidos entre 2007 y 2008 y el 23 % en España entre 2008 y 2010.[6-8]

Como la prevalencia de este síndrome es elevada, se recomienda como objetivos del Protocolo de estudio del síndrome metabólico del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos

Ameijeiras: establecer el diagnóstico precoz, identificar las señales e imponer un tratamiento oportuno para prevenir el desarrollo del síndrome de insulinorresistencia o síndrome metabólico premórbido y mórbido. Lograr tratamiento integrador, multidisciplinario del enfermo. Reconocer y tratar tempranamente los factores de riesgo cardiovascular (FR-CV) en estos enfermos y sus condiciones clínicas asociadas.

Criterios de admisibilidad. Pacientes con diagnóstico previo de síndrome metabólico o que se confirme en la consulta protocolizada de atención al paciente con esta enfermedad.

Señales de insulinorresistencia que pueden conducir al paciente que las presente a desarrollar un síndrome de insulinorresistencia o síndrome metabólico y que identificándolas tempranamente en el paciente pudiéramos retardar o evitar el desarrollo de estos padecimientos:[1-3, 5-8]

- Antecedentes personales de familiares de primer grado con diabetes *mellitus* tipo 2.
- Antecedentes personales de familiares de primer grado con hipertensión arterial.
- Mujeres con antecedentes personales de amenorrea y de ovarios poliquísticos.
- Mujeres con hirsutismo, recesión temporal o entradas temporales en el cabello de la mujer, alopecia androgénica.
- Mujeres con clitorimegalia.
- Hábito corporal androide en la mujer.
- Mujeres con antecedentes de diabetes gestacional.
- Antecedentes personales de familiares con infarto del miocardio y/o enfermedad cerebrovascular, en hombres menores de 55 años y en mujeres menores de 65 años.
- Antecedentes personales de bajo peso al nacer.
- Antecedentes personales de hipertensión arterial esencial.
- Sobrepeso y obesidad.
- Presencia de acantosis *nigricans*.
- Hábito de roncar y síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Presencia de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular demostrada.
- Presencia de dislipidemia aterogénica.
- Presencia de hiperuricemia.
- Presencia de hiperfibrinogenemia.
- Presencia de hígado graso no alcohólico.
- Presencia de microalbuminuria.

Criterios diagnósticos

Criterio de síndrome metabólico. Se utilizará la clasificación de Dobrowolski y colaboradores en el 2022,[9] donde proponen que la definición de síndrome metabólico abarque la presencia de obesidad y dos de los tres criterios siguientes:

- Hipertensión arterial: cifras de tensión arterial sistólica mayor o igual que 130 mm Hg y diastólica mayor o igual que 85 mm Hg o tratamiento antihipertensivo.

- Alteración del metabolismo de la glucosa, glucemia en ayunas mayor o igual que 5,6 mmol/L o en tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales.
- Nivel elevado de colesterol no HDL: mayor o igual que 3,37 mmol/L o en tratamiento farmacológico hipolipemiante.

Criterio de colesterol no HDL: se calcula al sustraer al colesterol total (CT) el HDL-c; si el resultado es mayor o igual que 3,37 mmol/L, está elevado.[9]

Criterio de insulinorresistencia.[1,4,10] Se estima a través del cálculo del índice HOMA (Homeostatic model assessment).[5-9]

El criterio de insulinorresistencia por el cálculo del índice HOMA es: HOMA mayor o igual que 2,6.[5-9]

El impacto clínico de insulinorresistencia e hiperinsulinemia compensatoria y el síndrome de insulinorresistencia va más allá del riesgo metabólico y aterosclerótico ya que está asociado a la etiopatogenia de las siguientes condiciones clínicas relacionadas al síndrome metabólico, ellas son:

1. Dislipidemia aterogénica (DA):[9,10]
   a) Aumento del colesterol no HDL.
   b) Aumento de los triglicéridos plasmáticos.
   c) Disminución de la HDL-c.
   d) Disminución del diámetro de la partícula pequeña densa de las LDL.
   e) Aumento de la acumulación de triglicéridos en el estado posprandial.
   f) LDL pequeña y densa elevada.
   g) Apo B elevada.
   h) LDL-c normal o alta.
2. Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono:
   a) La prediabetes que incluye:
   - La glucemia en ayunas alterada (GAA) que es la elevación de la glucosa plasmática en ayunas mayor o igual que 5,6 mmol/L y menor que 7 mmol/L.[6,8]
   - La tolerancia a la glucosa alterada (TGA) que es la concentración de glucosa plasmática a las 2 h elevada, después de una sobrecarga de glucosa de 75 g en una prueba de PTG-O en presencia de una glucosa plasmática en ayunas menor que 7 mmol/L. Valores entre mayores que 7,8 mmol/L y menor que 11,1 mmol/L.[6,8]
   - La prediabetes mixta o combinada que es la presencia en un mismo sujeto de GAA y TGA.[6,8]

   b) La presencia de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). [6,8]
3. Disfunción endotelial:[2-5,9]
   a) Aumento de la adhesión de las células mononucleares.
   b) Aumento de la concentración en el plasma de las moléculas de adhesión.
   c) Aumento de la concentración plasmática de la dimetilarginina asimétrica.
   d) Disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio.

4. Factores procoagulantes:[2-5,9]
   a) Aumento del inhibidor 1 del activador del plasminógeno.
   b) Aumento del fibrinógeno.
5. Cambios hemodinámicos:[2-5,9,10]
   a) Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.
   b) Aumento de la retención de sodio renal.
   c) Aumento de la actividad de la bomba Na-K-ATPasa.
   d) Aumento del contratransporte de Sodio (Na) e Hidrógeno (H).
   e) Aumento de la actividad Ca-ATPasa.
   f) Estimula factores de crecimiento (hiperplasia en las células musculares lisas de las arterias y arteriolas) por estimulación de la hiperinsulinemia resultante de la insulinorresistencia a un factor parecido a la hormona del crecimiento: los factores de crecimiento insulínico cuyas siglas en inglés son IGF-I e IGF-2.
6. Marcadores de inflamación:[2-5,9]
   a) Aumento de la proteína C reactiva.
   b) Aumento del factor de Von Willebrand.
7. Metabolismo anormal del ácido úrico:[2-5,9]
   a) Aumento de la concentración de ácido úrico.
8. Aumento de la secreción de testosterona ovárica:[2-5,9]
   a) Hiperandrogenismo.
9. Poliquistosis ovárica asociada con insulinorresistencia.[1-4,6-9]
   Aumento de la mortalidad cardiovascular en las pacientes que presentan poliquistosis ovárica con IR/hiperinsulinemia compensatoria.[2-5,9]
10. Hipertensión arterial esencial:[9,10]
    a) Condición *non dipper* en los pacientes hipertensos.
11. Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS):[9,10]
12. Enfermedad cardiovascular: cardiopatía isquémica y enfermedad vascular cerebral.[9,10]
13. Hígado graso no alcohólico:[9,10]
    a) Hígado graso simple.
    b) Esteatohepatitis no alcohólica.
    c) Cirrosis hepática.
14. Ciertas formas de cáncer (mama, páncreas, colon y próstata).[9,10]
15. Síndrome derivado del trastorno en el metabolismo del hierro.[9,10]

Pruebas diagnósticas confirmatorias. En la consulta, después de recibir y examinar al paciente y obtener el consentimiento informado para participar en el estudio, se llenará el modelo de recolección de los datos primarios (MRDP), a todos los pacientes se les realizará prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG-oral) con dosificación de insulinemia basal según las normas de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), cuantificación de HDL-c, triglicéridos, LDL-c y colesterol total con un analizador Cobas 501 (Hitachi, Japón) y determinación de microalbuminuria (MA), además de cuantificación de creatinina y perfil hepático (ALAT, y GGT).[2-6,9]

Se les realizará el cálculo del índice HOMA, del índice de masa corporal, del índice de cintura cadera y del filtrado glomerular.[2-6,9]

Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) a todos los pacientes con síndrome de insulinorresistencia e hipertensión arterial.[2-6,9,10]

Se realizará también electrocardiograma, ecocardiograma, Doppler carotideo.

Los pacientes con síndrome metabólico y síndrome de apnea obstructiva del sueño después de una valoración previa con el Servicio de Otorrinolaringología deben realizarse una polisomnografía diagnóstica del SAOS. [2-6,9]

Recomendaciones terapéuticas

La principal arma de tratamiento para los pacientes con síndrome de insulinorresistencia es su rápido diagnóstico, se recomienda una intervención intensiva en el estilo de vida, ser más activo físicamente, hacer ejercicios entre 30 a 60 min de intensidad moderada (caminar, montar o andar en bicicleta, bailar, nadar) no menos de 4 días a la semana, aunque lo ideal es realizarlo diariamente.[9,10] Intensidades mayores de ejercicios tienen mejor efecto cardiovascular.[9,10] Se debe reducir el peso corporal. Se recomienda un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 24,9 kg/m^2 y una circunferencia de cintura para los hombres menor que 94 cm y para las mujeres menor que 88 cm. [9,10] Una dieta mediterránea, rica en frutos secos, vegetales, frutas frescas, consumo de fibras dietéticas, de proteínas de origen no animal, consumo de pescado preferiblemente azul, o de masa oscura, de aves, conejo, evitar el consumo de grasas de origen animal, de grasas saturadas y de grasas *trans* y utilizar el aceite vegetal, preferiblemente aceite de oliva.[9,10] Los productos lácteos deben ser bajos de grasas.[9,10]

La dieta mediterránea debe ser modificada, reducir el porciento de carbohidratos, baja en sal, enfatizar en una modesta pérdida del peso corporal (de 5 a 10 %) en pacientes sobrepesos y obesos, como el tratamiento de elección. No fumar. Moderación en la ingesta de alcohol, limitarlo de 0 a 2 bebidas estándar al día. Los hombres deben consumir menos de 14 bebidas estándar por semana y las mujeres menos de 8 bebidas estándar por semana, prefiriéndose el consumo de vino tinto antes de las bebidas alcohólicas destiladas. Estos cambios en el estilo de vida brindan al paciente un favorable perfil de seguridad y otros efectos beneficiosos como disminución la insulinorresistencia, la hipertensión arterial, la dislipidemia y otros factores de riesgo cardiovascular.[9,10]

Teniendo en cuenta que un sujeto con síndrome metabólico, desde el momento de su diagnóstico ya tiene 2 o más factores de riesgo cardiovascular, se recomienda además de los cambios en el estilo de vida, el uso de la metformina. [9,10] Es bueno señalar que la metformina es el primer fármaco que demostró efectividad en las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y en los estados prediabéticos.[9,10]

Se ha observado que este medicamento tiene más beneficios cuando se utiliza en sujetos jóvenes y sobrepesos. Es un fármaco barato, tiene una larga historia de uso, no se han

demostrado virtualmente efectos colaterales a largo plazo, sobre todo cuando se usa con una indicación correcta, y tiene una baja prevalencia de efectos adversos. La combinación de ambos tratamientos, cambios en el estilo de vida y metformina, es la combinación de tratamiento ideal en los sujetos con síndrome de insulinorresistencia y sobrepeso, en los sujetos con síndrome de insulinorresistencia y prediabetes, y en los sujetos con síndrome de insulinorresistencia y diabetes *mellitus* tipo 2 establecida.[9,10]

Tratamiento de la hipertensión arterial en el síndrome metabólico. Tratamiento integral, individual e intensivo del paciente, cambios en el estilo de vida. No fumar. No alcohol. Reducción de la sal menos de 6 g al día. Utilizar tratamiento con hipotensores que disminuyan la insulinorresistencia, aumentando la sensibilidad de la insulina como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (tabla 6.3) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (tabla 6.4) o medicamentos de efectos neutros sobre la sensibilidad a la insulina como los bloqueadores de los canales del calcio (BCC).[9,10]

Recomendamos que en el primer escalón de tratamiento del paciente hipertenso estadio 1 con síndrome metabólico a los IECA o ARA II. No utilizar diurético, pues este último grupo empeora la insulinorresistencia y la hiperuricemia. En el hipertenso estadio 2, recomendamos IECA o ARA II más un BCC.[9,10]

Tabla 6.3. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Fármaco	Rango de dosis	Intervalo de dosis
Benazepril	10 – 40 mg/día	12 – 24 h
Captopril	25 – 150 mg/día	8 – 12 h
Cilazapril	1 – 5 mg/día	12 – 24 h
Enalapril	5 – 40 mg/día	12 – 24 h
Espirapril	3 – 6 mg/día	24 h
Fosinopril	10 – 40 mg/día	24 h
Imidapril	2,5 – 10 mg/día	24 h
Lisinopril	5 – 40 mg/día	24 h
Perindopril	2 – 8 mg/día	12 – 24 h
Quinapril	10 – 80 mg/día	24 h
Ramipril	1,25 – 20 mg/día	24 h
Trandalopril	0,5 – 4 mg/día	24 h
Zofenopril	15 – 30 mg/día	24 h

Tabla 6.4. Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Fármaco	Rango de dosis	Intervalo de dosis
Dihidropiridínicos		
Amlodipino	2,5-10 mg/día	24 h
Barnidipino	10-20 mg/día	24 h
Felodipino	2,5-20 mg/día	24 h
Isradipino	2,5-5 mg/día	12-24 h
Lacidipino	2-6 mg/día	24 h
Lercanidipino	5-20 mg/día	24 h
Manidipino	10-20 mg/día	24 h
Nicardipino	60-120 mg/día	8-12 h
Nifedipino	30-90 mg/día	12-24 h
Nisoldipino	10-40 mg/día	12-24 h
Nitrendipino	10-40 mg/día	12-24 h
No dihidropiridinicos		
Diltiazen	120-360 mg/día	8-24 h
Verapamilo	120-480 mg/día	12-24 h

Se puede añadir un diurético tiacídico (hidroclorotiacida o clortalidona) a dosis bajas, 12,5 mg a 25 mg al día, o la indapamida, diurético de elección por no alterar el perfil lipídico, si no se logra control con IECA o ARA II más BCC.[9,10]

El objetivo es alcanzar cifras de tensión arterial menores de 130 y 80 mm Hg.

No se recomienda utilizar betabloqueadores (BB), ya que empeoran la sensibilidad a la insulina, pues incrementan la insulinorresistencia y llevan a la célula beta a su fallo al desarrollar la aparición precoz de la prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2, se ha corroborado entre 15 y 29 % de los pacientes tratados con este grupo de medicamentos, además los betabloqueadores empeoran el perfil lipídico que acompaña al síndrome de insulinorresistencia.[9,10]

Tratamiento de la dislipidemia aterogénica (DA) en el paciente con síndrome metabólico. Tratamiento integral, individual e intensivo del paciente. Cambios en el estilo de vida, no fumar, no beber alcohol.[9,10]

Después de 6 meses de cambios en el estilo de vida, se evalúa al paciente y si no tuvo mejoría de su perfil lipídico, se deben utilizar análogos del ácido fíbrico, cuando los niveles de triglicéridos (Tg) sean mayores o iguales que 2,2 mmol/L, la HDLc sea menor que 0,8 mmol/L, pero con un valor de la LDLc menor que 3,4 mmol/L.[9,10]

No recomendamos el uso del ácido nicotínico de acción prolongada ya que empeora la insulinorresistencia.[9,10]

Fármacos hipolipemiantes no estatinas (análogos del ácido fíbrico): [9,10]

- Ciprofibrato: entre 100 y 200 mg por vía oral una vez al día.
- Fenofibrato: entre 34 y 201 mg por vía oral una vez al día.
- Gemfibrozil: 600 mg por vía oral dos veces al día.

Metas de tratamiento: triglicéridos menores que 1,7 mmol/L. Aumentar el HDL-c y que el colesterol total sea menor que 4,5 mmol/L.[9,10]

Se recomienda el uso de estatinas, con seguimiento clínico y de laboratorio, para lípidos y función hepática, si la LDL-c es mayor o igual que 3,2 mmol/L, después de mantener un tiempo no menor de 6 meses con cambios en el estilo de vida.[9,10]

Dosis de estatinas:[9,10]

- Rosuvastatina: 10 a 40 mg vía oral por día.
- Atorvastatina: 10 a 80 mg vía oral por día.
- Fluvastatina: 20 a 80 mg vía oral por día.
- Lovastatina: 20 a 80 mg vía oral por día.
- Pravastatina: 10 a 40 mg vía oral por día.
- Simvastatina: 10 a 80 mg vía oral por día.

Tratamiento del estado protrombótico e inflamatorio en el síndrome metabólico. El tratamiento es integral, individual e intensivo del paciente, cambios en el estilo de vida, no fumar, no beber alcohol, se recomienda la utilización de aspirina o ácido acetil salicílico (ASA) en aquellos pacientes con riesgo coronario mayor que 10 % en 10 años.[9,10]

Criterios de ingreso para el paciente con síndrome metabólico:

- Descontrol de una de las enfermedades y/o síndromes asociados al síndrome de insulinorresistencia (por ejemplo, hipertensión arterial).
- Síndrome metabólico mórbido (SMM).
- Para realización de investigaciones como el estudio de cardiopatía Isquémica (coronariografía u otro procedimiento), la realización de la polisomnografía en el síndrome de apnea obstructiva del sueño, la biopsia hepática en la esteatohepatitis no alcohólica y la cirrosis en el hígado graso no alcohólico.
- Se controlará al paciente con intervalos trimestrales. Parámetros evaluables, peso corporal e índice de masa corporal, el control de la tensión arterial y el cálculo del índice HOMA.

Los estudios básicos o de seguimiento son:

- Glucemia, cada tres meses.
- Perfil lipídico mínimo (triglicéridos, HDL-c, colesterol total y LDL-c) cada 6 meses.
- Realización de PTG-O con dosificación de insulinemia en ayunas, el cálculo del índice HOMA anualmente.
- Monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) anualmente.

Referencias bibliográficas

1. Calderín BRO, Orlandi GN. Síndrome metabólico vs síndrome de insulinorresistencia. Diferentes términos, clasificaciones y enfoques: ¿Existe o no? Rev Cubana Endocrinol. 2006;17(3):1-9. Disponible en:
2. Calderín BRO, Prieto FM, Cabrea RE. Síndrome de insulinorresistencia en niños y adolescentes. Rev Cubana Endocrinol. 2007;18(2):1-14. Disponible en:
3. Calderín BRO, Yanes QMA, Yanes QM, León Álvarez JL. Proteína C reactiva como marcador de la inflamación asociado al síndrome metabólico. ¿Se debe tratar la inflamación? Acta Méd. 2015;16(1):1-7. Disponible en:
4. Calderín Bouza RO, Yanes QMA, León ÁJL, Yanes QM, Bacallao J, Jiménez PR, et al. Propuesta de clasificación cubana del síndrome de insulinorresistencia en pacientes con dislipidemia. Acta Méd. 2018;19(1):1-8. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2017/acm172a.pdf
5. Calderín BRO. Generalidades sobre las consecuencias del sobrepeso corporal y de la obesidad en la salud. Rev Cubana Endocrinol. 2020;31(1):1-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532020000100001
6. Rosas SJ, Caballero AE, Brito CG, García H, Costa GJ, Lyra R, et al. Consenso de prediabetes. Documento de posición de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Rev ALAD. 2017;7:184-202. DOI: https://doi.org/10.24875/ALAD.17000307
7. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2018;20(2):12. DOI: https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl1):S17-S38. DOI: https://doi.org/10.2337/dc22-S002
9. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kurilowicz A, Baska A, Buchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome a new definition and management guidelines. Arch Med Sci. 2022;18(5):1133-1156. DOI: https://doi.org/10.5114/aoms/152921
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. Hypertension. 2018;71(6):1269-1324. DOI: https://doi.org/10.1161/HYP.00000000000000



Tumores hipofisarios

Kenia Rodríguez Martínez, Leydis Gómez Díaz

Los adenomas hipofisarios son lesiones tumorales generalmente benignas, que se localizan y proceden de la hipófisis, representan entre el 9 y el 12 % de todos los tumores cerebrales primarios, lo que los convierte en el tercer tumor cerebral primario más común en adultos, después de los meningeomas y los gliomas. [1]

Si bien aún no hay disponibles estadísticas exactas sobre estos tumores, se estima que entre el 8 y el 25 % de la población general podría tener al menos un microadenoma hipofisario.[2]

La mayoría de estos tumores se clasifican como no funcionantes, pues no provocan cantidades excesivas de una o varias hormonas. Los tumores hipofisarios funcionantes ocasionan enfermedades específicas como la acromegalia, la enfermedad de Cushing y los prolactinomas, con menor frecuencia se diagnostican tumores secretores de TSH, FSH y LH. Este protocolo persigue los siguientes objetivos: definir criterios clínicos diagnósticos de cada tipo de tumor hipofisario, definir criterios bioquímicos, imagenológicos y pruebas dinámicas que permitan confirmar los diagnósticos clínicos planteados, determinar la terapéutica adecuada para cada tipo de tumor hipofisario y establecer la conducta en el seguimiento evolutivo de los pacientes.

Criterios diagnósticos

Se fundamentan en el cuadro clínico, los estudios imagenológicos y de laboratorio. Es común en todos los adenomas hipofisarios la presencia de síntomas originados por la compresión y desplazamiento de estructuras vecinas, como la cefalea y los trastornos visuales que afectan el campo visual. Los síntomas endocrinos dependen de que el tumor sea secretor o no y son específicos para cada tipo de adenoma.

Según el tamaño pueden ser macroadenomas, si su tamaño es superior o igual a 10 mm y microadenomas si miden menos de 10 mm.

Según su función pueden ser:

- No secretores. Adenoma hipofisario no funcionante: por lo general estos pacientes no muestran muchos síntomas, solo la cefalea que se puede manifestar con cualquier intensidad y con cualquier localización y este es el síntoma más frecuente y a veces el único. En ocasiones, los pacientes pueden presentar galactorrea, trastornos menstruales en el caso de la mujer (amenorrea u oligoamenorrea) e infertilidad. Solo se diferencian de los prolactinomas por las cifras de prolactina que son inferiores a los 3200 µg/L, aunque las cifras pueden ser elevadas, pero sin sobrepasar esta cifra. Los estudios van dirigidos a descartar la presencia de un tumor que sea secretor de alguna hormona, o sea poco secretor y, por lo tanto, se orientarán según la clínica y se indica T3, T4, TSH, cortisol plasmático, PTG con GH, FSH, LH y prolactina. Solo la prolactina puede resultar ligeramente elevada, pero nunca con valores mayores que 3200 µg/L (valores entre 20 y 100 ng/mL o entre 650 y 3200 µg/L).
- Secretores o adenomas hipofisarios funcionantes:
  - De hormona del crecimiento (GH) o acromegalia.
  - Edad más frecuente: entre 40 y 45 años.
  - Desarrollo de síntomas insidioso, media de duración desde comienzo de síntomas al diagnóstico de 12 años.
  - No hay predilección por sexos.
  - Dependiente de GH Rh.
  - Independiente de GH Rh.
  - La mayoría (95 %) son independientes de GHRh.
  - Ambos causan igual síndrome clínico
  - Macroadenomas en el 80 % de los pacientes.
  - La sospecha clínica se fundamentará en manifestaciones clínicas cráneo- faciales, el crecimiento acral, engrosamiento de partes blandas, visceromegalia, macroglosia, hipertensión arterial, tolerancia alterada a los glúcidos (o diabetes *mellitus*) y engrosamiento de la voz (cavernosa) o gigantismo: su causa es la misma que en la acromegalia, un adenoma hipofisario secretor de hormona del crecimiento, raramente es de causa hipotalámica o por un tumor ectópico. Se presenta en la etapa prepuberal y su rasgo clínico determinante es la alta talla.
- Dependiente de ACTH o enfermedad de Cushing: la hipertensión arterial, obesidad con distribución centrípeta de la grasa, facie de luna llena, hirsutismo, rubicundez, estrías vinosas en abdomen, brazos y piernas, hiperglucemia o Diabetes Mellitus sintomática o no y por lo general de difícil control, giba, dolores articulares y fracturas óseas espontáneas más la astenia y debilidad muscular, son hallazgos que permiten sospechar el diagnóstico de la enfermedad.
- De prolactina o prolactinoma: la presencia de galactorrea, amenorrea u oligoamenorrea, infertilidad, cefaleas, disminución de la libido con disfunción sexual femenina en la mujer e impotencia en el hombre y trastornos visuales (reducción concéntrica de los

campos visuales, cuadrantanopsia, hemianopsia) cuando se trata de un macroprolactinoma; conjuntamente con valores elevados de prolactina (mayores de 3200 mu/L) permiten la realización del diagnóstico.
- Otros tumores hipofisarios: su hallazgo es poco frecuente y son, en particular, los tumores secretores de TSH que cursan con un hipertiroidismo secundario, los tumores secretores de gonadotropinas, los oncocitomas y los tumores metastásicos.[3]

Pruebas diagnósticas básicas o confirmatorias o ambas. Estas pruebas se indican a todos los pacientes con sospecha de tumor hipofisario:
- Para tumor mayor de 10 mm, tomografía computarizada contrastada y resonancia magnética nuclear de cráneo contrastada con gadolinio (de elección) que demuestre la presencia del tumor y extensión del mismo.
- Estudios neuroftalmológicos de campimetría y pericampimetría, útiles para conocer afectación visual en el estudio de los macroadenomas hipofisarios (amaurosis, visión tubular, hemianopsia, cuadrantanopsia o reducción concéntrica de los campos visuales).[3-5]

Acromegalia:
- Prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 h. Se determina glucemia y hormona del crecimiento. Muestra, por lo general, valores elevados de glucemia y hormona del crecimiento que no se inhibe a la segunda hora con valores superiores a 1 o 2 ng/mL según el método censor que se utilice.
- Hormona del crecimiento basal (al menos dos determinaciones) cuando por alguna razón no sea aconsejable realizar la prueba anterior. Valores elevados se encuentran en la enfermedad.
- Determinación de IGF-1: un valor elevado sugiere secreción excesiva de GH.
- Valores de referencia: mujeres entre 0,45 y 2,2 UI/mL y hombres 0,34-1,9 U/mL (1 UI/mL equivale a 152 µg/mL).[6]

Enfermedad de Cushing:

a) Estudios para confirmar hipercortisolismo endógeno:
   - C5 libre en orina, saliva. Sangre a las 23 h.
   - Dosificación de cortisol plasmático.
   - Determinación del ritmo circadiano. Valores normales de cortisol:
     - 08:00 h: entre 200 y 650 nmol/L.
     - 23:00 h: menor que 138 nmol/L, se excluye hipercortisolismo; 200 nmol/L confirma el hipercortisolismo.
   - Prueba de inhibición rápida con 1 mg de dexametasona:
     - Se administra 1 mg de dexametasona a las 11 p. m. por vía oral.
     - Al siguiente día se dosifica cortisol a las 8 a. m. Una respuesta normal (por debajo de 50 nmol/L), prácticamente descarta el síndrome de Cushing. Los falsos positivos pueden verse con cierta frecuencia en presencia de obesidad, depresión, alcoholismo, enfermedad aguda o tratamiento con anticonvulsivos o estrógenos. [7]

- Prueba de inhibición con 2 mg de dexametasona, Se administran 2 mg de dexametasona por dos días y luego se toma muestra de cortisol plasmático en ayunas. Por lo general en la enfermedad no se inhibe con 2 mg (por debajo de 140 nmol/L). Se puede realizar prueba de inhibición nocturna administrando los 2 mg a las 11 p. m. y extrayendo la muestra para cortisol a las 8 a. m.
- Dosificación de cortisol urinario: niveles mayores de 552 nmol/24h (200 mg/24 h) es confirmatorio para el diagnóstico de hipercortisolismo. [6-8]

b) Estudios para confirmar la enfermedad de Cushing:
- Dosificación de ACTH en plasma: en pacientes con enfermedad de Cushing los valores en plasma de ACTH son elevados (rango normal hasta 12 pmol/L).
- Prueba de inhibición con 8 mg de dexametasona, Se administran 8 mg de dexametasona por dos días y luego se toma muestra de cortisol plasmático en ayunas.
- Por lo general la enfermedad se inhibe con 8 mg (por debajo de 50% del valor basal del cortisol).[8]
- Prueba de estimulación con hormona hipotalámica liberadora de corticotropina: en los enfermos con Enfermedad de Cushing, se incrementan los niveles de ACTH, entre 15 y 30 min posestímulo, al menos 35 % por encima del valor basal.

Prolactinomas:
- Determinación de prolactina, por lo general niveles superiores a los 100 ng/mL (3200 µg/L) sugieren el diagnóstico de prolactinoma, valor normal < 20 ng/mL (650 µg/L).[9]

Otros tumores hipofisarios:
- En estos casos el diagnóstico se hace por los niveles elevados de TSH o FSH y LH. Los tumores oncocíticos y metastásicos son extraordinariamente poco frecuentes y su diagnóstico se realiza al ocurrir un crecimiento rápido de la lesión y su confirmación, solo con la exéresis quirúrgica del tumor o al confirmarse la presencia de una lesión primitiva en otra localización.[10]

Recomendaciones terapéuticas

Acromegalia. La primera opción terapéutica en la actualidad es la cirugía endoscópica transcraneal o transesfenoidal, según criterio neuroquirúrgico (véase Protocolo de Neurocirugía en unidad funcional de tumores).

De confirmarse recidiva de la enfermedad, se valora la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se trata al paciente con octreótide (10-20-30 mg) o lanreótide (60-90-120 mg). Se recomienda iniciar el tratamiento administrando 20 mg de octreótide, vía intramuscualr o 90 mg de lanreótide cada 28 días durante 3 meses. El posterior ajuste de dosis debe basarse en las concentraciones séricas de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento tipo I (IGF I), así como en los síntomas. La mayor desventaja es el alto costo (más de 900 euros cada vial) y que debe administrarse hasta que se normalicen los niveles de GH y que desaparezca el tumor, lo que puede significar muchos

años o incluso de por vida. Se debe tener la precaución de no administrar a pacientes con litiasis vesicular ya que entre 15 y 30 % de los pacientes tratados, se ha descrito la formación de cálculos biliares. La incidencia en la población general (de 40 a 60 años) es entre 5 y 20 %. [6-7]

Si no es posible la opción previa o simultáneamente con ella puede utilizarse cobaltoterapia, convencional o con un acelerador lineal de partículas, rayos alfa o protones.

Enfermedad de Cushing. Una vez establecido el diagnóstico se elige como primera opción terapéutica la cirugía transesfenoidal o transcraneal, según criterio neuroquirúrgico.

De confirmarse recidiva de la enfermedad se valora la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se trata al paciente con tratamiento radiante. De no mejorar se realiza suprarrenalectomía bilateral en dos tiempos.

Prolactinomas. El tratamiento de elección en la actualidad son los agonistas dopaminérgicos cabergolina (dostinex, tabletas 0,5-1-2 mg): Dosis de 0,5 a 1 y 2 mg a administrar 1 o 2 veces por semana, vía oral. Se debe mantener hasta que se normalicen los niveles de prolactina y desaparezca el tumor. Se pueden indicar hasta 8 mg semanales, evaluando previamente la función cardiovascular.

Como segunda opción, cuando no se dispone de cabergolina y se trata de un microprolactinoma se utiliza mesilato de bromocriptina (tableta 2,5 mg). Dosis de 2,5 a 5 mg diarios, por vía oral, aunque pueden utilizarse dosis mayores, por lo general son mal toleradas provocando náuseas, vómitos e hipotensión ortostática.

En los macroprolactinomas que recidivan o no responden al tratamiento médico (6 meses al menos tomando cabergolina, sin apreciarse reducción significativa de la prolactina y del tumor) o cuando no se pudo disponer de la cabergolina lo recomendado es cirugía transesfenoidal o transcraneal, según criterio neuroquirúrgico (véase protocolo de Neurocirugía).

Si existe recidiva puede utilizarse cobaltoterapia convencional o con un acelerador lineal de partículas, rayos alfa o protones.

En presencia de macroprolactinomas resistentes a los agonistas dopaminérgicos se puede utilizar el termozolamida 200 mg/m² administrado diario por 5 días y en ciclos de 28 días.

Adenomas hipofisarios no funcionantes. Solo se indica bromocriptina si el paciente padece de galactorrea o infertilidad, o ambos, con o sin niveles elevados de prolactina.

El procedimiento quirúrgico solo se indica en los macroadenomas (véase protocolo de Neurocirugía).

Si existe recidiva del tumor se valora la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria o se trata al paciente con cobaltoterapia convencional o con un acelerador lineal de partículas, rayos alfa o protones.

Otros tumores hipofisarios. Se define el método quirúrgico y la preparación previa al acto quirúrgico en colaboración con los neurocirujanos, según la localización y extensión del tumor (véase protocolo de Neurocirugía).

Si recidiva la enfermedad se valora la necesidad o no de nueva cirugía hipofisaria, o se trata al paciente con cobaltoterapia convencional o con técnicas modernas que utilizan un acelerador lineal de partículas rayos alfa o protones.

Seguimiento. Al ser intervenidos quirúrgicamente los pacientes se consultan inicialmente a la semana, ajustándose el tratamiento sustitutivo hormonal, según clínica y complementarios (T3, T4, TSH, cortisol, testosterona, FSH, LH y prolactina), en el caso específico de los pacientes acromegálicos se realiza, además, PTG con GH; luego el seguimiento se realiza cada tres meses hasta el año, en cuyo momento se realiza resonancia magnética nuclear contrastada de silla turca, para conocer si existe recidiva tumoral o no. Si no existe recidiva tumoral las consultas son semestrales con estudios hormonales incluidos y los estudios imagenológicos se realizan cada 2 o 3 años. Si existe recidiva se procede según lo estipulado en el acápite de recomendaciones terapéuticas.

Los pacientes con tratamiento farmacológico tienen un seguimiento trimestral con estudios hormonales de acuerdo con su enfermedad (véanse las pruebas diagnósticas de cada tumor), luego, si es evidente la mejoría, el seguimiento es semestral y si evolutivamente el tumor desaparece y normaliza los estudios hormonales, las consultas son anuales. Independientemente de que el tumor haya desaparecido o no, se realizan estudios imagenológicos cada 2 o 3 años.

Referencias bibliográficas

1. Balcázar LJ, Benítez FJ, Jandete MA, Murillo KV, Sánchez JA. Tratamiento multimodal de los adenomas de hipófisis recidivantes clínicamente no funcionales. Rev Fac Med UNAM. 2017;60(4):19-26. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v60n4/2448-4865-facmed-60-04-19.pdf
2. García M, Uribe D, González B, Mendoza V, Vargas G. Adenoma hipofisario silente plurihormonal: Relevancia clínica de la inmunohistoquimica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2019;57(1):48-55. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2019/im191j.pdf
3. Kyriti E, Dimitriadis G, Angelousi A, Mehta H, Shad A, Mytilinaiou M, et al. The value of prolactin in predicting prolactinoma in hyperprolactinaemic polycystic ovarian syndrome. Eur J Clin Invest. 2018;48(7):e12961. DOI: https://doi.org/10.1111/eci.12961
4. Mete O, Cintosun A, Pressman I, Asa S. Epidemiology and biomarker prolife of pituitary adenohypophysial tumors. Mod Pathol. 2018;31(6):900-909. DOI: https://doi.org/10.1038/s41379-018-0016-8
5. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramirez C, et al. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. Rev Méd Inst Mex Seg Soc. 2016;54(1):111-121. Disponible en: https://www.redalyc.org/pdf/4577/457745148023.pdf
6. Rojas D. Manejo de los tumores hipofisarios. Rev Med Clin Condes. 2017;28(3):409-419. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.01.008
7. Ntali G, Wass J. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of nonfuctioning pituitary adenomas. Pituitary. 2018;21(2):111-118 DOI: https://doi.org/10.1007/s11102-018-0869-3
8. Huang H, Zhai W, Tang H, Hui G, Wu Z. Cabergoline for the treatment of bromocriptine-resistant invesive giant prolactinomas. Endocrine. 2018,62(2):464-469. DOI: https://doi.org/10.1007/s12020-018-1702-5.

Hipertiroidismo

Adalberto Luis Infante Amorós

El hipertiroidismo es la hiperactividad de la glándula tiroidea, que da lugar a concentraciones elevadas de las hormonas tiroideas y todas las repercusiones funcionales que esto conlleva. El bocio tóxico difuso (BTD) y la enfermedad de Graves constituyen la forma más frecuente de hiperfunción de la glándula tiroidea (70 % de los pacientes), que puede aparecer a cualquier edad, aunque por lo general aparece entre la tercera o cuarta década de la vida.[1] Esta enfermedad es más frecuente en la mujer que en el varón, observándose un predominio de 7:1 en regiones no bocíogenas. Esta relación se reduce en las zonas de bocio endémico. Los factores genéticos desempeñan un papel esencial en la etiología y existe una predisposición familiar a la enfermedad de Graves-Basedow.[2]

El bocio tóxico difuso se caracteriza por la presencia de hipertiroidismo, bocio difuso y elástico, oftalmopatía, dermopatía, acropaquía tiroidea y onicolísis.[3] Es importante el diagnóstico y tratamiento precoz del hipertiroidismo para evitar complicaciones principalmente las cardiovasculares.[1] Por todo esto se hace necesario protocolizar las acciones de trabajo que pueden conducir a una uniformidad en el procedimiento diagnóstico y posteriormente terapéutico, en los casos en los cuales se sospeche un hipertiroidismo, para disponer de una base de datos de gran utilidad asistencial y para futuras investigaciones. Debido a esto, es necesario desarrollar guías que nos faciliten el diagnóstico de hipertiroidismo y sus patologías asociadas, así como, establecer las investigaciones clínicas dirigidas a cada paciente y recomendar las medidas terapéuticas adecuadas.

Criterio de admisibilidad. Los pacientes valorados deben presentar las siguientes características para que puedan ser abordados por el protocolo presentado:

- Pacientes con manifestaciones clínicas de hipertiroidismo, sin haber confirmado el diagnóstico.
- Pacientes con diagnóstico confirmado, tratados con antitiroideos de síntesis por más de un año y que mantienen signos evidentes de toxicidad.
- Pacientes que han recibido tratamiento con yodo radiactivo (I131) terapéutico durante 6 o más meses, asociado o no a antitiroideos de síntesis y que mantienen signos evidentes de toxicidad.

Datos de Identidad personal del paciente. Los datos de identidad que se recogerán al paciente son nombres, apellidos, dirección completa, número de historia clínica y del carné de Identidad, teléfono y correo electrónico si lo tiene.

Criterios diagnósticos

El abordaje del paciente se realiza a partir del cuadro clínico que pueda manifestar y los hallazgos que se puedan encontrar en el examen físico, por lo que se menciona a continuación con los síntomas y signos de mayor valor diagnóstico:

- Síntomas:
  - Intolerancia al calor.
  - Palpitaciones.
  - Nerviosismo.
  - Insomnio.
  - Irritabilidad.
  - Hiperquinesia
  - Fatigabilidad fácil.
  - Polifagia.
  - Pérdida de peso.
  - Hiperdefecación y/o diarreas.[4-6]
- Signos:
  - Bocio.
  - Taquicardia.
  - Temblor de las manos.
  - Debilidad muscular.
  - Piel húmeda y caliente.
  - Hiperquinesia.
  - Pelo fino y frágil.[4-6]

Exámenes complementarios. Los datos recolectados en la anamnesis y examen físico nos orientarán para solicitar los complementarios respectivos, dentro de los cuales es indispensable contar con los siguientes:[4,5]

- Examen de sangre:
  - Hemoglobina, hematocrito, glucemia, amino glutiltransferasa, alaninoglutil transferasa, fosfatasa alcalina, gama glutiltransferasa, bilirrubina total, directa e indirecta.

- Calcio y fosforo, creatina cinasa (CK) y deshidrogenasa láctica (LDH).
- Lipidograma que incluye colesterol, triglicéridos, colesterol alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL).
- Determinación de T3, T4, T3 y T4 libre, hormona tiroestimulante (TSH).
- Anticuerpos antitiroideos.
- Inmunoglobulinas estimulantes del tiroides.
- Determinación de tiroglobulina.

– Estudios de imagen:
- Ultrasonido de tiroides.
- Captación de I131.

– Pruebas dinámicas:
- Test de estimulación con hormona tirotropa (TRH): se indica a pacientes con concentraciones de T3 y T4 en el límite superior de la normalidad.
- Procedimiento: se administran 200 µg de TRH por vía intravenosa y se obtienen muestras de sangre a los 0, 30, 60 y 120 min para determinar TSH.
- Se observa una respuesta disminuida o ausente en el bocio tóxico difuso.

Tratamiento

Con el diagnóstico establecido, se inicia el tratamiento respectivo. Cabe mencionar que generalmente no es necesario ingresar al paciente. Se cuenta con tres alternativas terapéuticas:[1]

– Tratamiento farmacológico.
– Tratamiento con I131.
– Tratamiento quirúrgico.

Tratamiento farmacológico. Antitiroideos de síntesis (ATS). Los medicamentos de elección para el tratamiento del hipertiroidismo son los antitiroideos de síntesis, dentro de lo cual podemos mencionar a los siguientes con su dosis correspondiente.

– Propiltiuracilo (50 mg).
– Metiltiuracilo (50 mg)
– Metimazol (5 mg).
– Carbimazol (5 mg).[7,8]

Indicaciones del tratamiento con antitiroideos de síntesis:

– Como primera opción de tratamiento, sino hay contraindicación a este.[8]
- Niños.
- Embarazo.
- Hipertiroidismo intenso.
- Recidiva de la cirugía.
- En la crisis tirotóxica.

- Como tratamiento coadyuvante en los siguientes casos:
  - Antes y después de la administración del I131.
  - Preparación cirugía.

Al establecer el tratamiento se debe decidir las dosis a administrarse:

- Propiltiuracilo (PTU): entre 150 y 300 mg.
- Metimazol: entre 15 y 30 mg.
- Dosis mínima: 150 mg.
- Dosis máxima: la que requiera el paciente para su control.

Tiempo de tratamiento con antitiroideos de síntesis: el mínimo es tres meses y el máximo, 18 meses.

Tratamiento con yodo radiactivo (I131). Para elegir el tratamiento con yodo radiactivo I131 se tienen presente, específicamente, los siguientes casos:

- Bocio moderado.
- Fracaso del tratamiento médico.
- Recidiva de la cirugía.
- Cuando existen contraindicaciones al tratamiento médico o cirugía.[9]

Dosis:

- Entre 5 a 15 milicurios.
- La dosis de yodo radiactivo I131 se puede repetir a los seis meses.
- Según criterio médico administrar antitiroideos de síntesis a dosis bajas entre 100 a 200 mg de propiltiuracilo o de 10 a 20 mg de metimazol.

Tratamiento coadyuvante. Por la sintomatología que generalmente presenta los pacientes con hipertiroidismo según criterio médico y condiciones clínicas de los pacientes. Se recomienda asociar betabloqueadores y/o ansiolíticos si no existen contraindicaciones.[8,9]

Tratamiento quirúrgico. El tipo de operación recomendada es la tiroidectomía subtotal. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son las siguientes:

- Bocio grande.
- Crecimiento endotorácico con compresión o desplazamiento marcado del esófago.
- Compresión traqueal.
- Fracaso del tratamiento médico.
- Contraindicaciones al tratamiento médico.[10]

Tratamiento de la mujer embarazada con hipertiroidismo.[10] El tratamiento recomendado durante el periodo gestacional se realiza con antitiroideos de síntesis, el propiltiuracilo es el de elección. La dosis que se empleará será la mínima para controlar el hipertiroidismo y

mantener a la paciente eutiroidea. El tratamiento se realizará durante el primer y segundo trimestre, mientras que, durante el tercer trimestre generalmente se puede suspender. Si fracasa el tratamiento médico, se recomienda tratamiento quirúrgico en el segundo trimestre. [10]

Tratamiento en el anciano. Para el tratamiento en el adulto mayor es recomendable el uso de I131 y se puede utilizar antitiroideos de síntesis previo a la administración.[7,9]. Se administra una dosis entre 5 a 10 milicurios. Repetir dosis cada seis meses si es necesario. Asociar betabloqueadores y si no hay contraindicación, asociar antitiroideos de síntesis.

Cómo predecir ¿Qué pacientes no van a recidivar tras la suspensión del tratamiento?

La disminución del tamaño del bocio es un indicador pronóstico favorable. Aquellos pacientes que han respondido rápidamente al tratamiento.

Después de realizar la revisión acerca del diagnóstico y tratamiento de hipertiroidismo se establece el siguiente algoritmo que orienta a realizar un adecuado tratamiento de este trastorno tiroideo (fig. 6.2).

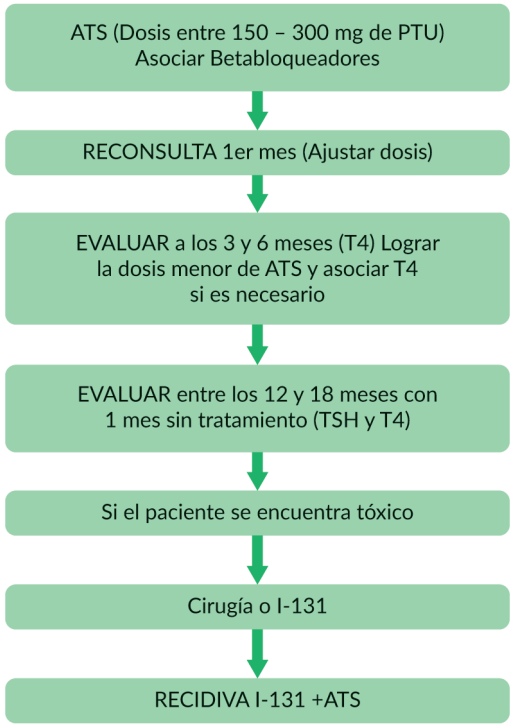


Fig. 6.2. Algoritmo de seguimiento para el tratamiento del hipertiroidismo.[2]

Leyenda: ATS, antitiroideos de síntesis. PTU, propiltiuracilo. TSH. hormona estimulante de tiroides.

Referencias bibliográficas

1. De Leos Lee SY, Braverman LE. Hyperthuroidism. Lancet. 2016;388(10047):906-918. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00278-6
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and managment of hyperthiroidism and other cuases of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-1421. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229
3. Mathew P, Rawla P, Hyperthyroidism. In: StatPearls Publishing. Update November 21, 2020. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537053
4. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SHS, Zaman A, Iervasi G, Rzvi S. Thyroid hormones and cardovascular disease. Nat Rev Cardiol 2017;14(1):39-55. DOI: http://doi.org/10.1038/ncardio.2016.174
5. Chung SK, Asban A, Hur J, Iyer P, Chen H. Hyperthyroidism symptoms, management, and outcomes in children and adults seeking definitive surgical treatment. Ann Surg. 2021;273(5):181-182. DOI: https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004053
6. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large crosssectional study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(1):2715- 2726. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2009-2945
7. Dumitrescu AM, Refetoff S. Impaired sensitivity to thyroid hormone: defects of transport, metabolism and action. 2015; Page 168 of 272. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279066
8. Pena Pardo FJ, López Serrano R, García Cases FJ, Redal Peña MC, Crespo-Jara A, García Vicente AM, Martínez-Almagr Andreo A. A prospective comparative study of two methods of individual calculation of 131I activity in te treatment of hpyperthyroidism. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2020;67(9):568-577. DOI: https://doi.org/10.1016/j.edinu.202.02.009
9. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. Executive summary of the American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitve surgical management of thyroid disease in adults. Anals Surgery. 2020;271(3):399-410. DOI: https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003735
10. Santiago FP, González RS, Martín HT, Navarro GE, Velasco LI, Millón RMC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). Semergen. 2015;41(6):315.23. DOI: https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.12.011

Nódulo eutiroideo

Adalberto Luis Infante Amorós

El término nódulo tiroideo se refiere a cualquier crecimiento anormal de las células tiroideas que forman un tumor dentro de la tiroides. Aunque la mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, una pequeña proporción de estos nódulos sí son de carácter maligno.[1] Esta diferenciación a veces es difícil, desde un punto de vista clínico, cuando no existe ningún dato específico de malignidad.

La mayor parte de los nódulos son benignos (90 %) y solo requieren observación, de ahí la necesidad de disponer de datos objetivos fiables que nos permitan la selección preoperatoria de los pacientes con carcinomas, evitando así intervenciones innecesarias. [2]

Los nódulos palpables son frecuentes y se presentan en un 4 % de la población adulta y su incidencia es mucho más alta (50 %) en las autopsias o cuando se utiliza la ecografía.[2]

Predominan en el sexo femenino con una relación 4-1 con respecto a los varones, aunque la incidencia de malignidad es tres veces mayor en ellos.[3]

La incidencia de carcinoma del tiroides es baja en la población general y no supera el 0,004 %. Sin embargo, se eleva hasta un 10 % en los pacientes con nódulos tiroideos únicos.[3]

El objetivo de este protocolo es detectar a los pacientes con nódulo de tiroides, clasificar los tipos de nódulos, diferenciar los benignos de los malignos, establecer las investigaciones clínicas para confirmar el diagnóstico, recomendar en cada caso las medidas terapéuticas correspondientes y propiciar el intercambio con otros centros asistenciales del país para el seguimiento de estos pacientes una vez establecido el diagnóstico (fig. 6.3).

Criterios de admisibilidad. Pacientes con nódulos únicos o múltiples en la glándula tiroides.

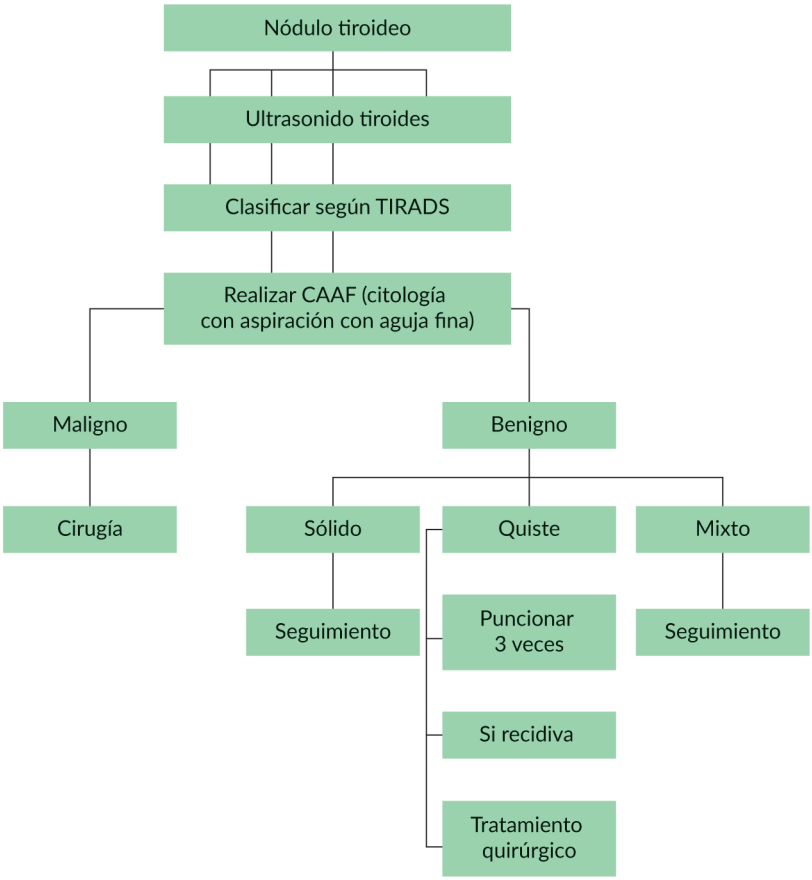


Fig. 6.3. Algoritmo de tratamiento de nódulo tiroideo.[2]

Diagnóstico

Es necesario realizar un esfuerzo diagnóstico para diferenciar a los pacientes con procesos malignos susceptibles de tratamiento quirúrgico de aquellos en los que la cirugía no solo es innecesaria, sino improcedente. Por lo que debemos tener en cuenta que riesgo de malignidad es de 7 %, mientras que en los nódulos solitarios es del 20 %.[3]

Clasificación anatomopatológica de los nódulos tiroideos:[3].

- Benignos:
  - Adenomas foliculares.
  - Adenomas papilares.
  - Adenomas coloides.
  - Teratomas.
  - Quistes coloides.
  - Quistes hemorrágicos.

- Quistes tiroglosos.
- Tiroiditis subaguda de Quervain.
- Tiroiditis linfocítica crónica.

– Malignos:
- Carcinoma papilar.
- Carcinoma folicular.
- Carcinoma mixto.
- Carcinoma anaplásico.
- Carcinoma de Hurthle.
- Carcinoma medular linfomas.

Antecedentes familiares y personales. Durante el anamnesis y recolección de datos se debe recoger información sobre la historia familiar, sobre antecedentes de cáncer de tiroides o síndromes familiares que involucren carcinomas de tiroides, como el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples especialmente el tipo IIa. Asimismo, se debe investigar en la historia personal del paciente sobre exposición a radiación en cabeza y cuello en la infancia o adolescencia.[4,5]

Manifestaciones clínicas. Generalmente los nódulos del tiroides son asintomáticos. Se debe interrogar sobre los síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo; la presencia de estos reduce el riesgo de malignidad. La presencia de un proceso infeccioso febril debe hacer sospechar una tiroiditis aguda o subaguda. Cuando se asocian diarreas, hipertensión e hipercalcemia se debe descartar un carcinoma medular del tiroides.[5]

Se pueden distinguir síntomas locales como la compresión de la tráquea y esófago que puede determinar disfagia o disnea, la disfonía por parálisis de las cuerdas vocales suele asociarse con mayor frecuencia a nódulos malignos.[5]

Al examen físico, la palpación del cuello se debe constatar las características tanto de la tiroides como del nódulo. Una consistencia dura, superficie irregular, el carácter fijo o poco movible del o de los nódulos tiroideos y la presencia de adenopatías latero-cervicales o paratraqueales sugieren malignidad. Además, la presencia de bocio que semiológicamente el tamaño del bocio en tres grados.[6]

Exámenes complementarios. Estos exámenes son:

– Examen de sangre. La determinación de T4 libre y TSH es lo indispensable. Los carcinomas tiroideos no producen hipo ni hipertiroidismo, como norma se asocian siempre a normo función tiroidea. La determinación de tiroglobulina no es específica para el diagnóstico etiológico del nódulo tiroideo, aunque se encuentra más elevada en el carcinoma folicular que en el papilar y nos servirá para seguimiento de los mismos en caso de ser intervenidos quirúrgicamente. En los carcinomas medulares se debe medir calcitonina exclusivamente.[7]
– Estudios imagenológicos. El ultrasonido de tiroides con rastreo de cadenas ganglionares es el estudio para valoración del nódulo, estructura tiroidea y posible invasión a ganglios próximos. Se debe definir el tamaño, relación alto/ancho, ecogenicidad

(sólida, quística, o mixta), vascularidad, presencia de calcificaciones, halo de seguridad, la regularidad de los contornos con la finalidad de establecer según estas características su aspecto benigno o maligno. Además, se debe actualizar los informes según la clasificación TIRADS de las guías de la Sociedad Americana de Tiroides. Lo importante es que se puede detectar nódulos no palpables inferiores a 1 cm que por su aspecto puede ser maligno.[8]

- Además, la radiografía de tórax para valorar la presencia de desviación traqueal, si existe un crecimiento endotorácico y también cuando existan metástasis pulmonares u óseas.
- La gammagrafía de tiroides nos informa la captación del radioisótopo por el tejido tiroideo, para que los nódulos sean gammas gráficamente visibles deben ser superiores a 1 cm. Los isótopos que se utilizan habitualmente son el yodo rariactivo 131I (de mayor uso), 123I, Tecnecio, Talio-201 y el 241Americio. [5]

Los nódulos malignos no organifican el yodo radioactivo y, por tanto, aparecen como nódulos hipocaptantes o fríos.

Por último, la citología por aspiración con aguja fina es de gran utilidad para el diagnóstico histológico y decidir conducta terapéutica según el sistema de clasificación Bethesda.[3,7]

Conducta terapéutica

- Se recomienda cirugía ante la presencia de los siguientes criterios:[3,9]
  - En todos los nódulos tiroideos malignos o sospechosos de malignidad.
  - Nódulos o quistes benignos que aumentan de tamaño durante el seguimiento, mayores de 4 cm.
  - Nódulos que producen síntomas de compresión local: dolor, disnea, disfagia o disfonía.
  - Nódulos con crecimiento endotorácico.

El tipo de operación recomendada es la tiroidectomía total en la condición 1, tiroidectomía subtotal en la condición 2 y 3 siempre y cuando la biopsia por congelación sea negativa de células neoplásicas.[3,9]

- Supresión con levotiroxina sódica. El objetivo es que reduzca el nódulo o evitar que aumente de tamaño. Al momento ya no se usa.[3]
- Iodo radiactivo. En dosis ablativa y posterior a la cirugía (tiroidectomía total).[7,10]

Referencias bibliográficas

1. Bryan R, Haugen EK, Alexander KC. American Thyroid Association. Management guidelines for adult patientes with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. DOI: https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020

2. Kant R, Davis A, Verma V. Thyroid nodules: advances in evaluation and management. Am Farm Physician. 2020;102(5):298-304. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866364/
3. Mittal M, Ganakumar V, Shukla R, Kumar Garg M. Thyroid nodule: Approach and management. En: Agrawal NK, editor. Goirter, causes and treatment. 5th ed; London: InterchOpen; 2020. DOI: https://doi.org/10.5772/intechopen.91627
4. Recio CJM, Higueruela MC, García DM, Alan PAR, Iglesias LRA, Corrales HJJ. Evaluación endocrinológica del paciente con enfermedad nodular tiroidea. Rev ORL. 2020;11(3):265-272. DOI: https://dx.doi.org/10.14201/orl.21524
5. Bailey S, Wallwork B. Differentiating between benign and malignant thyroid nodules: An evidence based approach in general practice. Aust J Gen Pract. 2018;47(11):770-774. DOI: https://doi.org/10.31128/AJGP-03-18-4518
6. Temple N, Steyn N, editors. Community nutrition for developing countries. Canada: Athabasca University Press; 2016. Disponible en: https://www.aupress.ca/app/uploads/120255_99Z_Temple_Steyn_2016-Community_Nutrition_for_Developing_Countries.pdf
7. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. Med J Aust. 2018;209(2):92-98. DOI: https://doi.org/10.5694/mja17.01204
8. Arias LML. Nódulo tiroideo: un enfoque integral. Rev Med Sinergia. 2022;7(5):e803. DOI: https://doi.org/10.31434/rms.v7i5.803
9. Nambron R, Rosenthal R, Bahl D. Diagnosis and evaluation of thyroid nodules the chilician's perspective. Radiol Clin North Am. 2020;58(6):1009-1018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.07.007
10. Grani G, Sponziello M, Ramundo V, Durante C. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(9):2869–83. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa322



Dislipoproteinemias familiares

Yudith Peña Garcell, Josanne Soto Mata

Por dislipoproteinemias (DLP) se identifican un grupo de enfermedades metabólicas que producen niveles anormales de lipoproteínas plasmáticas. Las dislipoproteinemias tienen significación clínica por su relación causal en el desarrollo de la aterosclerosis y de sus consecuencias orgánicas, estas últimas con una elevada tasa de morbilidad y mortalidad.[1]

Las dislipoproteinemias pueden ser primarias cuando su origen es hereda-familiar y secundarias cuando dependen de enfermedades como la diabetes *mellitus*, obesidad, síndrome metabólico, alcoholismo, hipotiroidismo y otras. Las formas primarias de las dislipoproteinemias requieren una atención familiar como todas las enfermedades genéticas. Su prevalencia en Cuba es elevada; se estima alrededor de 25 % de la población adulta.[1,2]

Por tratarse de una enfermedad crónica con una elevada prevalencia a nivel mundial y por constituir un factor de riesgo importante para el desarrollo de la aterosclerosis, algunos países han establecido, a través de sus comités de expertos, las normas para su tratamiento. Cuba cuenta con su propio consenso: Guía Nacional para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de las dislipoproteinemias.[3] Este protocolo utiliza los criterios de esta guía y los del Manual de Prácticas Médicas del Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

Criterios de admisibilidad. Todo paciente con sospecha clínica y hemoquímica de dislipoproteinemia familiar, según los criterios establecidos.

Datos de identidad personal. Los datos personales de cada paciente serán recogidos en una encuesta, diseñada con este fin y reconocida como historia clínica de dislipoproteinemias.

Diagnóstico

Las enfermedades, síndromes o complicaciones que se atenderán incluyen a los pacientes con dislipoproteinemias primarias, que se considerarán en dos categorías: dislipoproteinemias genéticas complejas y de difícil manejo, entre las que están:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigoto y homocigoto.
- Hipertrigliceridemia familiar.
- Disbetalipoproteinemia.
- Hiperlipemia familiar combinada.
- Hiperquilomicronemia.
- Defecto familiar de apo B.
- Hipoalfalipoproteinemia.
- Hipercolesterolemia poligénica de difícil manejo.

Las dislipoproteinemias secundarias son identificadas, se inicia el tratamiento de las causas y son tributarias de atención por las especialidades a las que corresponda de acuerdo con la enfermedad de base.

Criterios de inclusión:

- Los valores del perfil lipídico expresados en los criterios de admisibilidad, los signos clínicos de las dislipoproteinemias y la demostración de agregación familiar para dislipoproteinemias y enfermedades cardiovasculares.
- Síntomas y signos: xantelasmas, arco corneal, xantomas tendinosos, tuberosos, de los pliegues palmares y cutáneos o planos. Hepatomegalia, esplenomegalia, lipemia retiniana.[4,5]

Exámenes complementarios:

- Perfil lipídico: colesterol, triglicéridos, HDL y LDL para detección y confirmación de dislipoproteinemia.
- Electroforesis de lipoproteínas: se realizará a los pacientes con cifras de colesterol mayores que 8,5 mmol/L y triglicéridos mayor que 4,5 mmol/L, o en cualquier otro que sea necesario para precisar el tipo de dislipoproteinemia según la clasificación de Fredrickson-Levy-Lees.
- Apo B-100 en familias con sospecha hiperlipemia familiar combinada.
- Apo A-I en pacientes con HDL menor que 0,5 mmol/L en determinaciones repetidas.
- Lipoproteína a (Lpa) solo para investigaciones.
- Estudios genéticos: Genotipo de Apo E en los pacientes con sospecha de disbetalipoproteinemia, detección de la mutación en el gen del rLDL responsable de la hipercolesterolemia familiar, detección de la mutación R3500Q en el gen de apo B en los casos de hipercolesterolemia en los cuales se sospeche la presencia de dicha mutación.

- Despistaje de causas secundarias o complicaciones de dislipoproteinemias:
  - Amilasa sérica (solamente en pacientes con hipertrigliceridemias mayor o igual que 11,1 mmol/L).
  - Prueba de tolerancia a la glucosa en los pacientes que tengas disglucemia de ayuno (glucemia de ayuno mayor que 5,6 a 6,9 mmol/L).
  - Hemoglobina A1C en los pacientes con hiperlipemias mixtas o hipertrigliceridemias aisladas y glucemias mayores que 7,0 mmol/L o antecedentes patológicos personales de diabetes *mellitus* tipo 2 para determinar el control metabólico de la enfermedad de base.
  - Hormona estimulante de tiroides (TSH) en las mujeres mayores de 50 años con hipercolesterolemia aislada o hiperlipemias mixtas, para descartar hipotiroidismo subclínico y en pacientes con manifestaciones clínicas de hipotiroidismo.
  - Identificación de manifestaciones ateroscleróticas subclínicas: electrocardiograma de reposo y ultrasonido Doppler carotideo para determinar el engrosamiento del complejo íntima-media mayor de 0,75 mm o la existencia de placas de ateromas.
  - Se determinará la creatinina sérica y el filtrado glomerular.
  - Se determinará las pruebas de función hepática para determinar si la dislipoproteinemia es secundaria por daño hepático y para futuros tratamientos.
  - Se determinará proteína C reactiva en pacientes con enfermedades inflamatorias, para conocer el estado de actividad de la enfermedad de base, ya que las lipoproteínas pueden estar elevadas como reactantes de fase aguda. Cuando existan las posibilidades de realizar la PCR ultrasensible se realizará con fines de evaluación de riesgo.

Criterios diagnósticos

- Dislipoproteinemias que cursan con hipercolesterolemia.
- Hipercolesterolemia familiar: su diagnóstico se basará en los criterios MED-PED y se realizarán estudios moleculares.[4,5]
- Defecto familiar de apo B: su diagnóstico también se basará en los criterios MED-PED elaborados para la hipercolesterolemia familiar ya que ambas entidades son indistinguibles desde el punto de vista clínico y analítico y se realizarán estudios moleculares con los cuales se definirá el diagnóstico.[3,4]
- Hipercolesterolemia poligénica: prevalencia: 1/10-20 (alrededor 80 % de las hipercolesterolemias). Manifestaciones clínicas: pueden presentar xantelasmas y arco corneal. Generalmente no presentan xantomas. Laboratorio: cifras de colesterol generalmente menores que en la hipercolesterolemia familiar.[3,4]
- Sitosterolemia; trastorno raro cuyo defecto molecular básico se encuentra en los transportadores intestinales/biliares de esteroles ABCG5/ABCG8. Manifestaciones clínicas y analíticas: xantomas tendinosos y tuberosos a edades tempranas de la vida; desarrollo precoz de aterosclerosis (similar a la hipercolesterolemia familiar) y niveles séricos

de colesterol normal o moderadamente elevado. Elevación de los niveles séricos de esteroles no colesterol (entre 10 y 65 mg/dL).[4,5]

- Hipercolesterolemia autosómica recesiva: presenta un patrón de transmisión autosómico recesivo, elevados niveles séricos de colesterol (cifras intermedias entre la hipercolesterolemia familiar heterocigota y la homocigota) y desarrollo precoz de aterosclerosis. Es significativa la presencia de xantomas en edades tempranas de la vida.[4,5]

Criterios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar (MED-PED):

- Historia familiar:
  - Familiar de primer grado con enfermedad coronaria o vascular prematura: 1 punto.
  - Familiar de primer grado con cLDL mayor que 95 percentil: 1 punto.
  - Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal: 2 puntos.
  - Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal: 2 puntos
  - Niño menor de 18 años con cLDL mayor que 95 percentil: 2 puntos.
- Historia personal:
  - Antecedente cardiopatía coronaria precoz (hombres: menor que 55 años, mujeres: menor que 60 años): 2 puntos.
  - Antecedente de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (hombres: menor que 55, mujeres: menor que 60 años): 1 punto.
- Examen físico:
  - Xantomas tendinosos: 6 puntos.
  - Arco corneal (menor que 45 años): 4 puntos.
- Analítica (con triglicéridos y cHDL normales):
  - cLDL: mayor que 330 mg/dL (8,5 mmol/L): 8 puntos.
  - cLDL: entre 250 y 329 mg/dL (entre 6,5 y 8,5 mmol/dL): 5 puntos.
  - cLDL: entre 190 y 249 mg/dL (entre 4,9 y 6,5 mmol/L): 3 puntos.
  - cLDL: entre 155 y 189 mg/dL (entre 4 y 4,9 mmol/L): 1 punto.
- Análisis genético:
  - Mutación en el gen del rLDL: 8 puntos.

El diagnóstico se establece como seguro si es mayor de 8 puntos; probable, entre 6 y 7 puntos, y posible, entre 3 y 5 puntos.[4-6]

Dislipidemias que cursan con hipertrigliceridemia:

- Hipertrigliceridemia familiar: manifestaciones clínicas: xantomatosis eruptiva.
- Laboratorio: triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL (entre 2,3 y 5,6 mmol/L) en fenotipo IV. Triglicéridos mayor que 1000 mg/dL en fenotipo V; CHDL usualmente baja.[4]
- Hiperquilomicronemia familiar: manifestaciones clínicas: usualmente diagnosticada en la infancia por dolor abdominal recurrente y pancreatitis, lipemia retiniana, xantomas eruptivos, hepatomegalia, esplenomegalia. Laboratorio: ligera hipertrigliceridemia en los heterocigotos y severa en los homocigotos.[5,6]

Dislipidemias mixtas (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia):

- Disbetalipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III. Manifestaciones clínicas: xantomas de los pliegues palmares y tuberoeruptivos, enfermedad cardiovascular prematura. La diabetes *mellitus* y otras enfermedades pueden exacerbarla. Laboratorio: típicamente, colesterol entre 300 y 600 mg/dL (entre 7,8 y 15,5 mmol/L), triglicéridos entre 400 y 800 mg/dL (entre 4,5 y 9,0 mmol/L) o más elevados. Estudios moleculares: determinar el isomorfismo de Apo E.[6]
- Hiperlipemia familiar combinada actualmente es una de las dislipidemias primarias que está en proceso de revisión en cuanto a su definición y diagnóstico. La caracteriza la elevación de triglicéridos de origen endógeno y la hiper Apo B-100.[6]
- Hipoalfalipoproteinemias. Son un grupo heterogéneo de trastornos cuyas características fundamentales son la cHDL baja y un aumento del riesgo de enfermedad coronaria. No consideraremos en este grupo a los casos con hipoalfalipoproteinemia asociada a hipertrigliceridemia.[5]

Mencionaremos particularmente la enfermedad de Tangier, en la que hay una deficiencia de LCAT y se caracteriza por opacidad corneal, anemia, proteinuria y severa hipoalfalipoproteinemia.[5]

Consideraremos cHDL baja cuando se presente el paciente con cifras menores o iguales que 19 mg/dL (0,5 mmol/L) y niveles normales de triglicéridos.[7]

Diagnóstico de la hiperlipemia familiar combinada. En la actualidad se proponen tres procedimientos, principalmente recomendados para el diagnóstico de la hiperlipemia familiar combinada:

- Diagnóstico clásico. presencia en más de dos familiares de primer grado, miembros de una misma familia de fenotipos IIb, o combinaciones de IIbcon IIaó IV. Este diagnóstico todavía se sigue utilizando en la mayor parte de estudios[4-7] Definiendo:
  - IIa. La hiperlipidemia de tipo IIa, o hipercolesterolemia familiar, abreviada a FH (*Familial hypercholesterolemia*), se caracteriza por un nivel muy alto del colesterol acumulado en las lipoproteínas de baja densidad LDL, concentraciones de cLDLpor encima del percentil 90 y triglicéridos inferiores al percentil 90.
  - IIb. La hiperlipidemia de tipo 2B es una hiperlipidemia mixta: colesterol plasmático elevado (LDL elevado); aumento de los triglicéridos cLDL (o colesterol total) y triglicéridos por encima del percentil 90.
  - IV. Con una dieta regular, los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo IV presentan un aumento de las VLDL plasmáticas. Los triglicéridos plasmáticos aumentan de forma persistente, mientras que el colesterol plasmático y los fosfolípidos suelen estar dentro de límites normales. Triglicéridos superiores al percentil 90 con cLDL

(o colesterol total) por debajo del percentil 90 (La inclusión del colesterol total en los fenotipos IIb y IV se basa en la dificultad del cálculo del cLDL en presencia de hipertrigliceridemia)

- Diagnóstico basado en apo B y triglicéridos: presencia en más de dos familiares de primer grado de concentraciones de apo B mayor que 120 mg/dL y triglicéridos mayor que 1,5 mmol/L.
- Diagnóstico basado en un nomograma: ha sido propuesto recientemente por Veerkamp y colaboradores, se basa en el estudio de 32 familias holandesas con hiperlipemia familiar combinada, bien definidas y seguidas durante 5 años. Este estudio consiste en asignar un determinado número de puntos según el percentil de colesterol y triglicéridos y la concentración de apo B, calcular la probabilidad de un sujeto de ser afecto de hiperlipemia familiar combinada, en el seno de una familia con fenotipo compatible.

Criterios diagnósticos de hiperlipemia familiar combinada:

- Diagnóstico de familia afecta: Dos o más miembros de primer grado afectos de hiperlipemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (IIa), hiperlipemia mixta (IIb) o hipertrigliceridemia (IV).
  - Exclusión: Presencia de xantomas tendinosos en la familia y cifras cLDL mayor que 300 mg/dL en dos o más familiares de primer grado con fenotipo IIa.
- Diagnóstico de personas afectadas:
  - En adultos, que pertenezcan a familias con hiperlipemia familiar combinada, colesterol total por encima de 240 mg/dL (o cLDL mayor que 160 mg/dL) y/o triglicéridos por encima de 200 mg/dL.
  - En menores de 20 años pertenecientes a dichas familias, CT mayor que 200 mg/dL (o cLDL mayor que 130 mg/dL) y/o triglicéridos mayores que 120 mg/dL. Descartar causas secundarias.
- Criterios de exclusión:
  - Índice de masa corporal mayor que 35 kg/m^2.
  - HbA1C mayor que 10 % (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia).
  - Hipotiroidismo no controlado (TSH mayor que 5 mUI/L).
  - Consumo alcohol mayor que 40 g/d y fármacos (corticoides, antipsicóticos nueva generación).
  - Enfermedad hepática, insuficiencia renal, procesos inflamatorios agudos, trasplantes, infecciones en fase aguda, neoplasias y procesos crónicos en general.

La figura 6.4 presenta el algoritmo diagnóstico hipercolesterolemia familiar.

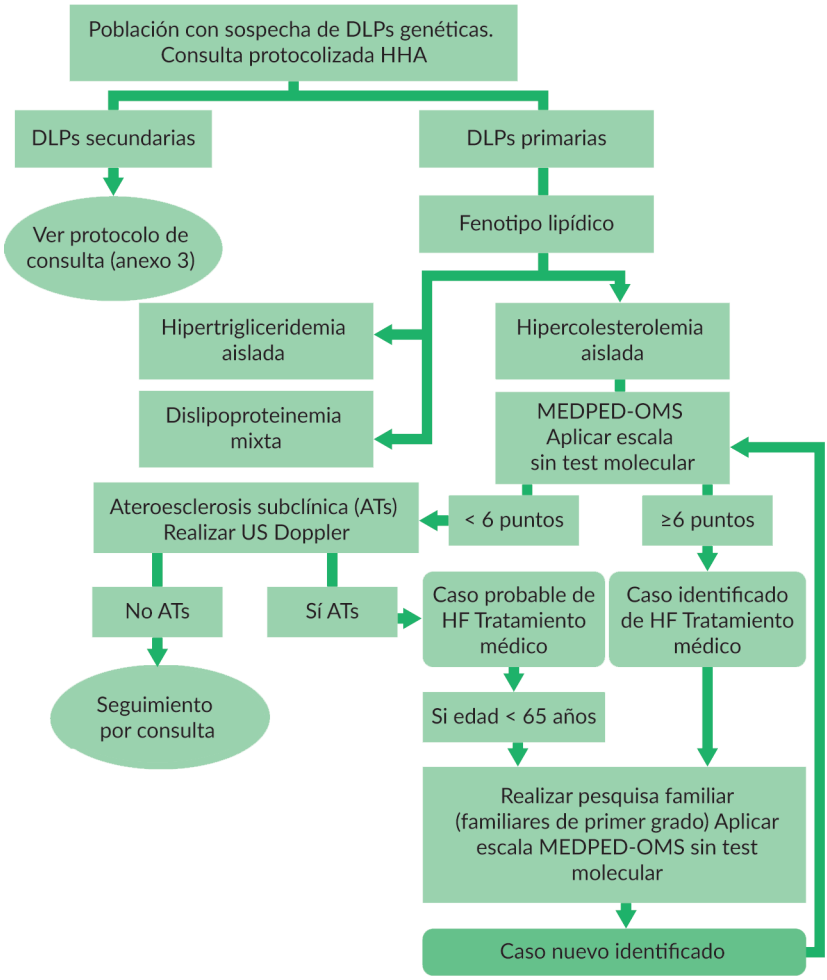


Fig. 6.4. Algoritmo diagnóstico hipercolesterolemia familiar.

Leyenda: DLPs, dislipoproteinemias. HHA, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. ATS, antitiroideos de síntesis. HF, hipercolesterolemia familiar.

Tratamiento

Se reconocen cuatro formas de presentación:

- Hipercolesterolemia aislada.
- Hipertrigliceridemia aislada.
- Elevación combinada de colesterol y triglicéridos.
- Reducción aislada de las HDL.

El tratamiento de la hipercolesterolemia se basa en tres categorías de riesgo, para las que se utilizan calculadores de riesgo vascular global:[1,7-10]

- Riesgo latente: con un solo factor de riesgo o riesgo global mayor que 10 %.

- Riesgo moderado: sin cardiopatía isquémica, pero con 2 o más factores de riesgo o riesgo global entre 10 % y menor que 20 %.
- Alto riesgo: los portadores de cardiopatía isquémica y equivalente o riesgo global mayor o igual que 20 %.

Tratamiento no farmacológico:

- Hábitos nutricionales.
- Ejercicios físicos.
- Peso ideal.
- Control del resto de los factores de riesgo.

Tratamiento farmacológico: emplear los siguientes fármacos según perfil lipídico, determinación de riesgo vascular global y metas terapéutica para enfocar los tratamientos farmacológicos en dos modalidades, no intensivos o tratamiento intensivo (tabla 6.3; fig. 6.5).[1,8]

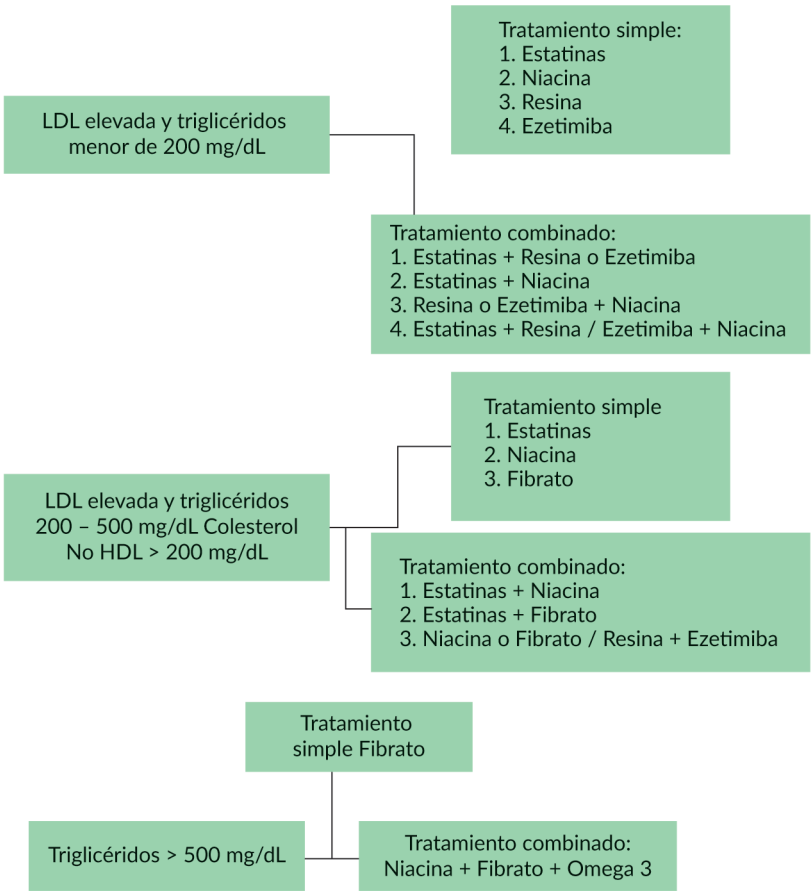


Fig. 6.5. Modalidades de tratamientos farmacológicos

Tabla 6.3. Tratamiento farmacológico

Grupo	Fármaco	Indicaciones
Resinas secuestradoras de ácidos biliares	Colestiramina	8-24 g/día 2 dosis diaria
	Colestipol	5-30 g/día 2 dosis diaria
	Colesevelam	Tableta de 625 g; 6-7 tabletas/día
Inhibidores de la absorción intestinal del colesterol	Ezetimibe	10 mg/día
Inhibidores de HMG-CoA reductasa (Atorvastatina y Rosuvastatina útiles en tratamientos intensivos)	Lovastatina	20-80 mg en la comida
	Pravastatina	20-80 mg al acostarse
	Simvastatina	20-80 mg al acostarse
	Fluvastatina	20-80 mg al acostarse
	Atorvastatina	20-80 mg al acostarse
	Rosuvastatina	20-80 mg al acostarse
Ácido nicotínico	Niacina	1-6 g en 2 a 3 subdosis diarias
Análogos del ácido fíbrico	Gemfibrozil	600-1800 mg en 1-2 subdosis diaria
	Fenofibrato	200-400 mg en 1-2 subdosis diaria
	Benzofibrato	400 mg en 1-2 subdosis diaria
	Ciprofibrato	100-200 mg en 1-2 subdosis diaria

Fuente propia.

También se puede indicar medicina natural y tradicional (medicina integrativa): fitoterapia y apiterapia.

Información a pacientes y familiares. Se les debe brindar información sobre la significación de las dislipidemias en general y la del paciente en particular, así como los otros factores de riesgo en relación al desarrollo de la aterosclerosis y sus consecuencias orgánicas. Los exámenes diagnósticos que se recomiendan, el por qué y para qué de la indicación.

El tratamiento de la enfermedad, en particular los cambios en el estilo de vida y si fuera necesario, se remite a consulta de nutrición.

Se les orientará sobre el consentimiento informado en el caso de proyectos de investigaciones y los pronósticos y el seguimiento del paciente (dónde, cómo, por qué, con quién).

Referencias bibliográficas

1. Arroyo DFJ. Aproximación al diagnóstico y al tratamiento farmacológico de las hiperlipemias. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2021;12(Suppl 2):68-79. Disponible en: https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E37/P1-E37-S3080-A645.pdf
2. Ministerio de Salud Pública (CUB). Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos. 2021. Disponible en: https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%c3%b1ol-2020-Definitivo.pdf

3. Nasiff HA, Pérez PLM, editores. Primer consenso nacional de dislipoproteinemias: Guía nacional para la prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de las dislipoproteinemias. Rev Cubana Endocrinol. 2006;17(suppl). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol17_4_06/endsu406.htm
4. Calvo JS. Diagnóstico de la dislipidemia aterogénica por los médicos de atención primaria en España. Semergen. 2021;47(2):99-105. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-avance-resumen-diagnostico-dislipidemia-aterogenica-por-medicos-S1138359320303191
5. Gambetta JC, Araujo MB, Chiesa P. Dislipemias en la edad pediátrica. Importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. Rev Urug Cardiol. 2019; 34(3):313-23. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v34n3/1688-0420-ruc-34-03-208.pdf
6. Pallarés CV, Velo PF, Martí BM, Rodríguez AM, Amigó GN. La dislipemia en nuestra sociedad: ¿hay algo más allá del perfil lipídico? Med Seg Trab. 2018;64(253):345-53. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php/script-sci-arttext-pid-S0465-54
7. Ruiz GA, Arranz ME, García FME, Cabrera VR, García PRA, Morales CLE, et al. Related cardiometabolic factors and prevalence of low HDL-cholesterol levels and atherogenic dyslipidemia. SIMETAP-AD study. Clin Investig Arterioscler. 2021;33(1):19-29. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.06.006
8. López FO. Aterosclerosis: nuevos tratamientos/compuestos tradicionales. Rev Méd Univ Veracruzana. 2020;20(1):29-32. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2020/muv201c.pdf
9. Escobar CC, Pérez de Isla L. Técnicas de imagen en aterosclerosis. Clín Invest Arterioscler. 2021;33:18-24. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-pdf-S0214916821000036
10. Martín AV, Domínguez AN. Enfermedad aterosclerótica subclínica. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2019;25(4):560-73. Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 7

Reproducción asistida de alta tecnología



Selección de donantes y receptores

José Alberto Almaguer Almaguer, Rosa María Flores Sánchez,
Ahmed Menocal Alayón, Kenia Rodríguez Martínez

El nacimiento del primer bebé probeta, Louise Brown, no fue hasta el 25 de julio de 1978 en Reino Unido, conseguido por los doctores P. Steptoe, ginecólogo, y Robert G. Edwards, fisiólogo. Louise Brown fue la primera bebé cuyo proceso de fertilización se logró en un laboratorio, por lo que se denominó fertilización *in vitro*.[1]

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo existen aproximadamente 48,5 millones de parejas con problemas de fertilidad o de concepción, es decir, unas quince de cada cien parejas no logran la fertilidad o no pueden llevar a cabo un embarazo a término.[2] La infertilidad y los problemas de concepción deben ser asumidos como problemas de salud pública, cuya incidencia será mayor en la población en el futuro inmediato, porque afectan las tasas de natalidad en países que de por sí se caracterizan por un bajo número de nacimientos.

En Cuba, se han realizado pocos estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de infertilidad, el más reconocido hasta el momento corresponde al Dr. Padrón Duran y colaboradores, en el que se reporta una prevalencia de infertilidad entre 12 y 14 %.[3, 4]

En el chequeo a la dinámica demográfica en Cuba, efectuado por el presidente Miguel Díaz-Canel en el 2020, trascendió, que se presta especial interés al tratamiento médico de las parejas infértiles. Hasta ese momento, existían 138 977 parejas dispensarizadas, término que incluye a aquellas identificadas por el equipo básico de salud, que están en edad fértil, mantienen relaciones sexuales de manera estable y han intentado tener un hijo durante más de un año.[5]

El presidente cubano urgió a mantener en esas instituciones de salud un ambiente de discreción, limpieza y cultura del detalle, señaló, además, que

este es un asunto de gran sensibilidad, pues se trata de más de 100 000 parejas que esperan por la llegada de un hijo: "Lograr mayor eficiencia en las consultas traería, no solo alegría a esas familias, sino un impacto considerable en la natalidad", concluyó.

La implementación del programa de reproducción asistida de alta tecnología en Cuba la convierte en el único país de América que pone este servicio de forma gratuita a disposición de las parejas que lo necesitan. La garantía del acceso a servicios de salud reproductiva es una prioridad del sistema de salud cubano.

La estrategia de trabajo consiste en definir la técnica de reproducción asistida que requiere cada pareja, lograr un porciento de nacidos vivos compatibles con los estándares internacionales, comparar los resultados de la fertilización *in vitro* convencional (FIV) con la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI por sus siglas en inglés), conocer los resultados de la implementación de la donación de óvulos, como alternativa en pacientes con baja reserva ovárica y normar las indicaciones de cada técnica.

El Comité Internacional para el Seguimiento de la Tecnología de Reproducción Asistida (TRA) y la Organización Mundial de la Salud las definen como todo tratamiento o procedimiento que incluye la manipulación *in vitro* de ovocitos, espermatozoides o embriones humanos con el propósito de implantar un embrión en el cuerpo de una mujer, para lograr un embarazo.[6]

Básicamente existen dos grandes tipos de procedimientos en reproducción asistida: inseminación artificial intrauterina y fertilización *in vitro*.

La fecundación in vitro es el procedimiento por el que se extraen los óvulos del ovario de una mujer y se combinan con los espermatozoides fuera del cuerpo para formar embriones. Los embriones crecen en el laboratorio por varios días y luego se colocan en el útero de una mujer o se vitrifican para usarlos en el futuro. También se llama fecundación extracorpórea.

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides: inyección de un solo espermatozoide dentro del óvulo.

Donación de ovocitos: es la entrega anónima, altruista y desinteresada de una mujer a otra, con el fin de que esta última pueda tener un hijo.[7]

Indicaciones de las técnicas de reproducción asistida de alta tecnología. La edad óptima de la mujer para lograr un embarazo por medio de estas técnicas se considera igual o menor que 38 años. Se valora la inclusión de mujeres con más de 38 años con buena reserva ovárica, según los siguientes resultados: hormona foliculoestimulante (FSH) menor de 12 mUI/mL, hormona antimülleriana (HAM) mayor de 1,2 ng/mL o ecografía transvaginal el segundo día de la regla, que tenga entre 3 a 5 folículos antrales en cada ovario.[8-10]

Criterios biomédicos de selección

Indicaciones generales de la fertilización *in vitro*:

- Factor tubárico bilateral.
- Adherencias pélvicas.
- Infertilidad de causa inmunológica.
- Endometriosis.

- Factor ovulatorio.
- Factor cervical.
- Fallo de la inseminación artificial intrauterina después de 4 ciclos.
- Infertilidad de causa desconocida.
- Factor masculino.

Las principales causas del fallo ovárico precoz son:

- Idiopática: En la mayoría de los casos no llega a establecerse una etiología.
- Genética: anomalías cromosómicas, mosaicismos, cromosoma en anillo.
- Trastornos inmunológicos: síndrome de Di George.
- Síndromes o trastornos autoinmunes.
- Trastornos enzimáticos: galactosemias, déficit de 17-hidroxilasa y defecto en la secreción de gonadotropinas.
- Factores infecciosos: parotiditis, rubéola.
- Factores ambientales: tabaquismo, exceso de ejercicio.
- Factores iatrogénicos: cirugía ovárica, quimioterapia o radioterapia.
- Portadoras de enfermedades genéticas o aberraciones cromosómicas. Son alteraciones autosómicas dominantes o recesivas presentes en ambos congéneres y las ligadas al sexo.

Mujeres sin función ovárica:

- Fallo ovárico primario: trastornos de la diferenciación gonadal, hipogonadismos primario o secundario de cualquier etiología, disgenesias gonadales puras, síndrome de Turner, entre otros.
- Fallo ovárico prematuro: iatrogénico, autoinmunitario, metabólico, infeccioso, con cifras altas de gonadotropinas (FSH y LH mayores de 20 mUI/mL).
- Menopausia.

Mujeres con función ovárica:

- Alteraciones genéticas o cromosómicas.
- Fallos repetidos de FIV o ICSI: baja respuesta a la estimulación ovárica, mala calidad ovocitaria, fallo de fecundación, fallo de implantación.
- Mujeres mayores de 38 y hasta 47 años con ciclo menstrual.
- Abortos a repetición.
- Ovarios inaccesibles técnicamente para FIV.
- Hormona antimülleriana (HAM), cuyo resultado esté por debajo del límite inferior de su valor real.

La hormona antimülleriana sola no es categórica para tomar una decisión definitiva, ya que en nuestro medio no se han realizado estudios de rango en un número considerable de casos.

Estudios diagnósticos

En la mujer:

- Historia clínica especializada.
- Hemograma con diferencial.
- Glucemia, creatinina, lipidograma.
- Antígenos de superficie y anticuerpos para virus C, HIV y serología.
- Exudado vaginal simple y con cultivo, exudado gram endocervical.
- Exudado endocervical para chlamydias trachomatis y micoplasma.
- Determinaciones de hormona folículoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2) y prolactina entre el día 3 al 5 del ciclo menstrual.
- Progesterona el día 21 al 23 del ciclo menstrual.
- Determinación de hormona antimülleriana.
- Prueba citológica
- Grupo y factor Rh.
- TSH, T4.
- Insulinemia.
- Estudios imagenológicos:
  - Ecografía transvaginal para recuento folicular.
  - Laparoscopia contrastada.
  - Histeroscopia.
  - Mamografía (solo para la receptora de ovocitos).

En el hombre:

- Historia clínica especializada.
- Espermograma.
- Espermocultivo.
- Test de capacitación espermática de ser necesario.
- Urocultivo.
- Doppler testicular de venas espermáticas.
- Hormona foliculoestimulante, testosterona, TSH, T4.
- Biopsia testicular y estudio de vías seminales, cuando sea necesario.

Suplementación de la fase lútea. Se realizará con progestágenos, utilizando la vía parenteral (ámpulas) o vaginal (óvulos o gel), hasta la semana 12 de embarazo.

Hay que tener en cuenta que en el desarrollo del tratamiento de fertilidad ocurren una serie de hechos sujetos a la propia biología humana. No todos los óvulos aspirados serán aptos para ser fecundados, solo aquellos que hayan alcanzado el grado de madurez adecuada tendrán esa opción. Tampoco fecundarán todos los óvulos maduros, y otros tendrán una fecundación anómala, por lo que serán descartados.[2, 9]

Los óvulos fecundados con normalidad, es decir, los embriones generados, tendrán cada uno de ellos una evolución diferente. Unos se bloquearán durante el periodo de observación previo a la transferencia, otros llegarán al final, pero con mala o baja calidad, y solo algunos tendrán una morfología y desarrollo adecuados para ser seleccionados en la transferencia. Es un comportamiento de la evolución normal, que sucede en todos los ciclos de reproducción asistida, tanto con óvulo propio como con óvulo donado.

Cuando una paciente decide optar por la ovodonación se le debe garantizar, a dicha receptora, un mínimo de ocho ovocitos donados. Teniendo en cuenta que las donantes voluntarias anónimas son pacientes del programa de reproducción asistida y requerirán para ellas un mínimo de 9 óvulos, y con el objetivo principal de evitar complicaciones en la estimulación ovárica (síndrome de hiperestimulación ovárica), se ha decidido aceptar un mínimo de 6 óvulos para las receptoras.

Las pacientes que tengan como causa de infertilidad un factor masculino severo, deben ser excluidas como donantes altruistas, para que tengan mayor cantidad de embriones y mejor pronóstico reproductivo.

Cuando la receptora tiene una enfermedad de base, deben realizarse interconsultas con otras especialidades que permitan confirmar que ella está apta para el proceso de tratamiento de fertilización *in vitro* con ovodonación.

Referencias bibliográficas

1. Mata Miranda MM, Vázquez Zapién GJ. La fecundación in vitro: Louise Brown, a cuatro décadas de su nacimiento. Rev Sanid Mil. 2018;72(5-6):363-365. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000400363&lng=es
2. Organización Mundial de la Salud. Infertilidad: La OMS alerta que una de cada seis personas padece esterilidad. 2023. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility
3. Álvarez Fumero RT, Alonso Expósito I, Suárez Medina R, Bess Constantén S, González Sánchez R. Prevalencia de infertilidad femenina en Cuba. Rev Nov Pob. 2022;18(35):197-217. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/atencion-a-la-pareja-infertil-en-cuba-aspectos-metodologicos/
4. Ministerio de Salud Pública (CUB). Atención a la pareja infértil en Cuba. Aspectos metodológicos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2021. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/atención a – la – p - -os-metodológicos/
5. Paredes López A. Presidencia y Gobierno de Cuba. Noticias. Díaz-Canel: La dinámica demográfica impacta en el presente y futuro de Cuba. Abril, 2020. Disponible en: https://www.presidencia.gob.cu/es/noticias/diaz-canel-la-dinamica-demografica-impacta-en-el-presente-y-futuro-de-cuba/
6. Benavides Zúñiga A. Bioética en sexualidad y reproducción humana. Rev Perú Ginecol Obstet. 2017;63(4):565-572.

7. Zegers Hochschild F, Adamson G, Mouzon B, IshiharaC, Mansour M, Nygren E, et al. Glosario de terminología en técnicas de reproducción asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud. 2010. Disponible en: https://cnrha.sanidad.gob.es/documentacion/bioetica/pdf/Tecnicas_Reproduccion_Asistida_TRA.pdf
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(6):e44-50. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
9. Ministerio de Salud Pública (CUB). Programa de atención a la pareja Infértil: Prioridad del sistema de salud. 2021. Disponible en: https://salud.msp.gob.cu/programa-de-atencion-a-la-pareja-infertil-prioridad-para-el-sistema-de-salud/
10. Rodríguez Martínez K, Flores Sánchez RM, Arce Hidalgo B, Menocal Alayón A, Almaguer JA, et al. Protocolo de reproducción asistida. En: Manual de prácticas médicas del hospital Hermanos Ameijeiras. 4ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2018. Disponible en: http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/sites/all/informacion/mpm6/index.html



Protocolo de ovodonación

José Alberto Almaguer Almaguer, Kenia Rodríguez Martínez,
Rosa María Flores Sánchez, Ahmed Menocal Alayón

La donación de óvulos es el acto mediante el cual una mujer cede voluntariamente, en general de manera anónima, altruista y gratuita, sus óvulos para ayudar a otra mujer que no puede procrear por vía natural, por no tener ovarios o estos han perdido su función y no pueden producir o madurar óvulos por causas genéticas o endocrinológicas, enfermedades autoinmunes, quirúrgicas, o por haber recibido tratamientos con citostáticos o radiaciones.[1]

La fertilización *in vitro y transferencia embrionaria con óvulos donados es una técnica compleja de reproducción asistida, mediante la cual el ovocito obtenido de una donante es fertilizado por el espermatozoide de la pareja de la receptora o por el espermatozoide de un donante. El embrión resultante es transferido al interior del útero de la receptora con la finalidad de lograr un embarazo.*[2]

Esta técnica ha permitido el embarazo de mujeres que no tienen capacidad de producir óvulos de adecuada calidad, además de que parejas con problemas genéticos transmisibles a la descendencia logren el nacimiento de niños sanos.

Desde su introducción en humanos, en 1983, este procedimiento ha aumentado en popularidad, porque es una de las tecnologías de reproducción asistida (TRA) con mayor tasa de éxitos; debido a que se usan óvulos de mujeres jóvenes y sanas, con los que se logran embriones de excelente calidad, que se transfieren a una receptora con el endometrio preparado de una manera óptima.[1]

Cuba presentó anualmente un balance positivo de crecimiento demográfico hasta el año 2006, cuando se produce por primera vez una disminución poblacional neta. Desde el año 2016 y hasta el 2019 la cantidad de habitantes ha disminuido considerablemente, desde 11 239 114 hasta 11 201 549. Al comparar el total de nacidos vivos (237 019) y la tasa de natalidad por

1000 habitantes (27,7) en Cuba en 1970, con las cifras del año 2019 (109 716 nacidos vivos y 9,8 de tasa de natalidad por 1000 habitantes), sumándole que la tasa global de fecundidad (hijos por mujer) y la tasa bruta de reproducción (hijas por mujer) han disminuido a más del doble en las últimas décadas, y que el 20,8 % de los 11,2 millones de habitantes es mayor de 60 años; se puede apreciar la imperiosa necesidad de estabilizar estos indicadores poblacionales.[3]

El objetivo es que, en las próximas tres décadas, se logren18 mil nacimientos a través de las técnicas de la reproducción asistida. Para contribuir al incremento de la natalidad y frenar un envejecimiento poblacional que duplica los índices regionales, Cuba ofrece a las parejas infértiles técnicas de reproducción asistida y fertilización *in vitro* gratuitas, dentro de un programa gubernamental e intersectorial del que participan varios Ministerios, como Salud Publica, Educación y Justicia, y organizaciones como la Federación de Mujeres Cubanas y los Comités de Defensa de la Revolución.[4]

La estrategia consiste en realizar las donaciones con una cifra suficiente de óvulos para que la cantidad de embriones transferidos sea estrictamente limitada al número necesario, para garantizar el éxito de la fertilización *in vitro* y disminuir la posibilidad de embarazos múltiples, así como tener recién nacidos vivos y sanos; y que estos tratamientos no supongan un riesgo para la madre. Se deben establecer los criterios clínicos, bioquímicos e imagenológicos necesarios para hacer el diagnóstico de la paciente con poca reserva ovárica y recomendar la técnica más efectiva para obtener un embarazo.[5, 6]

Las primeras referencias científicas sobre la donación de ovocitos se sitúan en 1983 con Trounson y colaboradores, *que consiguen la primera gestación con esta técnica. Un año más tarde, en 1984, Lutjen y colaboradores publican en Nature la primera gestación a término en una receptora de ovocitos. Desde ese momento, la técnica se extendió por el mundo con gran rapidez, debido a su eficacia y a la ampliación de sus indicaciones.*[7]

Desde el 26 se septiembre del 2022, la aprobación del *Código de las Familias pone a Cuba a la vanguardia de la política social progresista impulsada en los últimos años en América Latina, construyendo así, el marco legal que regula la reproducción asistida en seres humanos y la donación de ovocitos en particular, mediante la elaboración de leyes y reglamentos que tratan de legislar ese campo a medida que se va desarrollando.*

Las pacientes que están en el programa de reproducción asistida deben tener en la historia clínica la escritura pública de consentimiento para el acceso a las técnicas.[8,9]

La donación de ovocitos es la técnica de reproducción asistida en la cual el gameto femenino es aportado por una mujer distinta de la que recibirá éste o el embrión resultante. La donación compartida es cuando los ovocitos obtenidos de una donación se implantan en varias receptoras.

La donante anónima o altruista es la paciente en tratamiento de reproducción asistida mayor de 20 y menor de 34 años, cuya reserva ovárica permita garantizarle al menos 9 óvulos para su tratamiento, y que decida donar los supernumerarios de forma solidaria, altruista y no retribuida, renunciando a todo derecho de reclamación posterior. La donante

debe aceptar la donación anónima de sus óvulos, y que una vez dado su consentimiento no tendrá información sobre el su destino final, ni siquiera la certeza de que fueron utilizados. De igual manera, la receptora debe aceptar el hecho de que la donación de óvulos es totalmente anónima.

La elección de la donante es responsabilidad del equipo facultativo, que debe garantizar la máxima similitud fenotípica e inmunológica. Se tendrán en cuenta las características fenotípicas (color de pelo, color de ojos, rasgos, color de la piel, altura y peso) así como grupo sanguíneo y Rh.

La donante conocida es aquella que realiza la donación de óvulos en un acto voluntario y que clasifica según los criterios médicos legales para efectuar la técnica.[9,10]

En Cuba existe un programa nacional de reproducción asistida, donde han sido aprobados dos tipos de donantes: la conocida (aportada por la receptora) y la donante anónima: paciente en tratamiento de reproducción asistida, cuya reserva ovárica permita garantizarle al menos 9 óvulos para su tratamiento y que, previa autorización expresa y por escrito, autorice donar los óvulos supernumerarios.[8]

A ambos grupos se le realizarán estudios de salud, genéticos y psicológicos, y solo en caso de clasificar positivamente, según parámetros establecidos, serán aceptadas.

Criterios de inclusión:

- Mujeres con edades comprendidas entre los veinte y los treinta y cuatro años cumplidos.
- Favorable evaluación psicosocial y sociofamiliar.
- No haber sido objeto de trasplantes de órganos o tejidos.
- No padecer enfermedades transmisibles, genéticas, psiquiátricas, malignas, degenerativas o de alto grado de desnutrición.

La concepción está limitada a la obtención de dos nacimientos por cada donante; en el supuesto de que la donante anónima manifieste expresamente y por escrito debidamente firmado, la voluntad de donar sus óvulos de manera altruista y no retribuida, renunciando al derecho de filiación sobre los óvulos donados y de reclamación legal posterior al procedimiento.

Conducta a seguir

Evaluación inicial de la paciente receptora:

- Historia clínica especializada de infertilidad, antecedentes personales de enfermedad, historia obstétrica, tratamientos realizados de infertilidad, historia ginecológica.
- Examen físico: examen general, examen de genitales externos e internos (descartar presencia de enfermedades de transmisión sexual, como el herpes simple o condilomas), examen de las mamas. Se le realizará el cálculo del índice de masa corporal, de Quetelet, donde hay obesidad cuando este es mayor de 30.

Exámenes complementarios:

- Hemograma con diferencial.
- Glucemia, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, transaminasa glutámica oxalacética (TGO) transaminasa pirúvica (TGP).
- Antígenos de superficie para hepatitis B y anticuerpos para virus de la hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana y pruebas del laboratorio de investigación de enfermedades venéreas (VDRL).
- Exudado vaginal simple y con cultivo, exudado endocervical con coloración gram.
- Exudado endocervical para *Chlamydias trachomatis y micoplasma.*
- *Determinaciones de hormona folículoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2) y prolactina entre el día 3 al 5 del ciclo menstrual.*
- *Determinación de progesterona el día 21 al 23 del ciclo menstrual.*
- *Determinación de hormona antimülleriana.*
- *Prueba citológica*
- *Grupo y factor Rh.*
- *TSH, T3 y T4.*
- *Insulinemia.*

Estudios imagenológicos:

- Ecografía transvaginal para evaluar útero, ovarios y recuento folicular.
- Videolaparoscopia contrastada.
- Histeroscopia.
- Ecografía de mamas.
- Mamografía.

Criterios de inclusión para la ovodonación:

- En mujeres sin función ovárica:
  - Fallo ovárico primario: trastornos de la diferenciación gonadal, hipogonadismos primario o secundario de cualquier etiología, disgenesias gonadales puras, síndrome de Turner, entre otros.
  - Fallo ovárico prematuro: iatrogénico, autoinmunitario, metabólico, infeccioso, con cifras altas de gonadotropinas (FSH y LH mayores de 20 mUI/mL).
  - Menopausia.
- En mujeres con función ovárica:
  - Alteraciones genéticas o cromosómicas.
  - Fallos repetidos de FIV o ICSI: baja respuesta a la estimulación ovárica, mala calidad ovocitaria, fallo de fecundación, fallo de implantación.
  - Mujeres mayores de 38 y hasta 47 años con ciclo menstrual.
  - Abortos a repetición.
  - Ovarios inaccesibles técnicamente para FIV.
  - Hormona antimülleriana (HAM), cuyo resultado esté por debajo del límite inferior de su valor real.

Sincronización en la donación ovocitaria. Existen dos formas diferentes para la donación ovocitaria:

- Las donantes y las receptoras inician la estimulación y la terapia hormonal de reemplazo (THR) según sus ciclos menstruales. Cuando hay una donación se destinan los óvulos a una receptora compatible en grupo sanguíneo y características fenotípicas, cuyo endometrio esté preparado para recibir los embriones (a partir de 14 hasta 50 días de estrogenoterapia).
- Coordinación de los ciclos. Se determina una pareja de donante-receptora según compatibilidad de grupo sanguíneo y Rh, características fenotípicas similares: estatura, color de la piel, color de ojos, color de pelo, criterios de optimización (mejor donante para peor receptora).

Se deben coordinar los ciclos de ambas (donante y receptora) para que la estimulación ovárica de la donante y la preparación endometrial de la receptora se lleven a cabo al mismo tiempo.

Donante: Utiliza anticonceptivos orales en el ciclo previo a la estimulación para permitir la programación del ciclo. Se le señalará el fin de la anticoncepción hormonal, según fecha de inicio de la estimulación prevista por el programa de gestión de ciclos.

Receptora. Se le practicará ecografía vaginal antes de iniciar la terapia de reemplazo hormonal (THR) para comprobar regularidad de la cavidad endometrial. Luego se inicia la terapia dos días antes de que la donante inicie la estimulación. Se realiza ecografía vaginal para el control del grosor endometrial 8 días después del inicio de la THR, ajustando la dosis de valerato de estradiol según el resultado de la ecografía, del estradiol sérico o de ambos.

Como terapia hormonal de reemplazo (THR) se utiliza el valerato de estradiol, en dosis de 2 mg por día durante 3 días, luego 4 mg por día durante tres días y, a partir del séptimo día, 6 mg por día. La dosis del medicamento varía en dependencia de la respuesta endometrial y los niveles de estradiol sérico.

Al cabo de las 72 h de iniciada la terapia hormonal de reemplazo en la receptora, si la donante anónima correspondiente no ha menstruado, se debe valorar, según criterio del servicio, su continuidad o cancelación.

Referencias bibliográficas

1. Viera Molina M, Guerra Martín MD. Análisis de la eficacia de las técnicas de reproducción asistida: una revisión sistemática. Anales Sis San Navarra. 2018;41(1):107-116. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113766272018000100107&lng=es

2. Mata Miranda MM, Vázquez Zapién GJ. La fecundación in vitro: Louise Brown, a cuatro décadas de su nacimiento. Rev Sanid Milit Mex. 2018;72(5-6):363-365. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000400363&lng=es
3. Ministerio de Salud Pública (CUB). Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2021. Disponible en: https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electrónico-Español-2019-ed-2020.pdf
4. Hernández Velázquez F, Fernández Sarmiento D. Atención de la pareja infértil mediante técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. Rev Estudiantil HolCien. 2022;3(1). Disponible en: https://revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/127
5. Gámez Sánchez D, Batista Galán AM, Vaillant Rodríguez M, Dueñas Moreira O, Varona Pérez P. Caracterización clínico-epidemiológica de parejas infértiles. Rev Cubana Med Gen Integr. 2018;34(4):20-30. Disponible en: http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/999
6. Morey León G, Puga Torres T, Blum Rojas X, González González M, Narváez Sarasti A, Sorroza Rojas N. Caracterización de la calidad del semen en hombres atendidos en un centro de reproducción asistida en Guayaquil, Ecuador. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2020;37(2):292-6. Disponible en: https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4973
7. Zaldívar Marrón S. Análisis teórico jurídico de las técnicas de reproducción asistida: especial referencia al contexto latinoamericano. Rev Latinoam Bioét. 2022;22(2):149–163. Disponible en: https://doi.org/10.18359/rlbi.5940
8. Rosales Sanchez Y. Los servicios de reproducción asistida en Cuba desde la mirada de las/os actores involucrados/as. Rev Sex Soc. 2023;28(2). Disponible en: https://revsexologiaysociedad.sld.cu/index.php/sexologiaysociedad/article/view/773
9. Sánchez AA, Hernández GCM, Kably AA. Fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Acta Méd. 2019;17(Suppl:1):22-26. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89303
10. Rosales SY, Peña FÁI, Muñoz RM. Un acercamiento a los reglamentos de funcionamiento del Programa nacional de atención a la pareja infértil: inclusión de las familias homoparentales. Rev Sex Soc. 2021;27(2):198-215.



Manejo del factor masculino

Rosa María Flores Sánchez, José Alberto Almaguer Almaguer, Yohandra Crespo Ferrá, Vivian Veiga Loyola

El anhelo de las personas por tener descendencia y considerar la necesidad de un hijo como parte del concepto social de familia, es algo que las ha llevado desde tiempos inmemorables a buscar ayuda para lograrlo.

A pesar de que la infertilidad ha acompañado al hombre desde los orígenes de la humanidad como un problema médico y social, en un principio estuvo relacionado con la mujer, a la que se le consideraba el símbolo de la fertilidad; pero, la vida práctica demostró que para la concepción de un embarazo el hombre desempeñaba un papel de igual relevancia.

Tras muchos años de trabajos de investigación teórica y práctica para dar solución al tema, se logró, el 25 de julio de 1978 el nacimiento de Louise Brown, la primera bebé cuyo proceso de fertilización se logró en un laboratorio, por lo que se denominó fertilización *in vitro*.

La indicación primaria de fertilización in vitro fue para las mujeres que carecían, por diversas causas, del lugar donde debía ocurrir la unión fisiológica entre el gameto femenino (óvulo) y el gameto masculino (espermatozoide). La relevancia de este hecho solo pudo conocerse con el paso de los años, a partir de que revolucionó la medicina al dar origen a la reproducción, médicamente asistida, como tecnología transformadora del pasado siglo.

Llegado a este punto, quedaba pendiente la necesidad de solucionar los casos de infertilidad con trastornos severos atribuibles al hombre de forma demostrada, a través de otra técnica que permitiera el trabajo más exhaustivo en la selección y manejo de los gametos masculinos. Catorce años después, en 1992 se publicaron los nacimientos de niños productos de la inyección de un espermatozoide en el citoplasma de un óvulo maduro; se denominó a la técnica ICSI, por sus siglas en inglés, es una inyección intracitoplasmática de

espermatozoides. Esta nueva técnica permitía por vez primera la oportunidad de tener un hijo biológico a estos hombres.

En 2018 se definió a la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductivo masculino o femenino, consistente en la imposibilidad de conseguir un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin protección.[1]

La infertilidad es una enfermedad que afecta a millones de hombres y mujeres de todas las latitudes, razas y clases sociales; las causas pueden ser atribuibles a la mujer, al hombre, a ambos, y otras de etiologías desconocidas, que constituyen hasta hoy en día un reto diario para la medicina reproductiva.[2]

En nuestro país, el desarrollo de la reproducción asistida dio sus primeros pasos desde años tan tempranos como 1986 y el Hospital Hermanos Ameijeiras estuvo involucrado desde esos inicios, pero su consolidación como Programa de Atención a la Pareja Infértil del Ministerio de Salud Pública ocurrió a partir de 2007.

Al igual que sucedió con su evolución en el mundo, primero se desarrolló la fertilización in vitro (FIV) convencional y, posteriormente, se le sumó la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Esta última, asociando disponibilidad técnica y adiestramiento, aún hoy brinda cobertura a todo el territorio nacional.

De las causas de infertilidad en una pareja se atribuye el 30 % a la conocida como factor masculino, el 30 % a causas femeninas, el 20 % a causas mixtas y el 10 % a las idiopáticas, por lo que el papel del hombre en la infertilidad pudiese ser superior a la mitad de los casos que acuden en busca de ayuda para lograr la concepción.

Por tanto, se considera que, la experiencia de trabajo, unida al número de casos que se reciben crea la necesidad de protocolizar el manejo del factor masculino, de forma que permita pautar el tratamiento del paciente diagnosticado, conseguir identificar y realizar la técnica más eficiente para cada uno de forma individualizada, y con ello aumentar las posibilidades de lograr un embrión de calidad transferible, que posibilite el embarazo y el nacimiento de un niño sano.

Criterios de admisibilidad:

- Pacientes con diagnóstico de factor masculino.
- Pacientes que se diagnostiquen como factor masculino en los estudios realizados en el centro como parte de la preparación para el tratamiento de alta tecnología.

El análisis de semen (espermograma) constituye la herramienta fundamental para evaluar la función reproductiva masculina y la permeabilidad del tracto genital para permitir el tratamiento adecuado de la subfertilidad masculina y monitorear la respuesta al tratamiento, permite además, evaluar el potencial de fertilidad y elección de la modalidad de tratamiento adecuada para cada pareja infértil.[3]

Cuando se reconoce una causa masculina de infertilidad, casi siempre se observa una alteración cuantitativa o cualitativa de uno o más parámetros seminales. De acuerdo con la alteración o las alteraciones que predominen se complementa el estudio en el nivel

secundario de atención con los especialistas que se encargan del estudio y tratamiento de las causas más comunes, específicamente, endocrinología, genética y urología.

El espermograma es el complementario común a los tres niveles de atención de los pacientes en estudio de infertilidad: las consultas municipales, los centros provinciales donde se realiza la reproducción asistida de baja tecnología y los centros territoriales donde se desarrolla la reproducción asistida de alta tecnología (fig. 7.1).

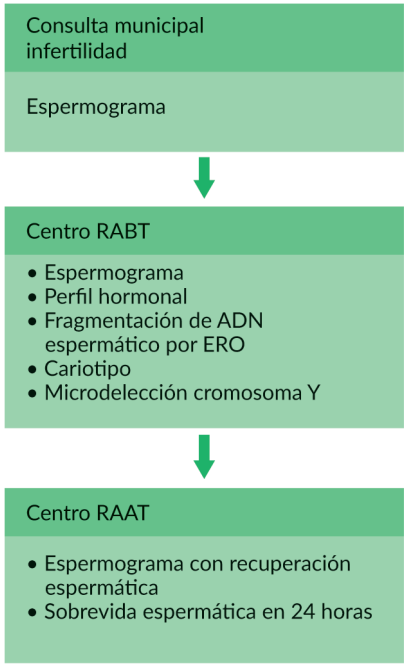


Fig. 7.1. Estudio de la infertilidad en el hombre en los diferentes niveles de atención. Leyenda: RABT: Reproducción asistida de baja tecnología. ADN: Ácido desoxirribonucleico. ERO: Especies reactivas del oxígeno. RAAT: Reproducción asistida de alta tecnología.

Los pacientes con diagnóstico de infertilidad masculina son remitidos al Hospital Hermanos Ameijeiras para la realización de una técnica de fertilización in vitro convencional o inyección intracitoplasmática de espermatozoides, acorde con el Protocolo de Reproducción Asistida de Alta Tecnología, lo que estará en correspondencia, además de la afectación en los parámetros seminales, de la parte femenina que conforma la pareja.[4]

La microinyección de espermatozoides es un procedimiento establecido y aplicado a escala mundial para tratar a parejas con infertilidad. Su introducción, además de solucionar las causas atribuibles al hombre, desempeña un papel fundamental en el estudio de las características del ovocito, pues al denudarlo, es posible conocer la madurez nuclear, evaluar la morfología ovocitaria y sus variables dismórficas, haciendo posible el intento de pronosticar su comportamiento ante las diferentes técnicas, la evolución del desarrollo embrionario, las tasas de implantación y de gestación.[5-7]

Criterios diagnósticos

En el protocolo de reproducción asistida de alta tecnología a todo hombre se le estudia de la siguiente forma:[4]

- Historia clínica especializada.
- Espermograma. Valores de referencia:
  - Volumen: 1,5 mL.
  - Concentración espermática: 15 por 106 espermatozoides/mL
  - Número total de espermatozoides: 39 por 106 espermatozoides/eyaculado.
  - Movilidad total. 42 %.
  - Movilidad progresiva: 30 %.
  - Viabilidad: 54 %.
  - Morfología normal: 4 %.
- Espermocultivo.
- Test de recuperación espermática, de ser necesario
- Urocultivo.
- Doppler testicular de venas espermáticas.
- Determinación de hormonas: folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), prolactina (PRL), testosterona, estimulante del tiroides (TSH), tiroxina (T4).
- Biopsia testicular y estudio de vías seminales, cuando sea necesario.

Terminología de acuerdo con los valores de referencia:

- Normozoospermia: muestra que cumple con todos los valores de referencia.
- Oligoospermia: concentración espermática por debajo de 15 por 10^6 espermatozoides/mL.
- Criptozoospermia: concentración espermática por debajo de 1 por 105 espermatozoides/mL.
- Azoospermia: ausencia de espermatozoides en el eyaculado tras su centrifugación.
- Astenoospermia: movilidad progresiva por debajo de 30 %.
- Teratozoospermia: morfología normal, por debajo del 4%.

Generalmente, los pacientes con diagnóstico de factor masculino presentan combinación de estas alteraciones, la más frecuente es la oligo-asteno-teratozoospermia.

Clasificación del factor masculino según la concentración espermática:

- Factor masculino ligero: de 15 a 10 por 10^6 espermatozoides/mL.
- Factor masculino moderado: menos de 10 y más de 5 por 106 espermatozoides/mL.
- Factor masculino severo: 5 o menos por 106 espermatozoides/mL.

Acciones terapéuticas

Medidas generales previas:

- Medidas higiénico dietéticas.

- Tratamiento empírico antioxidante, que comienza tres meses previo al procedimiento.
- Complementarios especiales:
  - Espermograma con test de recuperación espermática y sobrevida espermática de los espermatozoides.
  - Índice de fragmentación del ADN espermático.

Tratamiento previo:

- A todos los pacientes se le debe realizar un espermograma el mes anterior al tratamiento.
- Al paciente con factor masculino e historia anterior de alteración en el índice de fragmentación del ADN se le realizará nuevamente de forma evolutiva.
- Al paciente con factor masculino conocido se le realiza test de recuperación espermática con sobrevida espermática a las 24 h; basado en los resultados se propone la técnica a realizar.
- En caso de que se detecten alteraciones en los valores del espermograma a un hombre que no tiene diagnóstico de factor masculino, se le realiza igual un test de recuperación espermática con sobrevida espermática a las 24 h y de acuerdo con los resultados se propone acorde la técnica a realizar.

Test de recuperación espermática. Para la realización del test de recuperación espermática se requiere del espermograma o de un test anterior. Se deben valorar los cuatro aspectos fundamentales (volumen, viscosidad, concentración espermática y movilidad), los que permiten determinar las condiciones de la recolección de muestra, la preparación de los medios de cultivo y el material gastable necesario para su procesamiento.

La técnica consiste en extraer del semen el plasma que contiene prostaglandinas y sustancias inhibitorias del proceso de capacitación espermática; se eliminan los espermatozoides inmóviles e inmaduros, las células muertas, leucocitos y células epiteliales. El número total de espermatozoides progresivamente móviles que es capaz de concentrar ayuda a definir la técnica a emplear para la unión del gameto femenino con el masculino; además, hace posible seleccionar los espermatozoides morfológicamente normales, los que en estudios clínicos han mostrado correlación con mejores tasas de embarazos.

Los espermatozoides recuperados deben constituir una población altamente funcional, que preserve el ADN y no induzca disfunción a través de la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) por los espermatozoides y los leucocitos. Esta técnica es un requisito previo para cualquier técnica de reproducción asistida. El adecuado procesamiento de la muestra va a influir en la capacidad fecundante del espermatozoide, tanto *in vivo como in vitro, y será fundamental para el éxito de la reproducción asistida.*

Existen dos métodos, el swim-up para muestras normozoospérmicas y la centrifugación con gradiente de densidad, que es aplicable prácticamente a todas las calidades de muestras de semen, por lo que será el método de elección para el test de recuperación espermática de los pacientes con factor masculino. Se utiliza una técnica de gradiente en dos etapas de

SpermGrad™ (*VITROLIFE)* al 90 y al 45 %, debido a que los espermatozoides maduros con ADN densamente condensado tienen una densidad mayor que el SpermGrad™ al 90 %; sedimentan a través de esta capa y se encuentran en el fondo del tubo, mientras que las demás células, entre ellas los espermatozoides inmaduros y los muertos, dejan de sedimentar en la interfase del 90 o del 45 % de densidad.

Los gradientes de densidad se pueden modificar para optimizar el manejo de las propiedades específicas de las muestras individuales: se puede reducir el volumen total del material del gradiente, limitando la distancia a la que se sedimentan los espermatozoides y maximizando la recuperación total de espermatozoides móviles morfológicamente normales, o se puede aumentar el tiempo de centrifugado para especímenes con alta viscosidad. El número de tubos de centrífuga empleados dependerá del volumen de la muestra y de su calidad.[7]

La sobrevida espermática es el porciento de espermatozoides con movilidad progresiva después de un periodo de incubación largo, entre 18 y 20 h, coincidentemente con el periodo que media entre la inseminación de los ovocitos en la fertilización *in vitro* convencional y la evaluación de la fertilización. Es adecuado que, tras ese periodo, el 60 % de los espermatozoides mantenga su movilidad progresiva. Los resultados del test de recuperación espermática y la sobrevida espermática complementan al espermograma en el estudio y toma de conducta de los pacientes con diagnóstico de factor masculino. Además, de acuerdo con la técnica específica de unión de los gametos propuesta, orientan el número de ovocitos que se requiera y, por ende, el protocolo personalizado de estimulación ovárica en la mujer (figura 7.2).

T	Tratamiento para mejorar la calidad espermática
R	Indicación más precisa de la técnica a utilizar
E	Tratamiento de estimulación ovárica controlada acorde a la técnica propuesta
SE	Posibilidad de cambio de técnica a emplear acorde a su resultado el día de la aspiración folicular

Fig. 7.2. Aportes del test de recuperación espermática (TRE) y la sobrevida espermática (SE) al manejo del hombre con diagnóstico de factor masculino.

Principios a tener en cuenta según el resultado:

- No comenzar tratamiento si en el test de recuperación espermática no se recuperan espermatozoides móviles. A partir del resultado, evaluar el tratamiento o posible cambio de técnica de reproducción asistida.
  - Si fertilización *in vitro*.
  - *Si fertilización in vitro más microinyección intracitoplasmática de espermatozoides.*
  - *Si microinyección intracitoplasmática de espermatozoides.*
- Si el criterio es de fertilización *in vitro* realizar sobrevida espermática de 24 h en pocillo.

- Si la propuesta es fertilización in vitro más microinyección intracitoplasmática de espermatozoides, realizar la sobrevida espermática en microgotas.
- Se aconseja hacer los tratamientos una vez que el paciente alcance los valores establecidos para cualquiera de las técnicas. Los factores masculinos severos tienden a presentar valores seminales muy inestables y dependientes de tratamientos farmacológicos previos, en muchas ocasiones cuyos efectos no perduran en el tiempo.
- Si la muestra no presenta movilidad progresiva o *in situ*, no realizar microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (sugerir semen de donante).

En general, en el caso de muestras de semen muy alteradas, es preferible utilizar las muestras en fresco, ya que la congelación puede empeorar la calidad seminal. No obstante, pudiera congelarse una muestra por seguridad, por si el día de la aspiración de ovocitos no se observan espermatozoides móviles en el eyaculado.[5]

En el protocolo de reproducción asistida de alta tecnología del centro existen indicaciones generales de inyección intracitoplasmática de espermatozoides.[4] De ellas, un grupo se corresponde específicamente con el factor masculino:

- Oligozoospermia severa.
- Astenozoospermia.
- Teratozoospermia.
- Criptozoospermia.
- Azoospermia (biopsia testicular en las de origen obstructivo).

Criterios de fertilización *in vitro* en pocillos:

Para la fertilización in vitro en pocillos para factor masculino por test de recuperación espermática se siguen los siguientes criterios:

- Concentración igual o mayor de 3 por 10^6 espermatozoides/mL en cámara de Mackler.
- 60 % o más de movilidad progresiva rápida (A).
- Morfología igual o mayor que el 4 % de formas normales de los espermatozoides.
- Sobrevida espermática a las 24 h del 60 % o más.

Criterios de fertilización *in vitro* en microgotas:

Para la fertilización in vitro en microgotas para factor masculino por test de recuperación espermática se siguen los siguientes criterios:

- Concentración de 1 a 3 por 10^6 espermatozoides/mL en cámara de Mackler.
- 50 % o más de movilidad progresiva rápida (A).
- Morfología igual o mayor del 4 % de formas normales de los espermatozoides.
- Sobrevida espermática a las 24 h de 60 % o más.

Criterios de microinyección intracitoplasmática de espermatozoides:

Para microinyección intracitoplasmática de espermatozoides para factor masculino por test de recuperación espermática se siguen los siguientes criterios:

- Ausencia de movilidad A, independientemente de la concentración obtenida
- Concentración igual o menor de 5 por 10^5 espermatozoides/mL en cámara de Mackler.

- 30 % o menos de movilidad progresiva.
- Morfología menor del 4 % de formas normales de los espermatozoides.
- Sobrevida espermática a las 24 h igual o menor que el 20 %.
- Biopsias testiculares en fresco o material criopreservado.

Criterios de fertilización *in vitro* en microgotas más microinyección intracitoplasmática de espermatozoides:

Para la fertilización in vitro en microgotas más microinyección intracitoplasmática de espermatozoides para factor masculino por test de recuperación espermática se siguen los siguientes criterios:

- Concentración de 5 por 10^5 a 1 por 106 espermatozoides/mL en cámara de Mackler.
- 40 % o más de espermatozoides con movilidad progresiva rápida (A).
- Morfología igual o mayor del 4 % de formas normales de los espermatozoides.
- Sobrevida espermática a las 24 h del 50 % o más.

El día de la aspiración folicular, el especialista orienta la toma de muestra y prepara los medios de cultivo de acuerdo con el test de recuperación espermática previo al tratamiento. El hombre entrega una muestra de semen a la cual se le realiza valoración de concentración, movilidad y morfología, unido a volumen total y viscosidad. Con estos parámetros se decide cómo realizar la recuperación espermática mediante gradiente de densidad y de acuerdo con los mismos criterios, salvo la sobrevida espermática; se realizará de ser posible o necesario el cambio de la técnica de fertilización *in vitro propuesta previamente.*

En el procedimiento se combina, siempre que existe movilidad A, el *swim-up en el paso final, en lugar de resuspender la muestra.* En el caso de pacientes con azoospermias obstructivas, solo se puede realizar lavado seminal con IVF™ *medium VITROLIFE*, lo mismo si es una muestra tomada en fresco el día de la aspiración de ovocitos o si es producto de descongelación de muestras provenientes de testículo o de epidídimo.

Si no existen espermatozoides móviles el día de la aspiración folicular, entonces se debe proponer vitrificación de ovocitos, estudiar el ciclo y, de mantenerse el resultado, se sugeriría la utilización del banco de semen.[5]

Los espermatozoides recuperados se mantienen en incubación en medio de cultivo IVFTM *medium VITROLIFE hasta el momento de la inseminación o de la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides.*

En los casos de que el criterio sea la fertilización *in vitro* convencional en pocillos, se realiza la inseminación con 500 µL de medio de cultivo *(IVF*TM *medium VITROLIFE)* a razón de 500 000 espermatozoides/mL. En el caso de los factores masculinos que permiten realizar la fertilización in vitro convencional en microgotas, se realizará siempre en microgotas de 50 µL, IVFTM, recubiertas de aceite (ovoilTM, *VITROLIFE).*

En caso de que la decisión haya sido la de combinar fertilización in vitro con microinyección intracitoplasmática de espermatozoides, las microgotas podrán ser de IVF e inseminarse con la suspensión de espermatozoides obtenidos, o podrán hacerse las

microgotas con la propia suspensión de espermatozoides en fertilización in vitro; en ambos casos, tomando la parte superior del sobrenadante del swim-up para que sean los de mejor movilidad.

Solo los casos con indicación de microinyección intracitoplasmática de espermatozoides estricto, en los que no exista movilidad A, o aquellos donde la concentración obtenida en cámara de Mackler sea inferior a 5 por 105, o donde no se aprecie precipitado en el fondo del tubo cónico, se resuspende en el medio de cultivo de fertilización in vitro. Estos espermatozoides resuspendidos serán los empleados para realizar el procedimiento, al colocarlos en las gotas de microinyección intracitoplasmática de espermatozoides™ *VITROLIFE*.

Para la realización de la microinyección de espermatozoides se deben decumular *(Hyase*™ *VITROLIFE)* todos los ovocitos, para seleccionar los que se encuentran en fase MII (presencia de un corpúsculo polar en el espacio perivitelino).

Indicaciones esenciales para la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides:

- Inmovilice los espermatozoides correctamente, sujetándolos justo por debajo del cuello con la pipeta de inyección "aplastamiento de la cola".
- Inyecte los espermatozoides en profundidad (del 50 al 75 % del diámetro del ovocito) en el citoplasma y cerciórese de que los espermatozoides no son arrastrados por la pipeta de inyección.
- Para evitar la expulsión de los espermatozoides dentro del espacio perivitelino, asegúrese de que el oolema se rompe mediante la succión cuidadosa de una pequeña cantidad de citoplasma.
- Minimice el volumen de microinyección intracitoplasmática de espermatozoides inyectado dentro del ovocito.

Completamiento del tratamiento al factor masculino:

- Estudio genético de los embriones previo a su transferencia.
- Estudio genético de los embriones previo a su vitrificación para los padres biológicos o no; además, para los posibles receptores de embriones.

Indicaciones del banco de semen de muestras heterólogas relacionadas con el factor masculino severo:[5]

- Cuando el varón presenta ausencia de espermatozoides, tanto en el eyaculado como directamente en el testículo o el epidídimo.
- Oligo-asteno-teratozoospermia severa (menos de 5 por 10^6 millones de espermatozoides/mL, ausencia de movilidad A, menos del 4 % de formas normales).
- Fallos de fecundación total de forma repetida, tanto en fertilización *in vitro como en microinyección intracitoplasmática de espermatozoides.*
- *Cuando el varón puede transmitir trastornos genéticos no tratables, ni identificables con el diagnóstico genético preimplantacional.*

Criterios de banco de semen de muestras de donantes:

- Criptozoospermia.
- Ausencia de movilidad total en los espermatozoides.

La evaluación de la fecundación y el desarrollo embrionario son común a la fertilización *in vitro convencional*.[4]

Las causas genéticas de infertilidad son al menos el 15 % de las etiologías, aumentando hasta el 25 % en casos de azoospermia. Aproximadamente, del 10 a 13 % de los pacientes con azoospermia son portadores de una microdeleción del cromosoma Y. Su diagnóstico tiene implicaciones pronósticas y éticas. A través del desarrollo y el avance en biología molecular, se cree que en el futuro podrán identificarse otras causas genéticas que actualmente son categorizadas como infertilidad de origen idiopático.[8]

Se considera que, la relación utilizada públicamente y con los pacientes, debe reflejar y equilibrar el deseo de convertirse en padres y la necesidad de no centrarse en medidas cada vez más técnicas y potencialmente riesgosas y sin éxito para propagar los genes. Cuando una pareja inicia un viaje hacia la concepción asistida, particularmente cuando los recursos financieros son limitados, deben poder considerar desde el principio, si pretenden replicar sus genes o tener hijos, dónde está el equilibrio y qué es lo más importante para ellos.

Solo cuando se proporcione a los pacientes el servicio de una discusión clara y transparente de estos asuntos, realmente se percibirá el verdadero potencial de este campo, que entonces podrá considerarse mejor como de familias asistidas. De hecho, un enfoque médico óptimo debería considerar, como el mayor decisor, el deseo de paternidad de la pareja, y explicar de manera equilibrada la probabilidad de que esto ocurra en los diferentes escenarios que enfrentan. Sin embargo, la importancia de brindar estas opciones cuidadosamente al comienzo de todo el proceso, es clave.[9]

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. International classification of diseases. 11th ed. Geneva: WHO. 2018. Disponible en: https://www.who.int/news/item/18-06-2018-who-releases-new
2. World Health Organization. World infertility. Geneva: WHO. 2020. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility
3. World Health Organization. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: WHO. 2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787
4. Rodríguez Martínez K, Flores Sánchez RM, Arce Hidalgo B, Menocal Alayón A, Almaguer Almaguer JA, et al. Protocolo de reproducción asistida. En: Manual de prácticas médicas del hospital Hermanos Ameijeiras. 4ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2018. Disponible en: http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/sites/all/informacion/mpm6/index.html

5. Remohí Giménez JA, Cobo Cabal AC, Prados Dodd N, Romero Carbonell JL, Pellicer Martínez A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana: Laboratorio de reproducción asistida. 4ª ed. Mexico: Editorial Médica Panamericana. 2013. Disponible en: https://jose-remohi.com/publications/manual-practico-de-esterilidad-y
6. Sciorio R, Esteves SC. Contemporary use of ICSI and epigenetic risks to future generations. J Clin. 2022;11(8):2135. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm11082135
7. Grupo de interés especial de embriología de la ESHRE. El consenso de Viena: informe de una reunión de expertos sobre la elaboración de indicadores del rendimiento de los laboratorios de arte. Hum Reprod. 2017;4(2):hox011. DOI: https://doi.org/10.1093/hropen/hox011
8. Palma C, Vantmana D. Infertilidad masculina: causas y diagnóstico. Rev Med Clin Condes. 2021;32(2):180-188. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmclc.202101.004
9. Kirkman Brown JC, Martins MV. Genes versus children: if the goal is parenthood, are we using the optimal approach? Hum Reprod. 2020;35(1):5-11. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/dez256



Procedimientos de reproducción asistida de alta tecnología

José Alberto Almaguer, Kenia Rodríguez Martínez, Rosa María Flores Sánchez

Los procedimientos de tecnología de reproducción asistida a veces usan óvulos de donantes, un donante de esperma o embriones previamente congelados; también pueden utilizar una progenitora subrogada tradicional o gestacional. Las técnicas de reproducción asistida implican la manipulación de los espermatozoides y óvulos, o de los embriones en un laboratorio (*in vitro) con el objetivo de lograr un embarazo*.[1-4]

Independiente de la causa de la infertilidad y de la técnica a emplear para intentar lograr la fecundación del ovulo y el espermatozoide, existen muchos procedimientos comunes hasta llegar a tener la posibilidad de escoger los embriones con mayor poder de desarrollo para lograr un embarazo y el ansiado bebé sano en casa. Tanto los protocolos de estimulación hormonal para la obtención de la cantidad de ovocitos con la calidad necesaria, como los medios de cultivos y el equipamiento que permita garantizar las condiciones de cultivo requeridas para el óptimo desarrollo de los embriones, han estado sometidos a numerosos cambios a lo largo de los años.[3-5]

Se utilizan diferentes alternativas terapéuticas para el tratamiento que, en sinergia, incrementan los porcentajes de éxito. Se deberá seleccionar el más adecuado a cada caso, evaluando las ventajas e inconvenientes y que ofrezca la relación más adecuada entre beneficios, complejidad, costes y riesgos. Siempre tiene prioridad la decisión última de la pareja. Estas técnicas de reproducción asistida pueden dar lugar a gestaciones múltiples (como gemelos o trillizos), si bien este tipo de gestaciones es menos probable cuando el tratamiento consiste solo en medicamentos para la fertilidad.[1]

Indicaciones generales

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

- Oligozoospermia severa.
- Astenozoospermia.
- Teratozoospermia.
- Criptozoospermia.
- Azoospermia (biopsia testicular en las de origen obstructivo)
- Fallos de fertilización *in vitro*.
- Fallos de fecundación.
- Infertilidad inmunológica por anticuerpos antiespermatozoides.
- Trastornos eyaculatorios.
- Infertilidad inexplicada.
- Fallos previos de inseminación intrauterina.
- Microinyección de rescate por la no fecundación tras la fecundación *in vitro* convencional
- Tratamiento con citostáticos o radiaciones o ambas (utilizando semen congelado previamente).
- Orquidectomías por cáncer (utilizando semen congelado previamente).
- En las desvitrificaciones de óvulos.
- En la maduración *in vitro* de ovocitos.

Ovodonación:

- Edad de la paciente entre 38 y 47 años, sin riesgo reproductivo con FSH sérica en fase folicular superior a 12 mUI/mL y estradiol sérico por debajo de 50 pg/mL
- Fallo ovárico primario. Integran este grupo mujeres con disgenesias gonadales por alteración numérica o estructural de los cromosomas.
- Fallo ovárico precoz o prematuro, amenorrea secundaria que se presenta en una mujer antes de los 40 años, que conlleva a hipoestrogenismo, infertilidad, además de las consecuencias de la menopausia prematura, como osteoporosis, enfermedad cardiovascular, trastornos neurovegetativos, entre otros.

Esquema para fertilización *in vitro* e inyección intracitoplasmatica de espermatozoides:

- El mes anterior a la aplicación de la técnica, utilizar anticonceptivos orales.
- Utilizar análogos de GnRh en fase lútea tardía. Se calcula dosis individual de acuerdo con el peso de la mujer; se inyecta diariamente hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado, momento en que se procede a la punción ovárica y a la recuperación de ovocitos.
- Hormona folículoestimulante (gonal F, 900 o 450 U) durante aproximadamente 10 días. Comenzar alrededor del día 2 del ciclo, combinado con gonadotropina menopáusica humana (merapur 75 U).

- Pergoveris en mujeres con poca respuesta ovárica o baja reserva ovárica (FSH 150 U más LH 75 U), se pueden utilizar hasta dos bulbos diarios.
- Gonadotropina coriónica recombinante (ovidrelle), se inyectan 250 µg por vía subcutánea cuando el diámetro, de al menos dos folículos, sea mayor de 17 o 18 mm.
- Punción ovárica y aspiración folicular 36 h posteriores a la administración de la gonadotropina coriónica recombinante.
- Progesterona, 100 mg intramuscular a partir del día de la aspiración, o progesterona gel al 8 % (90 g) con un aplicador intravaginal diario, y continuar hasta la semana 12 de embarazo, como suplementación de fase lútea.
- Transferencia de embriones al útero a las 72 h posteriores a la inseminación de los ovocitos *in vitro*.
- Determinación de gonadotropina coriónica humana (GCH-beta) para confirmar el embarazo bioquímico a los 11 y 13 días postransferencia embrionaria
- Ultrasonido ginecológico transvaginal para el diagnóstico de embarazo clínico 22 días posteriores a la transferencia embrionaria.
- Se debe repetir a las dos semanas para ver latidos cardiacos y vitalidad fetal.

Esquema para la ovodonación:

- La donante, familiar o anónima, debe tener entre 20 y 34 años, con buenos antecedentes de salud física y mental, cuya reserva ovárica permita garantizar entre 8 y 10 óvulos para el tratamiento a su receptora. Se sigue igual esquema de tratamiento que la fertilización *in vitro* convencional hasta el momento de la aspiración folicular.
- La receptora comienza con valeriato de estradiol a razón de 2 mg diarios a partir del segundo día del ciclo, con control ecográfico, modificando las dosis hasta 8 mg, de acuerdo con la respuesta endometrial y con el valor del estradiol.
- El día de la aspiración folicular de la donante, la receptora comenzará con 100 mg intramuscular de progesterona diaria o progesterona gel, 90 g diarios intravaginal, asociados al valeriato de estradiol de 6 a 8 mg diarios, que continuará hasta la semana 12 de embarazo.

Este es un esquema de tratamiento para fertilización in vitro convencional, inyección intracitoplasmatica de espermatozoides (ICSI) y la ovodonación (OD), que puede variar de acuerdo con la respuesta individual de cada paciente.

En el caso de la ovodonación puede considerarse la utilización de acetato de triptorelina (3,75 mg) en fase lútea del ciclo anterior en pacientes con función ovárica, como opción terapéutica antes de la sincronización del ciclo menstrual donante-receptora. En caso de no haber respuesta de maduración folicular, cancelar el ciclo.

Procedimientos

Fertilización *in vitro* convencional y ovodonación. Tras la estimulación de la ovulación, a partir del segundo día del ciclo menstrual, se procede a desencadenar la ovulación mediante la administración de la hormona gonadotropina coriónica humana (GCH). La aspiración del folículo ovárico (procedimiento que se basa en la extracción de los óvulos del ovario para utilizarlos en la FIV) se realiza antes de las 36 h después de la administración de GCH y es guiada por ecografía transvaginal bajo anestesia general intravenosa.[3,5]

El procedimiento se realiza en el quirófano ubicado contiguo al laboratorio de embriología. Los líquidos foliculares obtenidos durante la punción folicular se entregan inmediatamente al laboratorio de gametos.

La paciente ingresa en el centro el mismo día en que se lleva a cabo la punción. Es muy importante que esté en ayunas y no haya ingerido nada durante las 6 u 8 h previas a la intervención. Se coloca en posición ginecológica o de litotomía y se le suministra una leve sedación para evitar molestias. Cuando la anestesia ha hecho efecto, el médico ginecólogo empieza la aspiración de folículos, guiado por un ecógrafo que va unido a la aguja de aspiración, va encontrando cada folículo y aspirando su líquido, el que se traspasa a los tubos de ensayo.

Inmediatamente, los tubos de ensayo se llevan al laboratorio, se revisa el líquido bajo el microscopio y se seleccionan y limpian los óvulos.

La operación suele durar unos 10 a 15 min. Después, la paciente se traslada a una habitación en la que descansa y se recupera. Se recomienda que vengan acompañadas a esta cita, sobre todo para volver a casa, ya que, a causa de la sedación pueden sentirse desorientadas. Tras el tiempo necesario, se le da el alta médica a la paciente.

El embriólogo, observa y valora cada uno de los ovocitos y las células foliculares que lo rodean, clasificándolos según su estado de maduración en: inmaduro, maduro y posmaduro. Los ovocitos que se obtienen del líquido folicular son incubados hasta el momento de la inseminación en medio de cultivo (IVF-*VITROLIFE* ®)

El día de la aspiración folicular, el varón entrega una muestra de semen a la cual se le realiza valoración de concentración, movilidad y morfología, unido a volumen total y viscosidad. Con estos parámetros se decide cómo realizar la recuperación espermática mediante gradiente de densidad. Los espermatozoides recuperados se mantienen en incubación en medio de cultivo (IVF-medium de *VITROLIFE)* hasta el momento de la inseminación.

Los ovocitos son inseminados con 150 000 espermatozoides por mililitro de medio de cultivo. Entre las 16 y las 20 h posinseminación, se comprueba la correcta fertilización por la presencia de dos pronúcleos (PN) y 2 corpúsculos polares (CP). La desviación en su número 1,3 o más, indica una fecundación anómala y un embrión no viable.

Los ovocitos fecundados son trasladados a placas de crecimiento (medio de cultivo G1 de VITROLIFE) en las que permanecerán hasta el día 3 o 5, según criterios basados en el desarrollo embrionario.

Las transferencias se realizarán, salvo excepciones, el día tres del desarrollo embrionario. De la cohorte embrionaria son elegidos los 3 embriones de mejor calidad, en función de su patrón de velocidad de división (número de blastómeras) y sus características morfológicas (porcentaje de fragmentación, blastómeras regulares y simétricas, grosor de la zona pelúcida, presencia de blastómeras multinucleadas) y ritmo de división celular, según la clasificación de Veeck, que clasifica en grados del I al V. A los embriones grado I y II son a los que se les atribuye mayor potencial de implantación.

Inyección intracitoplasmatica de espermatozoides. Para la realización de la microinyección de espermatozoides se deben decumular todos los ovocitos para seleccionar los que se encuentran en MII (presencia de un corpúsculo polar en el espacio perivitelino) y para hacer más fácil su manipulación durante la microinyección.

El procedimiento se realiza alrededor de dos 2 h después de la obtención de los ovocitos. Desde este momento, se mantienen los ovocitos preincubados en el medio de crecimiento (G1 de *VITROLIFE).* Los espermatozoides se utilizarán a partir de la recuperación espermática obtenida de la muestra de semen en fresco o criopreservado, así como de los procedentes de aspiración de epidídimo u otros procedimientos.

La evaluación de la fecundación y el desarrollo embrionario son comunes a la fertilización in vitro convencional.

Transferencia embrionaria en fresco:

La fertilización *in vitro* para inyección intracitoplasmática y ovodonación es uno de los momentos más importantes del proceso de fecundación *in vitro. En general, la transferencia suele hacerse en el día 3 o 5 posterior a la aspiración de los óvulos. En el día 3 el embrión se encuentra en un estadio de 8 células y en el quinto en un estadio de blastocisto. Para escoger en qué momento realizar la transferencia se tendrán en cuenta los siguientes parámetros:*[6]

- Edad de las pacientes.
- Calidad de los gametos.
- Calidad de los embriones.
- Número de embriones disponibles.
- Tipo de tratamiento (si se trata de una donación de ovocitos, si se va a realizar un análisis genético de los embriones).
- Patologías asociadas.
- Estado del endometrio.
- Si la transferencia es en fresco o en diferido.

Se ubica a la paciente en posición ginecológica con la vejiga llena y se colocan los embriones en la cavidad uterina utilizando una fina cánula de transferencia. Este procedimiento se realiza de forma ecoguiada. No se deben transferir más de 3 embriones, y se trabaja para transferir solo un embrión, debido al riesgo de embarazo múltiple.[7-9]

Pasos para la transferencia de embriones:

- Colocar un espéculo estéril en la vagina de la mujer.
- Limpiar la vagina con suero fisiológico.
- Limpiar el cérvix con medio de cultivo para embriones y aspirar el moco cervical.
- Cargar los embriones en el catéter o cánula de transferencia Frydman o Cook.
- Introducir el catéter por la vagina y atravesar el canal cervical para llegar a la cavidad uterina.
- Depositar, lentamente, los embriones en la cavidad uterina (preferiblemente en el tercio medio).
- Retirar suavemente y con cuidado el catéter.
- Comprobar que no haya quedado embrión en el catéter.

El proceso de la transferencia embrionaria dura pocos minutos y no requiere sedación. La paciente puede notar una ligera molestia, pero no duele; solo si la transferencia es difícil, es decir, si al ginecólogo le cuesta introducir el catéter por el cérvix hasta la cavidad uterina, puede resultar dolorosa para la paciente. En estos casos, se puede cambiar el tipo de catéter para ver si se logra llegar hasta el útero más fácilmente. Una vez realizada la transferencia embrionaria, la paciente se queda en reposo unos 10 min en sala de recuperación.[6-9]

Instrucciones para la aspiración:

- Tener al menos 8 h de ayuno.
- No debe utilizar perfumes, cremas, ni esmalte de uñas.

Instrucciones para la transferencia:

- No requiere ayuno.
- La paciente no debe utilizar perfumes, cremas, ni esmalte para uñas.
- Debe tener la vejiga llena para facilitar la trasferencia de embriones.

Las complicaciones pueden ser:

- Obstétricas: embarazo múltiple.
- Ginecológicas: síndrome de hiperestimulación ovárica, torsión ovárica en la donante y embarazo ectópico.

El factor más importante en los tratamientos de infertilidad es la edad de la mujer. La edad influye negativamente sobre la población total de folículos y ovocitos disponibles. A medida que avanza la edad de la mujer, la proporción de ovocitos con alteraciones estructurales es mayor, así como la proporción de ovocitos con alteraciones numéricas (aneuploidía).[6]

Si bien estos factores pueden no afectar las tasas de fecundación, influyen negativamente sobre las tasas de implantación y las pérdidas embrionarias subclínicas y clínicas.

La eficacia global del servicio se evalúa, según las tasas de embarazo clínico y de partos con nacidos vivos, en relación con el número de ciclos realizados con aspiraciones foliculares o transferencia de embriones.[5]

No es posible comparar las tasas de embarazos entre las diferentes alternativas terapéuticas, ya que los criterios de selección para uno u otro procedimiento varían según las condiciones de cada caso en particular.

La implantación embrionaria se evalúa según los ovocitos recuperados, la edad de las pacientes y el número de embriones transferidos.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. International classification of diseases. 11th ed. Geneva: WHO. 2018. Disponible en: https://www.who.int/news/item/18-06-2018-who-releases-new
2. World Health Organization. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. Geneva: WHO. 2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787
3. Rodríguez Martínez K, Flores Sánchez RM, Arce Hidalgo B, Menocal Alayón A, Almaguer Almaguer JA, et al. Protocolo de reproducción asistida. En: Manual de prácticas médicas del hospital Hermanos Ameijeiras. 4ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2018. Disponible en: http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/sites/all/informacion/mpm6/index.html
4. Sciorio R, Esteves SC. Contemporary use of ICSI and epigenetic risks to future generations. J Clin. 2022;11(8):2135. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm11082135
5. Grupo de interés especial de embriología de la ESHRE. El consenso de Viena: informe de una reunión de expertos sobre la elaboración de indicadores del rendimiento de los laboratorios de arte. Hum Reprod. 2017;4(2):hox011. DOI: https://doi.org/10.1093/hropen/hox011
6. Kirkman Brown JC, Martins MV. Genes versus children: if the goal is parenthood, are we using the optimal approach? Hum Reprod. 2020;35(1):5-11. DOI: https://doi.org/10.1093/humrep/dez256

7. Zaldívar Marrón S. Análisis teórico jurídico de las técnicas de reproducción asistida: especial referencia al contexto latinoamericano. Rev Latinoam Bioét. 2022;22(2):149–163. Disponible en: https://doi.org/10.18359/rlbi.5940
8. Rosales Sanchez Y. Los servicios de reproducción asistida en Cuba desde la mirada de las/os actores involucrados/as. Rev Sex Soc. 2023;28(2). Disponible en: https://revsexologiaysociedad.sld.cu/index.php/sexologiaysociedad/article/view/773
9. Sánchez AA, Hernández GCM, Kably AA. Fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Acta Méd. 2019;17(Suppl:1):22-26. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89303

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 8

Enfermedades hematológicas



Leucemia linfoblástica aguda del adulto

Aliette García García, Yusaima Rodríguez Fraga,
Carlos Lázaro Pérez Rosales

La leucemia linfoide aguda (LLA) es una enfermedad maligna clonal de la médula ósea en la cual los precursores linfoides inmaduros proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales. Esta afección puede diferenciarse de otras neoplasias linfoides por el inmunofenotipo de las células leucémicas, que es similar al de los precursores de los linfocitos B y T. Los marcadores inmunohistoquímicos, citogenéticos y citoquímicos también ayudan a la categorización del clon linfoide maligno.

Las células malignas de la leucemia linfoide aguda son células precursoras linfoides (linfoblastos) que están detenidos en una etapa precoz del desarrollo. Esta detención es causada por la expresión anormal de genes, generalmente como resultado de translocaciones cromosómicas.[1]

La incidencia anual de todas las leucemias es de 8 a 10/100 000 habitantes. La incidencia relativa de la leucemia linfoide aguda es de 11 %. Es mucho más frecuente en niños que en adultos. Alrededor del 25 al 30 % de los adultos con esta enfermedad tienen un cromosoma Philadelphia positivo. Se han realizado importantes investigaciones en la búsqueda de un agente viral, pero hasta el momento no se ha encontrado.[2]

Los resultados del tratamiento en adultos continúan siendo poco satisfactorios a diferencia de los del niño, el 80 % de los pacientes logran la remisión completa después del tratamiento de inducción con tres o cuatro fármacos, pero la mayoría recae, la sobrevida libre de enfermedad a largo plazo es solo del 30 al 35 %.[2]

Los propósitos principales del presente protocolo son confirmar o realizar el diagnóstico preciso de esta enfermedad según criterios morfológicos, de

inmunofenotipo, citogenéticos y moleculares; determinar el pronóstico en cada paciente según factores de riesgo; establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que permita lograr la curación o una sobrevida prolongada y lograr niveles de respuesta terapéutica ajustados a estándares internacionales.

- Criterio de inclusión: Pacientes menores de 60 años sin tratamiento de quimioterapia previa.
- Criterio de exclusión: Pacientes con diagnóstico de variante morfológica según la Clasificación FAB L 3. La clasificación FAB (French-American-British: franco-anglo-estadounidense) se refiere a una serie de clasificaciones de las enfermedades hematológicas. La etapa Rai III presenta linfocitosis; los ganglios linfáticos, el bazo o el hígado pueden o no estar agrandados; los recuentos de glóbulos rojos son bajos (anemia); los recuentos de plaquetas son casi normales.

Clasificación. Las leucemias agudas en general pueden ser clasificadas por una variedad de formas que incluyen la morfología, la citoquímica, los marcadores de superficie, la citogenética y la expresión de oncogenes. Lo más importante es la distinción entre leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoide aguda (LLA) ya que difieren en aspectos clínicos, pronóstico y respuesta el tratamiento.

La leucemia linfoide aguda era dividida, de acuerdo con los criterios morfológicos del grupo FAB, en los sub grupos L1, L2 y L3. Sin embargo, en la actualidad solo tienen un valor histórico debido a que las variedades L1 y L2 no definen un subgrupo biológicamente relevante y su valor pronóstico es muy limitado. Además, la categoría L3, inmunofenotipicamente reconocida como LLA-B, en la actualidad es considerada como la fase leucémica del linfoma de Burkitt. La clasificación actual de la leucemia linfoide aguda se basa fundamentalmente en el inmunofenotipo.[3]

Desde el punto de vista práctico, relacionado con la decisión terapéutica, lo más importante es diferenciar entre leucemia linfoide aguda de células B maduras y leucemia linfoide aguda de precursores B. La línea T también puede ser subclasificada de acuerdo con las etapas de diferenciación de los timocitos. Las leucemias agudas que expresan marcadores de más de una línea han sido reconocidas desde los inicios de los años 80 del siglo XX y existen controversias para su diagnóstico y clasificación. Se ha propuesto un criterio estricto simple (la expresión de dos o más marcadores de la línea opuesta) para identificar estos casos como leucemia mieloide aguda (LMA) con antígenos linfoides positivos o leucemia linfoide aguda con antígenos mieloides positivos; con la línea primaria establecida sobre la base de marcadores restringidos de líneas celulares. En la actualidad se considera que este tipo de leucemia no conlleva un peor pronóstico y que responde bien a la terapéutica seleccionada sobre la base del riesgo. Se considera que el verdadero valor de estos antígenos está en que definen un fenotipo leucémico que puede ser usado en la detección de la enfermedad residual mínima.[4]

Citogenética y biología molecular. En la mayoría de los casos de leucemia linfoide aguda hay modificaciones genéticas, las que pueden tener implicaciones en la evolución

posterior de los casos. Las alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales tienen un importante papel pronóstico. Aproximadamente el 20 % de los casos tienen hiperdiploidia y entre el 10 y el 15 % tienen la traslocación cromosómica t(9,22). Otras alteraciones especificas son la t(4,11) de la leucemia linfoide aguda neonatal, la t(8,14) de la leucemia linfoide aguda L3 y la t(1,19) de la leucemia linfoide aguda pre-B.[5,9]

Diagnóstico

El diagnóstico de una leucemia aguda se basa en los resultados del medulograma y la biopsia de médula ósea que generalmente son hipercelulares, con la presencia del 20 al 100 % de células blásticas, así como los estudios de inmunofenotipo.

Numerosos elementos clínicos y biológicos se evalúan en este momento para individualizar el pronóstico de los pacientes (tabla 8.1).

Tabla 8.1 Factores pronósticos

Factor	Pronóstico favorable	Pronóstico desfavorable
Conteo de leucocitos	Menor que 30 0000 células/µL	Mayor o igual que 30 000 células/µL
Edad	Menor que 35 años	Mayor o igual que 35 años
FAB	L1, L2	L3
Sexo	Femenino	Masculino
Estudios citogenéticos y de biología molecular	Hiperdiploidía Trisomía 4 y 10 t(12,21)	Hipodiploidía t(9;22), t(8;14), t(1;19), t(4;11) r11q23; -7, +8 reordenamiento MLL/AF4 reordenamiento BCR/ABL
Inmunofenotipaje	LLA T (tímica madura) LLA común	LLA pro T
Estudio del líquido cefalorraquídeo	Ausencia de blastos	Presencia de blastos
Tiempo en alcanzar RC1	Menor que 4 semanas	Mayor que 4 semanas
Enfermedad residual mínima		Valores elevados de ERM tras inducción o consolidación

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico de la leucemia linfoide aguda generalmente no es complicado, pero en ocasiones es necesario descartar algunas enfermedades:

- Linfoma no Hodgkin de células pequeñas hendidas.
- Linfomas cutáneos de células T.
- Reacciones leucemoides linfoides.
- Mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales.

Estudios complementarios. Se realizan los siguientes estudios:

- Estudios mínimos inmediatos para determinar si existe una "urgencia leucémica": coagulación intravascular diseminada (CID), hiperleucocitosis, lisis tumoral.
  - Hemograma completo.
  - Creatinina, uratos, ionograma, calcio, fosforo.
  - Coagulograma más productos de degradación del fibrinógeno (PDF) más fibrinógeno.
  - Gasometría.
- Estudios microbiológicos (bacteriológicos y micológicos): hemocultivo, urocultivo, exudado nasal, exudado faríngeo, coprocultivo, cultivo de lesiones o secreciones.
- Otros estudios:
  - Citoquímica en sangre periférica y médula ósea.
  - Muramidasa en sangre y orina.
  - Cuantificación de inmunoglobulinas.
  - Eritrosedimentación.
  - Química sanguínea: glucemia, bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH.
  - Radiografía de tórax.
  - Ultrasonido abdominal.
  - Serologías: VDRL, HIV, HTLV-I, VHB, HBC.
  - Electrocardiograma.
  - Ecocardiograma.
  - Cituria.
  - Marcadores inmunológicos en sangre y médula ósea.
  - Cariotipo en médula.
  - Estudio molecular del gen BCR-ABL en la leucemia linfoide aguda.
  - Estudio molecular del gen PMAL-RAR alfa en la leucemia promielocítica aguda M3.
  - Estudio del líquido cefalorraquídeo (citológico, microbiológico, citoquímico) en la leucemia linfoide aguda con inyección simultánea de la primera dosis de quimioterapia intratecal.

Tratamiento

Se utilizará el protocolo IC-BFM-2010 con algunas modificaciones, principalmente en pacientes menores de 40 años.[7,8] En pacientes mayores de 40 años se recomienda usar el esquema Hyper–CVAD.[9] Los pacientes serán clasificados en riesgo estándar (RS), riesgo intermedio (RI) y riesgo alto (RA), teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Riesgo estándar (deben cumplirse todos los criterios siguientes):
  - Edad mayor que 1 año y menor que 6 años (por lo tanto, los pacientes adultos siempre serán considerados de riesgo intermedio o alto).
  - Recuento de glóbulos blancos, menor que 20 000/uL.

- Enfermedad mínima residual (EMR) en médula ósea día 15 (MO d15) menor que 0,1 %.
- MO d15 M1 o M2.
- MO d33 M1.
- Buena respuesta a la prednisona (BRP) al día 8 conteo absoluto de blastos menor que 1000/uL.

– Riesgo intermedio (RI):
  - Edad menor que 1 año y mayor o igual que 6 años y recuento de glóbulos blancos mayor o igual que 20 000/mL.
  - Enfermedad mínima residual (EMR) en MO d15 menor que 10 %.
  - MO d15 M1o M2.
  - MO d 33 M1 o:
  - Criterios para rescate, pero: enfermedad mínima residual mayor que 0,1 % y menor que 10 % o MO d15 M3
  - MO d33 M1.
  - Buena respuesta a la prednisona (BRP) al día 8 conteo absoluto de blastos menor que 1000/uL.
– Riesgo alto (RA): Como mínimo un criterio debe cumplirse:
  - Riesgo intermedio y MO al d15 M3.
  - Riesgo intermedio con EMR mayor que 10 %.
  - Mala respuesta a la prednisona (MRP) al día 8 conteo absoluto de blastos mayor que 1000/uL.
  - MO d33 M2 o M3.
  - t(9,22) (BCR/ABL) o t(4,11)(MLL/AF4).
  - Hipodiploidia menor o igual que 44 cromosomas.

Las medidas generales de tratamiento durante la inducción serán similares a la leucemia mieloide aguda, pero los pacientes no serán sometidos a aislamiento protector si el conteo de neutrófilos se mantiene por encima de 500 por mm^3.

Al final de la fase 5 de los riesgos intermedios y de la fase 10 de los riesgos altos, todos los pacientes que tengan condiciones serán evaluados para trasplante de médula ósea.

Los pacientes considerados de riesgo alto no realizarán la fase 2 (intensificación), pasan a la realización de bloques de quimioterapia intensiva RA-1, 2 y 3, que deben comenzar tan pronto se constate la recuperación hematológica y en un tiempo no mayor de 2 semanas.

A continuación, en las tablas 8.2 y 8.3 se refleja el tratamiento de los pacientes con riesgo estándar e intermedio y riesgo alto, respectivamente.

Tabla 8.2. Tratamiento de los pacientes con riesgo estándar e intermedio

Fase	Duración	Fármacos	Días	Dosis	PL	MO
Fase 1: Inducción	4 semanas	Rubidomicina	8, 15, 22, 29	30 mg/m^2	1,12,33 (18 y 27 además, si SNC-2)	Al diagnóstico y al día 33
		Vincristina	8, 15, 22, 29	1,5 mg/m^2		
		Prednisona	1-28	60 mg/m^2		
		L-asparaginasa	18, 21, 24, 30, 33	5000 U/m^2		
Esperar una semana						
Fase 2: Intensificación	4 semanas	Ciclofosfamida (apoyo con MESNA)	1 y 28	1 g/m^2	Al inicio de segundo y cuarto bloque de ARA-C	
		Mercaptopurina (6-MP)	1-27	60 mg/m^2		
		Rabinósido de citosina (ARA-C)	1-4,9-12, 17-20, 25-28	75 mg/m^2		
Esperar dos semanas						
Fase 3: M	8 semanas	Adriamicina - metrotexate (AD- MTX) rescate con leucovorín	8, 22, 36, 50	3 g/m^2	Primer día de la infusión de metrotexate	
		Mercaptopurina (6-MP)	1-56	25 mg/m^2		
Esperar dos semanas						
Fase 4: Reinducción	4 semanas	Dexametasona	1-21	10 mg/m^2	Días 1 y 18 (si toma inicial del SNC)	Antes de comenzar esta fase
		Vincristina	8, 15, 22, 29	1,5 mg/m^2		
		Adriamicina	8, 15, 22, 29	30 mg/m^2		
		L-asparaginasa	8, 11, 15, 18	10 000 U/m^2		
Esperar 1 semana						
Fase 5: Reintensificación	2 semanas	Ciclofosfamida (apoyo con MESNA)	1	1 g/m^2	Primer día de cada bloque de ARA-C	
		6-TG	1-14	60 mg/m^2		
		Rabinósido de citosina (ARA-C)	1-4, 9-12	75 mg/m^2		
Esperar 2 semanas						

Tabla 8.2. Continuación

Fase	Duración	Fármacos	Días	Dosis	PL	MO
Fase 6: Mantenimiento	19 meses	Mercaptopurina (6-MP)	Diario	50 mg/m^2		Antes de comenzar esta fase y cada 6 meses
		Metrotexate	Semanal	g/m^2		

Tabla 8.3 Tratamiento de los pacientes con riesgo alto

Fase	Duración	Drogas	Días	Dosis	PL	MO
Fase 1: Inducción	4 semanas	Rubidomicina	8, 15, 22, 29	30 mg/m^2	1, 12, 33 (18 y 27 además, si SNC-2)	Al diagnóstico y al día 33
		Vincristina	8, 15, 22, 29	1,5 mg/m^2		
		Prednisona	1-28	60 mg/m^2		
		L-asparaginasa	18, 21, 24, 30, 33	5000 U/m^2		
Al comprobarse recuperación hematológica, no más de 2 semanas						
Fase 3: Bloque RA-1	11 días	Dexametasona	1-5	20 mg/m^2	Al inicio del Metrotexate	Antes de comenzar el bloque
		Vincristina	1 y 6	1,5 mg/m^2		
		Adriamicina - Metrotexate (AD-MTX) rescate con leucovorín	1	3 g/m^2		
		Ciclofosfamida	2-4 (5 dosis)	200 mg/m^2		
		Adriamicina - Rabinósido de citosina (AD-ARA-C)	5 (2 dosis)	2 g/m^2		
		L-asparaginasa	6 y 11	25 000 ud/m^2		
		FSC-G	A partir del 11	5 µg/kg		
Esperar 2 semanas						

Tabla 8.3. Continuación

Fase	Duración	Drogas	Días	Dosis	PL	MO
Fase 4: Bloque RA-2	11 días	Dexametasona	1-5	20 mg/m^2	Al inicio del Metrotexate	Antes de comenzar el bloque
		Vinblastina	1 y 6	6 mg/m^2		
		AD- Metrotexate (rescate con leucovorín)	1	3 g/m^2		
		Ifosfamida	2-4 (5 dosis)	800 mg/m^2		
		Rubidomicina	5	30 mg/m^2		
		L-asparaginasa	6 y 11	25 000 ud/m^2		
		FSC-G	A partir del 11	5 µg/kg		
Esperar 2 semanas						
Fase 5: Bloque RA-3	11 días	Dexametasona	1-5	20 mg/m^2	Día 5	
		L-asparaginasa	6 y 11	25000 ud/m^2		
		AD- Rabinósido de citosina (ARA-C)	1 y 2 (4 dosis)	2 g/m^2		
		VP-16	3-5 (5 dosis)	100 mg/m^2		
		FSC-G	A partir del 11	5 µg/kg		
Esperar 2 semanas						
Fase 6: Primera reinducción	4 semanas	Dexametasona	1-21	10 mg/m^2	Días 1 y 18 (si toma inicial del SNC)	
Esperar 1 semana						
Fase 7: Primera reintensificación	2 semanas	Ciclofosfamida (apoyo con MESNA)	1	1 g/m^2	Primer día de cada bloque de ARA-C	
		6-TG	1-14	60 mg/m^2		
		Rabinósido de citosina (ARA-C)	1-4,9-12	75 mg/m^2		

Tabla 8.3. Continuación

Fase	Duración	Drogas	Días	Dosis	PL	MO
Fase 8: Mantenimiento intermedio	4 semanas	Mercaptopurina (6-MP)	Diario	50 mg/m^2		
		Metrotexate	Semanal	20 mg/m^2		
Fase 9: Segunda reinducción	4 semanas	Dexametasona	1-21	10 mg/m^2	Días 1 y 18 (Si toma inicial del SNC)	Antes de comenzar esta fase
		Vincristina	8, 15, 22, 29	1,5 mg/m^2		
		Adriamicina	8, 15, 22, 29	30 mg/m^2		
		L-asparaginasa	8, 11, 15, 18	10 000 UI/m^2		
Esperar 1 semana						
Fase 10: Segunda reintensificación	2 semanas	Ciclofosfamida (apoyo con MESNA)	1	1 g/m^2	Primer día de cada bloque de ARA-C	
		6-TG	1-14	60 mg/m^2		
		Rabinósido de citosina (ARA-C)	1-4,9-12	75 mg/m^2		
Esperar 2 semanas						
Fase 11: Mantenimiento final	16 meses	Mercaptopurina (6-MP)	Diario	50 mg/m^2		Antes de comenzar esta fase y cada 6 meses

Profilaxis del sistema nervioso central:

- Metotrexate: 12 mg vía intratecal día 2 de cada ciclo.
- Citosar: 70 mg vía intratecal día 8 de cada ciclo.
- Todos los pacientes recibirán profilaxis durante los cuatro primeros ciclos (8 dosis).
- Los pacientes con riesgo alto de infiltración del sistema nervioso central recibirán profilaxis durante los 8 ciclos de tratamiento (16 dosis).
- Profilaxis antibiótica:
  - Ciprofloxacina: 500 mg/día, vía oral.
  - Fluconazol: 200 mg/día, vía oral.
  - Aciclovir: 200 mg 2 veces al día, vía oral.

Criterios para la evaluación del estatus del sistema nervioso central.[10]

a) Sistema nervioso central 1 (SNC-1, negativo):
   - No evidencia clínica de enfermedad del sistema nervioso central, ausencia de parálisis de pares craneales que sean atribuibles a la leucemia.
   - No evidencias imagenológicas (tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética nuclear) que sean inequívocamente atribuibles a la leucemia.
   - Fondo de ojo normal.
   - Líquido cefalorraquídeo sin blastos, en ausencia de cualquier otra evidencia de leucemia del sistema nervioso central.

b) Sistema nervioso central 2 (SNC-2, dudoso, posiblemente negativo):
   - Aparición de blastos identificados en preparaciones de citocentrífuga con una relación de hematíes (GR), leucocitos (GB) de 100:1 y un conteo celular de 5 células por mm^3 como máximo. En esta situación la punción lumbar es considerada no traumática y el líquido cefalorraquídeo negativo.
   - Aparición de blastos identificados en preparaciones de citocentrífuga con una relación de GR:GB mayor que 100:1. Con esta correlación se considera la punción lumbar traumática y el líquido cefalorraquídeo contaminado con sangre.
   - El líquido cefalorraquídeo está contaminado con sangre con una punción lumbar traumática y se combina con un conteo inicial de leucocitos mayor que 50 por 10^9/L.

c) Sistema nervioso central 3 (SNC-3, positivo):
   - Presencia de una lesión tumoral en el cerebro o las meninges por tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear.
   - Presencia de una parálisis craneal que no tenga otro origen preciso, aún si el líquido cefalorraquídeo no tiene blastos y no pueda detectarse ninguna lesión expansiva en el neurocráneo por tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear.
   - Toma retiniana aislada con líquido cefalorraquídeo negativo.
   - Una punción lumbar no traumática con un líquido cefalorraquídeo con un conteo de células mayor que 5 por mm^3 y mayoría de blatos en el preparado de la citocentrífuga.
   - Si existen dudas de la contaminación con sangre, el diagnóstico de la infiltración meníngea puede todavía realizarse combinando los siguientes hallazgos:
     - Recuento celular mayor que 5 por mm^3 (cámara).
     - Mayoría de blastos (citocentrífuga).
     - Relación GR:GB 100:1.
     - Mayor por ciento de blastos en líquido cefalorraquídeo que en SP.

Criterios para la aplicación de la radioterapia: [10]

- Será aplicada de forma profiláctica y terapéutica, después de finalizar la fase 4 del riesgo estándar e intermedio, y al final de la fase 10 para el riesgo alto, siempre a nivel craneal:
  - Profiláctica: aplicable potencialmente a los grupos de riesgo, pero solo se indicará a aquellos que no tengan criterio de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), a una dosis de 12 Gy.
  - Terapéutica: siempre se indicará a los que debuten con infiltración inicial del sistema nervioso central (SNC-3), a una dosis de 18 Gy.

Criterios de evaluación de la respuesta terapéutica: [9,10]

- Remisión completa: médula ósea con granulopoyesis, eritropoyesis y megacariopoyesis normal, con menos del 5 % de blastos, sin evidencias de leucemia extramedular. No evidencias de anomalías al examen físico.
- Remisión parcial: médula ósea con más del 5 % de blastos, pero menos del 25 %.
- Leucemia del sistema nervioso central: según criterios señalados anteriormente.
- Recaída: Se define por la presencia de blastos mayor que 5 % en médula ósea, alteraciones que indiquen toma meníngea o testicular, o infiltración leucémica de cualquier otro órgano extramedular.

Tratamiento de los pacientes que no obtengan remisión luego de concluir fase 4 (pacientes de riesgo alto) pueden utilizar uno de los siguientes esquemas:

- Altas dosis de ARA-C: citosina arabinosido 1 mg/m^2 cada 6 h x 6 dosis.
- Rubidomicina: 30 mg/m^2/día 3 dosis.
- Vincristina (VAD): 0,5 mg/día en infusión continua por 4 días.
- Adriamicina: 9 mg/m^2/día en infusión continua por 4 días.
- Dexametasona.
- Hiper C-VAD.
- Si se obtiene remisión con el primer ciclo, se completarán un total de 4 y posteriormente se valorará la posibilidad del trasplante.

Tratamiento de los pacientes con recaída precoz es igual que los casos que no obtengan remisión completa.

Tratamiento de los pacientes con recaída tardía (durante o después de la fase 6 de riesgo estándar o de la 11 de riesgo alto):

- Tratamiento de inducción como en la Fase 1.
- Si se obtiene remisión completa, evaluar para trasplante.
- Tratamiento de la recaída extramedular.
- Tratamiento según la localización:
  - Sistema nervioso central: triple terapia intratecal (6 dosis), radioterapia craneal si es posible y quimioterapia sistémica (Fase 1).
  - Testículo: radioterapia local y quimioterapia sistémica.
- Si se obtiene la remisión completa evaluar para trasplante.

Trasplante de medula ósea:

- Se incluirán pacientes menores de 45 años con un donante HLA idéntico para trasplante alogénico y menores de 55 años para el autólogo.
- La decisión del trasplante se tomará después de la fase 5 para todos los grupos de riesgo, en los casos con condiciones clínicas para someterse al procedimiento y que mantengan la remisión completa.
- También serán evaluados los pacientes que obtengan remisión con un esquema de segunda línea y los que obtengan remisión después de una recaída medular o extramedular.

- Pacientes cromosoma Philadelfia positivo (Ph+).
- Se incorpora al tratamiento con quimioterapia el inhibidor de la tirosin kinasa (ITK) imatinib dosis 800 mg/día.

Información a pacientes y familiares. Al ingreso se le informará al paciente y a los familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o estadio o extensión de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se les informará detalladamente, y se solicitará el consentimiento para la realización del procedimiento. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

Referencias bibliográficas

1. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020;395(10230):1146-1162. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21442
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–2405. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-721662
4. Coccia PF, Pappo AS, Beaupin L, Borges VF, Borinstein SC, et al. Adolescent and young adult oncology, Version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(1):66-97. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0001
5. Medinger M, Heim D, Lengerke C, Halter JP, Passweg JR. Akute lymphoblastische leukämie, diagnostik und therapie [Acute lymphoblastic leukemia - diagnosis and therapy]. Ther Umsch. 2019;76(9):510-515. DOI: https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001127
6. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. Blood. 2017;129(5):572-581. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-726588
7. Boissel N, Sender LS. Best practices in adolescent and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: A focus on asparaginase. J Adolesc Young Adult Oncol. 2015;4(3):118-28. DOI: https://doi.org/10.1089/jayao.2015.0014
8. Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute lymphoblastic leukemia, Version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(9):1079-109. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0042
9. El-Cheikh, Dika El, Massoud I, Charafeddine R, Mahfouz M, Kharfan-Dabaja R, et al. Hyper-CVAD Compared with BFM-like chemotherapy for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. A retrospective single-center analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(3):179-185. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.11.002
10. Frishman-Levy L, Izraeli S. Advances in understanding the pathogenesis of CNS acute lymphoblastic leukaemia and potential for therapy. Br J Haematol. 2017;176(2):157-167. DOI: https://doi.org/10.1111/bjh.14411.

Leucemia mieloide aguda no promielocítica del adulto

Yusaima Rodríguez Fraga, Aliette García García, Carlos Lázaro Pérez Rosales

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo muy heterogéneo de enfermedades que se originan en precursores mieloides hematopoyéticos, con detención de la maduración e intensa proliferación de naturaleza monoclonal y maligna, que produce profunda afectación de la función medular e insuficiencia orgánica diversa en el resto de la economía, potencialmente complicadas desde el punto de vista diagnóstico, terapéutico e históricamente con una elevada mortalidad cuyo pronóstico continúa siendo muy desfavorable en general.[1]

La leucemia mieloide aguda no promielocítica representa hasta el 80 % del total de las leucemias agudas que afectan a los adultos y se ha comprobado que constituyen enfermedades que padecen mayormente personas de la tercera edad. Los recientes avances científicos han permitido revolucionar la clasificación de este conjunto de enfermedades y pasar de una nomenclatura basada en el examen morfológico y citoquímico (Clasificación Franco-Americana-Británica), a la propuesta por la Organización Mundial de la Salud en su más reciente actualización de 2016, la que reconoce el valor inestimable de los hallazgos citogenéticos y de los reordenamientos moleculares en su identificación.[2-4]

El hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras acumula una experiencia de más de 30 años en el tratamiento de este tipo de enfermedades y hacia él se han remitido un número considerable de casos, por lo que la actualización de este protocolo permitirá establecer un marco de evaluación diagnóstica y tratamiento específico estandarizado que proporcione una mejor valoración de los resultados terapéuticos que se obtengan.

Criterios de admisibilidad. Todos los pacientes remitidos de los hospitales de nivel secundario de atención, y de las áreas de salud que directamente atiende el hospital, en los que exista un diagnóstico confirmado por medulograma o biopsia de médula ósea, o fuerte sospecha de leucemia mieloide aguda por la presencia, en estudios de sangre periférica, de cualquier combinación de al menos dos de los elementos siguientes: trombocitopenia, leucopenia, anemia, o presencia de células blásticas de aspecto mieloide, o ambos.

Diagnóstico

Evaluación inicial:

- Anamnesis: presencia de sangrados, infección resistente a tratamiento habitual y decaimiento marcado.
- Examen clínico: evaluar hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, buscar evidencias de petequias o equimosis, hipertrofia gingival y posibles lesiones infiltrativas en piel.

Pruebas diagnósticas:

- Medulograma y biopsia de médula ósea: de obligatoria realización para la confirmación diagnóstica.
- Estudios mínimos inmediatos: para determinar si existe una "urgencia leucémica" (coagulación intravascular diseminada, hiperleucocitosis, lisis tumoral).
- Hemograma completo con lámina periférica.
- Creatinina, uratos, ionograma, calcio y fósforo.
- Coagulograma, fibrinógeno, PDF, dímeros.
- Gasometría.

Estudios específicos:

- Citoquímica en sangre periférica y médula ósea.
- Marcadores inmunológicos en sangre y médula ósea.
- Cariotipo en médula.
- Estudios moleculares para la detección de los posibles reordenamientos génicos descritos, especialmente los relacionados con el PML/RARα, el AML1/ETO, alteraciones del 11q23, así como el FLT3 y el NPM1.

Otros estudios:

- Cuantificación de inmunoglobulinas, eritrosedimentación.
- Química sanguínea: glucemia, bilirrubina, TGP, TGO, FAS y LDH.
- Estudios virales: serologías: VDRL, HIV, HTLV-I, VHB, HBC.
- Electrocardiograma, ecocardiograma.
- Estudios microbiológicos: hemocultivo, urocultivo, exudado nasal y faríngeo, coprocultivo, cultivo de lesiones o secreciones.
- Cituria.

- Muramidasa en sangre y orina.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR): se practican punciones lumbares (PL) para estudios citológicos, microbiológicos y citoquímicos del líquido cefalorraquídeo en todos los casos con sospecha clínica de infiltración del sistema nervioso central, y de forma profiláctica, en los que aún sin manifestaciones clínicas, presenten componente monocítico o debuten con hiperleucocitosis (conteo de leucocitos mayor o igual que $100/10^9$/L). En los casos en que se confirme la toma del sistema nervioso central se realizan dos punciones lumbares con frecuencia semanal hasta que el líquido cefalorraquídeo sea negativo; después, se continúa con una punción previa a cada ciclo de consolidación. En los casos que ameriten profilaxis se aplica una punción antes de cada tratamiento de consolidación. En cada punción lumbar se administra tratamiento intratecal con 50 mg de Ara-C.

Clasificación. Es importante la distinción entre la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoide aguda (LLA), ya que difieren mucho en aspectos pronósticos y terapéuticos. Las leucemia mieloide aguda se pueden clasificar por diferentes métodos: incluyendo la morfología, los marcadores de superficie definidos a través del estudio de inmunofenotipo, la citogenética y la expresión de oncogenes, los que actualmente resultan posibles dianas terapéuticas y algunos de ellos definen pronóstico en este grupo de pacientes.[2] Dentro de cada subgrupo de las leucemia mieloide aguda también hay diferencias.

Clasificación morfológica. El grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) ha subdividido la leucemia mieloide aguda en ocho subtipos, basado en la morfología y la citoquímica:[1]

- M0: Mielocítica mínimamente diferenciada.
- M1: Mielocítica sin maduración.
- M2: Mielocítica con maduración.
- M3: Promielocítica.
- M4: Mielomonocítica.
- M5: Monocítica.
- M6: Eritroleucemia.
- M7: Megacariocítica.

Los anticuerpos monoclonales que reaccionan con los antígenos de superficie han sido utilizados para clasificar la leucemia mieloide aguda. A continuación, se relacionan los que con mayor consistencia muestran su positividad:

- Estirpe mieloblástica: CD11, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR.
- Estirpe promielocítica: CD11, CD13, CD15, CD33.
- Estirpe monocítica: CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR.
- Estirpe mielomonocítica: CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR.
- Estirpe eritroblástica: Glicoforina, espectrina, antígenos ABH, anhidrasacarbonical, HLA-DR.
- Estirpe megacarioblástica: CD34, CD41, CD42, CD61, factor vonWillebrand.

Clasificación de la OMS. Es la clasificación que, en los últimos años, ha ganado cada vez más aceptación, al unificar los conocimientos incorporados en cuanto a los aspectos citogenéticos, la función de la mielodisplasia y el tratamiento con citostáticos previos. Además, promulga la existencia de al menos el 20 % de blastos en médula ósea para realizar el diagnóstico de leucemia mieloide aguda.

En la versión más reciente, actualizada, se incorporan nuevos marcadores diagnósticos y su impacto específico sobre las mutaciones genéticas, categorías como la leucemia mieloide aguda con alteraciones citogenéticas recurrentes, leucemia mieloide aguda y cambios mielodisplásicos relacionados, leucemia mieloide aguda relacionada con la terapia, sarcoma mieloide, proliferación mieloide relacionada con el síndrome de Down, leucemia mieloide aguda sin otra especificación y adicionalmente nuevas categorías de mutaciones de la línea germinal, como las neoplasias de células mieloides con mutaciones de la línea germinal han sido incorporadas también (RUNX1, GATA, CEBPA).[5-7]

Diagnóstico definitivo. El diagnóstico de una leucemia mieloide aguda se fundamenta en los resultados del medulograma y de la biopsia de médula ósea que generalmente son hipercelulares, con la presencia entre 20 y 100 % de células blásticas, excepto en la leucemia mieloide aguda con alteraciones citogenéticas recurrentes, donde con la presencia de estas alteraciones se puede confirmar el diagnóstico, por ejemplo, la leucemia mieloide aguda con translocación (8,21) RUNX1/RUNX1T1, LMA con inversión en el cromosoma 16 o t(16,16)CBFß/MYH11, así como en la leucemia mieloide aguda con la translocación (15,17) PML/RARȁo leucemia promielocítica aguda, lo cual es motivo de manejo terapéutico específico.[4]

Según las guías de la Red Europea de Leucemia (European leukemia Net, ELN), en 2017 se desarrollaron categorías para correlacionar las anomalías genéticas con variables clínicas y su impacto pronóstico. Fueron divididas en tres categorías o grupos pronósticos basadas en loa hallazgos citogenéticas y moleculares en favorable, intermedio y desfavorable, las guías del NCCN (National Comphrensive Cáncer Network) definen tres categorías de riesgo (favorable, intermedio y pobre o desfavorable, con escasas diferencias.[3,4]

Por todo esto los estudios de citogenética y de biología molecular son elementos fundamentales para el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda, pues su implicación pronóstica debe guiar la estrategia de tratamiento, determina la conducta a seguir específicamente en la etapa de pos-remisión.

Recomendaciones terapéuticas

El objetivo del tratamiento de inducción a la remisión es eliminar más del 99 % de la masa leucémica inicial, restablecer la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal. Todos los esquemas deben incluir la citarabina y un antraciclínico, combinación que logra los mejores resultados hasta el momento (fig. 8.1).

Tratamiento de inducción a la remisión. El esquema que ha demostrado mayores beneficios es el "3 + 7" (3 días de antraciclinas y 7 días de citarabina), recomendándose la administración de la rubidomicina a 60 mg/m^2 más la citarabina a 100 mg/m^2, en infusión continua de 24 h por 7 días.[7] Estudios recientes donde se han empleado altas dosis de antraciclinas a dosis de 90 a 100 mg/m^2, no han mostrado superioridad en cuanto a los índices de remisión completa y supervivencia libre de enfermedad y sí una mayor mielotoxicidad y mortalidad relacionada con las altas dosis empleadas.

Si no se obtiene remisión completa con este primer ciclo, se puede aplicar otro, dada la posibilidad de alcanzar la remisión completa empleando dosis más elevadas de citosina arabinósido en combinación con antraciclínicos o antracenadionas (mitoxantrone).[8] En caso de no obtenerse la remisión completa, se considera como un caso refractario o resistente, en los que se deben emplear esquemas de rescate alternativos.

Terapia de pos-remisión o consolidación. Con altas dosis de citarabina se han logrado buenos resultados en los pacientes de riesgo citogenético bajo. Los estudios más recientes no han demostrado superioridad en cuanto a resultados terapéuticos de las dosis altas (entre 2 y 3 g/m^2), con un aumento de la toxicidad asociada, cuando se le compara con las dosis actualmente recomendadas entre 1 y 1,5 g/m^2; por ello se emplea la citarabina a 1,5 g/m^2, por 6 dosis, durante 3 a 5 días.

La estrategia de consolidación incluye también la posible realización del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), ya sea autólogo o alogénico, basándose en los aspectos moleculares y citogenéticos previamente determinados al comienzo de la enfermedad:[9]

- Pacientes con citogenética favorable y sin alteraciones moleculares desfavorables (FLT-3 y c-KIT negativas), así como los que tienen citogenética intermedia y CEBPA positivos:
  - Realizar tres ciclos de quimioterapia con altas dosis de citosar y observar posteriormente.
- Pacientes con citogenética intermedia (CEBPA negativos):
  - Valorar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de tipo alogénico, si donante disponible; de lo contrario se debe proceder al autólogo. Deben recibir previamente al menos un ciclo de quimioterapia con altas dosis de citosar.
- Pacientes con citogenética desfavorable, FLT-3 o C-kit positivos (o ambas) o que no cuenten con estudio citogenético o molecular:
  - Valorar siempre trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, de tipo convencional si edad menor que 45 años o con esquema de toxicidad reducida si está entre 45 y 65 años; pueden recibir previamente al menos un ciclo de quimioterapia con altas dosis de citosar. De no contar con donante o si presentara comorbilidades que lo impidan, se debe individualizar la conducta a seguir.

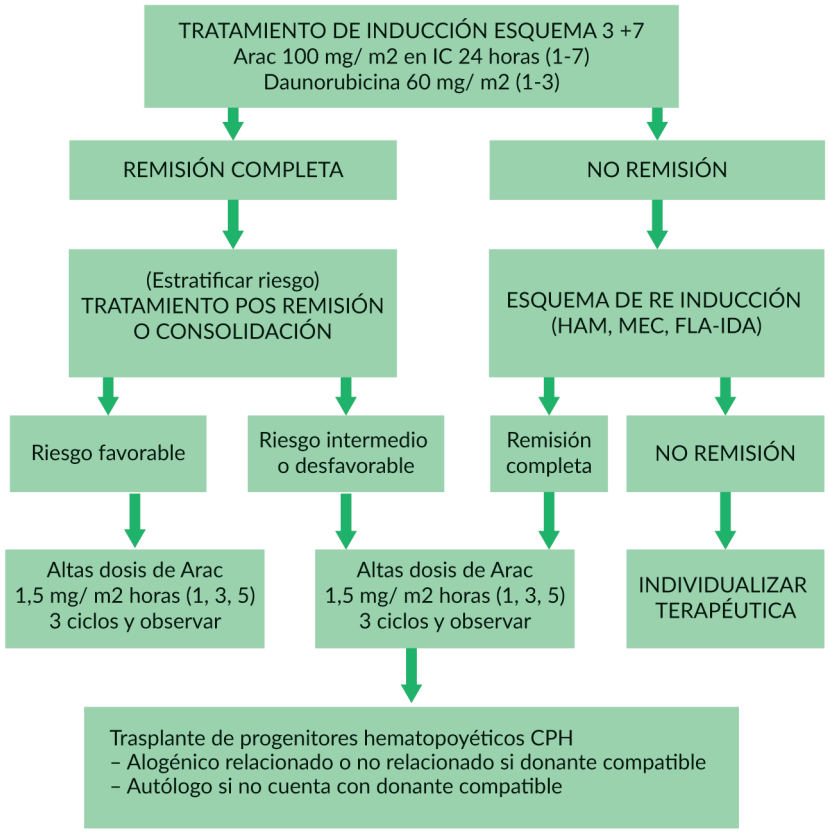


Fig. 8.1. Algoritmo de tratamiento de la leucemia mieloide aguda.

Tratamiento de la leucemia mieloide aguda refractaria o en recaída. Se considera un paciente como refractario, cuando no obtiene remisión después de un ciclo de inducción estándar "3 + 7" y otro con dosis intermedia o altas de ARA-C.

Se considera un paciente en recaída cuando aparecen elementos de actividad de la enfermedad en sangre periférica, médula ósea o como manifestación extramedular, luego de haber conseguido una remisión completa previa.

La estrategia está dirigida a lograr una segunda remisión completa. Para ello se puede aplicar un esquema de inducción alternativa o de rescate, si la recaída es precoz (menos de 1 año desde el diagnóstico).[9] En caso de una recaída tardía (posterior al año desde el diagnóstico), se puede intentar administrar el mismo esquema inicial con que se consiguió la primera remisión completa, siempre teniendo en cuenta la dosis acumulada de antraciclinas.

Luego se debe proceder a realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico, si se cuenta con donante, o también se puede intentar con autólogo (aunque de

valor terapéutico muy limitado en esta situación), si no hay donante. En el contexto de la recaída, es posible también realizar el trasplante alogénico directamente, si existe donante y la enfermedad no resulta agresiva.[10]

Esquemas de quimioterapia alternativa o de rescate:

- Esquema HAM (altas dosis de citarabina y mitoxantrone):
  - ARA-C: 3 g/m^2 cada 12 h, intravenoso en 2 h (días 1, 3, 5).
  - Mitoxantrone: 10 mg/m^2, intravenoso, días 2 y 4.
- Esquema MEC:
  - Mitoxantrone: 10 mg/m^2/día, intravenoso, días del 1 al 5.
  - Etopósido: 100 mg/m^2/día, intravenoso, días del 1 al 5.
  - Citarabina: 1 g/m^2/día, intravenoso, días del 1 al 5.
  - CSF-G 5 µg/kg/día (desde el día 0 hasta la recuperación de los neutrófilos).
- Esquema FLAG-IDA:
  - Fludarabina: 30 mg/m^2/día, días del 1 al 5.
  - ARA-C 1 g/m^2/día, días del 1 al 5.
  - Idarubicina: 10 mg/m^2/día días del 1 al 3.
  - CSF-G: 5 µg/kg/día (desde el día 0 hasta la recuperación de los neutrófilos).
- Esquema FLAG:
  - Fludarabina: 30 mg/m^2/día, días del 1 al 5.
  - ARA-C: 2 g/m^2/día, días del 1 al 5.
  - CSF-G: 5 µg/kg/día (desde el día 0 hasta la recuperación de los neutrófilos).
- Esquema Mito-FLAG:
  - Mitoxantrone: 7 mg/m^2/día, días 1, 3, 5.
  - Fludarabina 15 mg/m^2, cada 12 h, días del 1 al 5.
  - ARA-C 1 g/m^2 en 1 h, cada 12 h, días del 1 al 5.
  - CSF-G: 5 µg/kg/día (desde el día 0 hasta la recuperación de los neutrófilos).
- Altas dosis de citarabina:
  - ARA-C: 3 g/m^2, intravenoso en 1 h, cada 12 h, por 6 días (36 g/m^2 en total).
    1. Mitoxantrone: 12 mg/m^2, intravenoso en 1 h, días del 1 al 5.
       a) VP-16: 100 mg/m^2, intravenoso en 1 h, días del 1 al 5.

Referencias bibliográficas

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med. 1985;103(4):620-5. DOI: https://doi.org/10.7326/0003-4819-103-4-620
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405. Blood. 2016;128(3):462-463. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-721662

3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196
4. Haferlach T, Schmidts I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2020;188(1):36-48. DOI: https://doi.org/10.1111/bjh.16360
5. Lichtman MA, Liesveld JC. Leucemia mielógena aguda. En Beuttler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. Williams: Hematología. Madrid: Editorial Marbán Libros S. L; 2005. p. 1047-83.
6. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(11):1368-1398. DOI: https://doi.org/10.1002/ajh.25975
7. Newell LF, Cook RJ. Advances in acute myeloid leukemia. BMJ. 2021;375:n2026. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n2026
8. Haferlach T, Schmidts I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2020;188(1):36-48. DOI: https://doi.org/10.1111/bjh.16360
9. Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, Gaidzik VI, Paschka P, Krönke J, et al. Impact of gemtuzumabozogamicin on MRD and relapse risk in patients with NPM1-mutated AML: Results from the AMLSG 09-09 trial. Blood. 2020;136(26):3041-3050. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2020005998
10. Loke J, Malladi R, Moss P, Craddock C. The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience. Br J Haematol. 2020;188(1):129-146. DOI: https://doi.org/10.1111/bjh.16355

Linfoma de Hodgkin del adulto

Calixto Hernández Cruz, José Carnot Uría, Ibis Karina Pardo Ramírez

El linfoma de Hodgkin (LH) es un cáncer que tiene la particularidad de alcanzar entre un 75 y 80 % de curación con una terapia adecuada, lo que justifica la actualización periódica de las guías y protocolos de estudio y tratamiento. Este linfoma es un tumor maligno poco frecuente de linfocitos B y representa aproximadamente 10 % de todos los linfomas. Tiene una incidencia en el mundo de aproximadamente de 3/100 000, es ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres (1,4:1) y muestra un comportamiento bimodal con dos picos de incidencia: el mayor, entre los 15 y 30 años, y otro pico pequeño después de los 55 años.[1,2]

La clasificación de 2022 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide al linfoma de Hodgkin en dos grandes grupos: linfoma de Hodgkin clásico (aproximadamente 95 % de los casos) y el linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodular, mucho menos frecuente (aproximadamente 5 %). El linfoma de Hodgkin clásico está dividido en 4 subtipos (esclerosis nodular, celularidad mixta, con depleción de linfocitos y rico en linfocitos) y está caracterizado por la presencia de una célula neoplásica característica, la célula de Hodgkin-Reed-Sternberg (CRS), en un fondo celular inflamatorio. El linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular carece de la CRS, pero se caracteriza por tener una célula predominante linfocítica, en ocasiones, denominada como "célula en rosita de maíz".[1]

Este linfoma tiene altas posibilidades de cura y el estadio de la enfermedad es esencial para la selección de la terapéutica óptima. En los últimos años se han desarrollado modelos pronósticos para identificar pacientes con riesgo alto o bajo de recaída, y estos modelos, junto con la tomografía por emisión de positrones, se utilizan para definir el tratamiento adecuado.

El tratamiento inicial de los pacientes con linfoma de Hodgkin está basado en las características histológicas de la enfermedad, el estadio al inicio y la presencia o ausencia de factores pronósticos desfavorables. Los pacientes con

estadios iniciales reciben generalmente una modalidad combinada de tratamiento que incluye un curso corto de quimioterapia seguido de radioterapia en campo afecto. En contraste, los pacientes con estadios avanzados, comúnmente reciben un curso más prolongado de quimioterapia; la radioterapia solamente es utilizada en casos muy seleccionados. Para los pacientes que recaen o son refractarios, el tratamiento estándar son las quimioterapias de rescate, seguido de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).[2-4]

Los propósitos principales están encaminados a definir las tasas de curación en esta enfermedad, prevenir las recurrencias de la enfermedad, aplicar el mejor tratamiento posible en términos de eficacia con los menores efectos adversos y, por supuesto, reducir la aparición de síntomas o al menos mejorarlos, sino existe la posibilidad de cura.

Diagnóstico

Diagnóstico histopatológico. Se recomienda efectuar biopsia quirúrgica excisional de un ganglio o de lesiones extranodales sospechosas, a fin de obtener material suficiente para el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico. La aspiración con aguja fina no es adecuada para el diagnóstico ya que en muchos casos resulta en material insuficiente. El diagnóstico en biopsia por *thru-cut* quedará reservada para casos en los cuales sea imposible la metodología diagnóstica correcta y que el material obtenido permita incluir los estudios de inmunohistoquímica.

En el linfoma de Hodgkin clásico el diagnóstico histológico se fundamenta en el hallazgo de las CRS, en un fondo celular apropiado. Además de las CRS, las que habitualmente constituyen una población minoritaria, pueden hallarse en la biopsia linfocitos reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos. La célula neoplásica del linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular es la célula L&H o células en rosita de maíz.

Inmunohistoquímica. En el linfoma de Hodgkin clásico las CRS presentan inmunofenotipo variable. En general son CD15+, CD30+ y PAX 5+ (débil), CD20-, CD3- y CD45-.

El linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico L&H se caracteriza por un patrón inmunohistoquímico particular: CD20+, CD45+, CD79a+, BCL6+, PAX-5+; CD15-, CD30-.

Clasificación histopatológica. La clasificación histopatológica del linfoma de Hodgkin que se utiliza en la actualidad es la propuesta por la OMS, actualizada en 2022,[1] que lo agrupa en dos grandes categorías: los tipos clásicos y el subtipo predominio linfocítico nodular, el cual probablemente representa una enfermedad biológica diferente.

Clasificación histológica de la OMS-2022:

- Linfoma de Hodgkin clásico (95 %):
  - Linfoma de Hodgkin esclerosis nodular.
  - Linfoma de Hodgkin celularidad mixta.
  - Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocitos.
  - Linfoma de Hodgkin rico en linfocito.
- Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (5 %).

Estudios diagnósticos y estadiaje:

Historia clínica con antecedentes:

- Evaluación de síntomas B (fiebre, sudoración, pérdida de peso mayor al 10 % en los últimos 6 meses) y de síntomas inespecíficos: prurito, fatiga y dolor con la ingesta de alcohol.
- Examen físico con examen completo de las áreas ganglionares (documentar tamaño y sitio).
- Exploración del anillo de Waldeyer.
- Evaluación de organomegalias (hígado y bazo).

Estudios de laboratorio:

- Estudios hematológicos: hemograma completo (hemoglobina, conteo de plaquetas, conteo total de leucocitos con diferencial), conteo de reticulocitos, eritrosedimentación, coagulograma y fibrinógeno.
- Química sanguínea: glucemia, creatinina, uratos, albúmina, bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH, GGT, electroforesis de proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas.
- Estudios serológicos: VDRL, VIH, antígeno VHB, anticuerpo VHC y HTLV-1.

Estudios imagenológicos:

- Radiografía simple de tórax anteroposterior (AP) y lateral.
- Ultrasonido de abdomen, pelvis y áreas ganglionares periféricas.
- Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen, pelvis y cuello (si hay toma cervical).
- Es aconsejable (si disponible) un PET/CT basal ya que mejora el estadiaje, resultando en un cambio del estadio en el 15 a 20 % de los casos (ello determina un cambio de tratamiento en el 10 % de los pacientes). También es importante en la evaluación de la respuesta al tratamiento.[5]
- Ecocardiografía: para evaluar la fracción eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Otros estudios:

- Biopsia de médula ósea (MO): indicada fundamentalmente en los pacientes con síntomas B o con alteraciones hematológicas asociadas (anemia, trombocitopenia, leucopenia y reacción leucoeritroblástica) o estadios avanzados II-B, III y IV. Se ha valorado también la no realización de biopsia de MO a los pacientes con estadios iniciales (I y II) estadificados con PET/TAC negativa, pues es excepcional la afectación de la médula ósea en esta situación.[5]
- Laparoscopía con biopsia hepática: indicada en pacientes con sospecha imagenológica de infiltración en el hígado.
- Examen funcional respiratorio (especialmente en mayores de 65 años que recibirán bleomicina).
- Test de embarazo en mujeres fértiles.

Estadiaje. Se utiliza la clasificación de Ann Arbor, con la modificación de Cotswold expuesta en la tabla 8.4.[1]

Tabla 8.4. Clasificación de Ann Arbor (con modificación de Cotswold)

	Estadio	Descripción
I	Afectación de una región ganglionar aislada	
	IE	O afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma	
	IIE	O afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático asociado a sus ganglios regionales, con afectación de otras regiones ganglionares o sin esta, en el mismo lado del diafragma El mediastino es un solo sitio, los hilios se consideran un sitio de cada lado. El número de sitios se indica con un sufijo (ejemplo: II 3)
III	Afectación de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma	
	IIIE/IIIS	Puede estar acompañado por la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático asociado (IIIE) o del bazo (IIIS) o de ambos (IIIE+S). Este estadio se subdivide en:
	III1	Abdomen superior (esplénico, celíaco, portal)
	III2	Abdomen inferior (paraaórtico, mesentérico, pélvico)
IV	Afectación diseminada (multifocal) de uno o más órganos extralinfáticos con ganglios afectados o sin ellos o afectación aislada de un órgano extralinfático con afectación ganglionar distante (no regional).	

Subclasificación de los estadios (aplicable a todos):

- A: ausencia de síntomas generales.
- B: presencia de síntomas generales, uno o más de los siguientes:
  - Pérdida de peso inexplicada de 10 % o más, en 6 meses previos al diagnóstico.
  - Sudoración nocturna.
  - Fiebre inexplicada con temperatura mayor que 38 °C.
- E: afectación de un único sitio extranodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida.
- EC: estadio clínico.
- EP: estadio patológico
- X: enfermedad voluminosa (bulky): ensanchamiento mediastínico mayor que 1/3 medido a nivel de T5-6, o masa mayor que 10 cm. También, si existe evaluación por tomografía axial computarizada, cuando el diámetro de la masa tumoral de mayor tamaño es mayor que 7 cm.

Factores pronósticos:

- Factores de riesgo desfavorable en estadios localizados (I y II). Diversos factores de riesgo al diagnóstico pueden influir de manera desfavorable en el pronóstico de estos pacientes. Por esta razón, en la mayoría de protocolos clínicos, los estadios tempranos están estratificados en dos categorías: estadio localizado de riesgo favorable (ausencia de factores desfavorable) y estadio localizado de riesgo desfavorable (presencia de alguno de los factores). Se pueden considerar como factores pronósticos desfavorables los siguientes:[6]
  - Gran masa tumoral mediastinal o de ganglios periféricos (Cotswold "x").
  - Toma extraganglionar.
  - Toma esplénica masiva mayor que 5 nódulos.
  - Edad mayor o igual que 50 años.
  - Eritrosedimentación o síntomas generales mayor que 50 mm si ausencia de síntomas generales o mayor de 30 mm si presencia de síntomas generales, uno o más de los siguientes: pérdida de peso inexplicada de 10 % o más, en 6 meses previos al diagnóstico; sudación nocturna; fiebre inexplicada con temperatura mayor que 38 °C.
  - Toma mayor o igual que 3 áreas ganglionares.
  - Variedad histológica celularidad mixta o depleción linfocítica.
- Factores de riesgo desfavorable para estadios avanzados (III y IV). Los factores de riesgo en los estadios avanzados III y IV permiten la diferenciación de pacientes con bajo riesgo de falla terapéutica, de aquellos de alto riesgo, en los que podrían tener indicación tratamientos más intensivos. El IPS (International Prognostic Score),[7] incorpora 7 parámetros que han demostrado ser variables independientes de mal pronóstico, adjudicándole un punto a cada uno. Ellos son:
  - Albúmina menor de 4 g/dL.
  - Hemoglobina menor que 10,5 g/dL.
  - Sexo masculino.
  - Edad igual o mayor que 45 años.
  - Estadio IV.
  - Leucocitosis igual o mayor que 15 000/mm^3.
  - Linfocitopenia (menor que 8 % de los glóbulos blancos en el recuento diferencial, o menor que 600/mm^3 en cifras absolutas).

De esta manera, se reconocen dos tipos de estadios avanzados:

- Estadio avanzado favorable: hasta 3 factores.
- Estadio avanzado desfavorable: 4 factores o más.

Recomendaciones terapéuticas

Principios generales para el tratamiento del linfoma de Hodgkin:

- No se debe iniciar el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la confirmación histológica, y hasta que no se haya completado la estadificación del caso.

- El tratamiento se realiza en estrecha coordinación con el paciente y bajo su pleno consentimiento.
- Emplear los factores pronósticos para la decisión de la terapéutica.
- Mayor confianza en las técnicas imagenológicas.
- Mayor utilización de la quimioterapia en estadios localizados.
- Reducción de la toxicidad de los tratamientos: menor número de ciclos de poliquimioterapia, combinaciones de fármacos con menor toxicidad, reducción de los campos y la dosis de irradiación.
- Aumentar el número de pacientes curados, lo que implica la utilización del TCPH autólogo en los casos indicados.

Linfoma de Hodgkin clásico

En este linfoma el tratamiento se adapta al estadio y factores de riesgo al diagnóstico.[2,3] En sentido general los pacientes con estadios localizados son tratados con una combinación de quimioterapia (un curso corto) más radioterapia en campo afecto y los pacientes con estadios avanzados reciben un curso más prolongado de quimioterapia, con radioterapia solamente utilizada en casos muy seleccionados. El esquema de quimioterapia que se propone es el de ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, y dacarbazina) ya que se asocia a una sobrevida libre de enfermedad y global altas, con un menor número de efectos adversos.

Los esquemas de quimioterapia de elección y los alternativos propuestos para utilizar en el Servicio de Hematología para el tratamiento de linfoma de Hodgkin clásico de inicio se encuentran en las siguientes tablas. Como primera línea de quimioterapia pueden utilizarse los esquemas ABVD (tabla 8.5), MOPP y sus variantes (tabla 8.6), VBM (tabla 8.7). También esquemas híbridos MOPP/ABV (tabla 8.8), MOPP/ABVD (tabla 8.9), CVPP/ABO (tabla 8.10) y ChlVPP/EVA (tabla 8.11). Los ciclos son cada 28 días. Siempre que se utilicen esquemas que contengan ABV, deben tenerse las siguientes consideraciones:

- Si la adriamicina no puede utilizarse por cardiopatía, puede sustituirse por etopósido 100 mg/m^2, vía intravenosa.
- Valorar el uso de FEC-G después del primer episodio de neutropenia febril o si es necesario, retrasar el tratamiento una semana (MOPP/ABVD).
- Si la dacarbacina no puede utilizarse, puede sustituirse por ciclofosfamida 375 mg/m^2, vía intravenosa.
- Premedicación: ondansentrón 8 mg, vía intravenosa. Previo a la bleomicina: paracetamol 500 mg vía oral, o dipirona 600 mg intravenosa, o hidrocortisona 100 mg intravenosa, en 50 y 100 mL de solución salina, a administrar en 10 a 15 min.

Tabla 8.5 Esquema ABVD para quimioterapia de primera línea

Fármacos	Dosis x m²/vía	Días	Guía de administración
Adriamicina	25 mg/intravenosa	1, 15	Directo en bolo
Bleomicina	10 U/intravenosa o intramuscular	1, 15	IV: en 50 mL de solución salina entre 10 y 15 min
Vinblastina	6 mg/intravenosa (máximo 10)	1, 15	Directo en bolo
Dacarbacina	375 mg/intravenosa	1, 15	En 250-500 mL de solución salina o dextrosa 5 % en 1-2 h

Tabla 8.6. Esquemas MOPP y sus variantes para quimioterapia de primera línea

Esquema	Fármacos	Dosis x m²/vía	Días
MOPP	Mustargen	6 mg/intravenosa	1, 8
	Oncovin®	1,4 mg/intravenosa (máximo 2)	1, 8
	Procarbacina	100 mg/oral	1-14
	Prednisona	40 mg/oral	1-14
MVPP	Vinblastina	6 mg/intravenosa (máximo 10)	1, 8
	Mustargen, procarbacina, prednisona	Igual MOPP	
COPP o C-MOPP	Ciclofosfamida	650 mg/intravenosa	1, 8
	Oncovin®, procarbacina, prednisona	Igual MOPP	
CVPP	Vinblastina	6 mg/intravenosa (máximo 10)	1, 8
	Ciclofosfamida, procarbacina, prednisona	Igual COPP	
LOPP	Leukeran	6 mg/oral (máximo 10)	1–10
	Oncovin®, procarbacina, prednisona	Igual MOPP	
LVPP	Vinblastina	6 mg/intravenosa (máximo 10)	1, 8
	Leukeran, procarbacina, prednisona	Igual LOPP	

Tabla 8.7. Esquema VBM para quimioterapia de primera línea

Fármaco	Dosis x m2 / vía	Días	Guía de administración
Vinblastina	6 mg/intravenosa (máximo 10)	1, 8	Directo en bolo
Bleomicina	10 UI/intravenosa o intramuscular	1, 8	Intravenosa: en 50 mL de solución salina entre 10 y 15 min
Metotrexato	30 mg/intravenosa	1, 8	Directo en bolo

Tabla 8.8. Esquema híbrido MOPP/ABV para quimioterapia de primera línea

Fármaco	Dosis x m^2/vía	Días	Guía de administración
Mustargen	6 mg/intravenosa	1	Directo en bolo
Oncovin®	1,4 mg/ intravenosa (máximo 2 mg)	1	Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en solución salina, en una jeringuilla de 30 o 50 mL
Procarbacina	100 mg/oral	1–7	Oral
Prednisona	40 mg/oral	1-14	Oral
Adriamicina**	35 mg/intravenosa	8	Directo en bolo
Bleomicina	10 UI/intravenosa o intramuscular	8	Intravenosa: en 50 mL de solución salina entre 10 y 15 min
Vinblastina	6 mg/intravenosa	8	Directo en bolo

Tabla 8.9. Esquema híbrido MOPP/ABVD para quimioterapia de primera línea

Fármaco	Dosis x m^2/vía	Días	Guía de administración
Mustargen®	6 mg/intravenosa	1	Directo en bolo
Oncovin®	1,4 mg/intravenosa (máximo 2 mg)	1	Directo en bolo: diluir hasta 20 mL de solución salina, en una jeringuilla de 30 o 50 mL
Procarbacina	100 mg/oral	1-7	Vía oral
Prednisona	40 mg/oral	1-7	Vía oral
Adriamicina	25 mg/intravenosa	15	Directo en bolo
Bleomicina	10 UI/intravenosa o intramuscular	15	Intravenosa: en 50 mL de solución salina entre 10 y 15 min
Vinblastina	6 mg/intravenosa	15	Directo en bolo
Dacarbacina	375 mg/ intravenosa	15	Entre 250 y 500 mL de solución salina o dextrosa 5 % entre 1 y 2 h

Tabla 8.10 Esquema híbrido CVPP/ABO para quimioterapia de primera línea (variante del MOPP/ABV)

Fármaco	Dosis x m^2/vía	Días	Guía de administración
Ciclofosfamida	600 mg/intravenosa	1	En 250 mL de solución salina entre 20 y 60 min
Vinblastina	6 mg/intravenosa	1	Directo en bolo
Procarbacina	100 mg/oral	1-7	Vía oral
Prednisona	40 mg/oral	1-14	Vía oral
Adriamicina	35 mg/intravenosa	8	Directo en bolo
Bleomicina	10 UI/intravenosa o intramuscular	8	intravenosa: en 50 mL de solución salina entre 10 y 15 min
Oncovin®	1,4 mg /intravenosa (máximo 2 mg)	8	Directo en bolo: diluir hasta 20 mL de solución salina, en una jeringuilla de 30 o 50 mL

Tabla 8.11. Esquema híbrido ChlVPP/EVA para quimioterapia de primera línea

Fármaco	Dosis x m^2/vía	Días	Guía de administración
Clorambucil	6 mg/oral (máximo 10 mg)	1-7	Vía oral
Vinblastina	6 mg/intravenosa (máximo 10 mg)	1	Directo en bolo
Procarbacina	150 mg total/oral	1-7	Vía oral
Prednisolona	50 mg total/oral	1-7	Vía oral
Etopósido	200 mg/intravenosa	8	En 1000 cc de SS en 1 h
Oncovin®	1,4 mg/intravenosa (máximo 2 mg)	8	Directo en bolo: diluir hasta 20 mL de solución salina, en una jeringuilla de 30 o 50 mL
Adriamicina	50 mg/intravenosa	8	Directo en bolo

Se pueden utilizar esquemas intensivos de quimioterapia de primera línea, como es el caso del esquema Stanford V (tabla 8.12). En este caso está indicada radioterapia (36 Gy) en pacientes que al inicio tienen masas ganglionares mediastinales o periféricas mayor que 5 cm, o afectación esplénica con nódulos macroscópicos detectados por tomografía. Se iniciará de 2 a 4 semanas después de concluir la quimioterapia.

Tabla 8.12. Esquema intensivo Stanford V para quimioterapia de primera línea

Fármaco	Dosis x m^2/vía	Semanas	Guía de administración
Adriamicina	25 mg/ intravenosa	1, 3, 5, 7, 9, 11	Directo en bolo
Vinblastina	6 mg/ intravenosa	1, 3, 5, 7, 9, 11	Directo en bolo
Bleomicina	5 UI/intravenosa o intramusular	2, 4, 6, 8, 10, 12	Intravenosa: en 50 cc de SS entre 10 y 15 min
Vincristina	1,4 mg/ intravenosa	2,4,6,8,10,12	Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en SS, en una jeringuilla de 30 o 50 cc
Mustargen®	6 mg/ intravenosa	1,5,9	Directo en bolo
Etopósido	60 mg/ intravenosa	3,7,11	En 500 cc de SS en 1 h
Prednisona	40 mg/oral	1 al 12	Vía oral

En este esquema se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- La dosis de medicamentos se calculará por la superficie corporal hasta los 2 m^2, a partir de ahí se mantendrá esa misma dosis.
- En los pacientes mayores de 50 años la vinblastina se reducirá a 4 mg/m^2 en las semanas 9 y 11 y la vincristina a 1 mg/m^2 en las semanas 10 y 12.
- Puede sustituirse por ciclofosfamida 650 mg/m^2 vía intravenosa, pero puede disminuir la efectividad.
- La prednisona se mantendrá a esa dosis hasta la semana 10, a partir de ahí se disminuirá a razón de 10 mg cada 2 días hasta la semana 12.
- Durante las doce semanas de tratamiento se indicará ranitidina 150 mg vía oral, dos veces al día; trimetroprin/sulfametoxazol una tableta vía oral, dos veces al día; ketoconazol 200 mg vía oral diario; aciclovir 200 mg vía oral, tres veces al día.
- Previo a la bleomicina se indicará: paracetamol 500 mg vía oral, o dipirona 600 mg intravenosa, o hidrocortisona 100 mg intravenosa en 50 y 100 mL de solución salina, a administrar en 10 a 15 min.

Otros esquemas intensivos son BEACOPP-21 convencional (tabla 8.13), con ciclo cada 21 días y BEACOPP-14 (tabla 8.14), con ciclo cada 14 días. En el esquema intensivo BEACOPP-21 escalado (tabla 8.15) el ciclo también se repite cada 21 días (el próximo ciclo se inicia el día 22). Tiene indicación de radioterapia, después de concluir la quimioterapia. Los sitios iniciales con masas ganglionares mediastinales o periféricas mayor que 5 cm reciben 30 Gy y las masas residuales 40 GY. Se iniciará de 2 a 4 semanas después de concluir la quimioterapia. Estos llevan premedicación similar a la establecida en esquemas anteriores.

Tabla 8.13 Esquema intensivo BEACOPP-21 convencional para quimioterapia de primera línea

Fármaco	Dosis x m²/vía	Días	Guía de administración
Bleomicina	10 UI/intravenosa o intramuscular	8	Intravenosa: en 50 mL de solución salina entre 10 y 15 min
Etopósido	100 mg/intravenosa	1-3	En 500 mL de solución salina en 1 h
Adriamicina**	35 mg/intravenosa	1	Directo en bolo
Ciclofosfamida	650 mg/intravenosa	1	En 250 mL de solución salina entre 20 y 60 min
Oncovin®	1,4 mg/intravenosa (máximo 2 mg)	8	Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en solución salina, en una jeringuilla de 30 o 50 mL
Procarbacina	100 mg/oral	1-7	Vía oral
Prednisona	40 mg/oral	1-14	Vía oral

Tabla 8.14 Esquema intensivo BEACOPP-14 para quimioterapia de primera línea

Fármaco	Dosis x m²/vía	Días	Guía de administración
Bleomicina	10 UI/intravenosa o intramuscular	8	Intravenosa: en 50 mL de solución salina entre 10 y 15 min
Etopósido	100 mg/intravenosa	1-3	En 500 mL de solución salina en 1 h
Adriamicina	25 mg/intravenosa	1	Directo en bolo
Ciclofosfamida	650 mg/intravenosa	1	En 250 mL de solución salina entre 20 y 60 min
Oncovin®	1,4 mg/intravenosa (máximo 2 mg)	8	Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en solución salina, en una jeringuilla de 30 o 50 mL
Procarbacina	100 mg/oral	1-7	Vía oral
Prednisona	40 mg/oral	1-14	Vía oral
FEC-G (filgrastim)	Menor que 75 kg: 300 µg Mayor o igual que 75 kg: 450 µg (dosis total)	9-18	Subcutáneo

Tabla 8.15 Esquemas intensivo BEACOPP-21 escalado para quimioterapia de primera línea

Fármaco	Dosis x m^2/vía	Días	Guía de administración
Bleomicina	10 UI/intravenosa o intramuscular	8	intravenosa: en 50 cc de SS entre 10 y 15 min
Etoposido	200 mg/intravenosa	1-3	En 1000 cc de SS en 1 h
Adriamicina	35 mg/intravenosa	1	Directo en bolo
Ciclofosfamida	1250 mg/intravenosa	1	En 250 mL de SS entre 20 y 60 min
Oncovin®	1,4 mg/intravenosa (máximo 2 mg)	8	Directo en bolo: diluir hasta 20 mL en SS, en una jeringuilla de 30 o 50 cc
Procarbacina	100 mg/oral	1-7	Vía oral
Prednisona	40 mg/oral	1-14	Vía oral
FEC-G (filgrastim)	Menor que 75 kg: 300 µg subcutáneo Mayor o igual que 75 kg: 450 µg subcutáneo (dosis total)	8 hasta conteo de leucocitos normal	Subcutáneo

Grupos terapéuticos: Se consideran 3 grupos de acuerdo con el estadio y a la presencia o ausencia de factores de riesgo desfavorable al diagnóstico:

- Grupo 1: Estadios localizados favorables definidos como estadios IA y IIA, sin signos de mal pronóstico.
- Grupo 2: Estadios localizados desfavorables definidos como estadios I y II con uno o más signos desfavorables.
- Grupo 3. Estadios avanzados definidos como: estadios III, IV, y estadio IIB con gran masa tumoral o compromiso extranodal.

Grupo 1. Plan terapéutico general: tratamiento combinado de quimioterapia más radioterapia:

- Aplicar de 3 a 4 ciclos de quimioterapia ABVD más radioterapia de campo afecto, o radioterapia de sitio afecto (20 Gy). En casos bien identificados con pronósticos muy favorables (etapa IA, femenina) se pudiera emplear 3 ciclos en lugar de 4 (IA).

Si estadificación por PET/CT realizar 2 ciclos de ABVD más radioterapia de campo afecto o radioterapia de sitio afecto (20 Gy) (IA).

Grupo 2. Plan terapéutico general: tratamiento combinado de quimioterapia más radioterapia:

- Indicar 4 ciclos de quimioterapia ABVD más radioterapia de campo afecto o radioterapia de sitio afecto (Si RC 20 Gy si no 24 a 30 Gy) (IA).
- Emplear 6 ciclos de quimioterapia ABVD (en los casos de enfermedad voluminosa se recomienda radioterapia).

Grupo 3. Plan terapéutico general. Quimioterapia:

- Indicar AVBD por 6 a 8 ciclos. Se recomienda realizar una reevaluación imagenológica después del cuarto ciclo (si es posible, incluir TAC o PET/CT).
  - En caso de respuesta parcial o completa luego del cuarto ciclo, completar hasta 6 ciclos de ABVD.
  - En caso de enfermedad resistente o progresiva, considerar revisar la biopsia del diagnóstico o volver a realizar biopsia, y pasar a tratamiento de segunda línea.
- Se puede considerar 6 ciclos de BEACOPP escalado en enfermedad de alto riesgo IPS mayor o igual que 3 (menor de 60 años).
- Radioterapia en estadios avanzados: se recomienda radioterapia de campo afecto (30 Gy):
  - Para enfermedad voluminosa (Bulky).
  - Enfermedad residual mayor que 1,5 cm (luego de ABVD) por TAC.
  - Para enfermedad residual mayor que 2,5 cm por TAC (luego de BEACOPP escalado).
  - Sitios extranodales (IA).
  - En los pacientes con enfermedad avanzada que hayan alcanzado remisión completa con PET/TAC negativo se puede omitir la radioterapia de consolidación.

Linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular

En el tratamiento del linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular en el estadio IA sin factores de riesgo se indicará radioterapia en campo afecto (30 Gy). En otros estadios el tratamiento es igual al linfoma de Hodgkin clásico. El esquema de quimioterapia de elección es el AVBD y como alternativa se puede utilizar el CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona).

Debido a la positividad de CD20, se ha propuesto el uso de rituximab en el tratamiento de estadios localizados y avanzados. No obstante, su uso como agente único en estadios iniciales se asocia a mayor índice de recaídas.[8]

Criterios de respuesta al tratamiento:

- Remisión completa: Desaparición de toda evidencia clínica e imagenológica de la enfermedad.
- Remisión parcial: Regresión de la enfermedad en más de un 50 % de los sitios previamente presentes y no existencia de enfermedad en nuevas áreas.
- Enfermedad estable: Fallo en obtener remisión completa/remisión parcial y no existe enfermedad en progresión.
- Enfermedad en recaída o en progresión: Aparición de cualquier nueva lesión o aumento de más de un 50 % en cualquier sitio previamente reconocido.

Seguimiento:

- Interrogatorio, examen físico, hemograma, eritrosedimentación y química sanguínea:
  - Cada 3 meses en el primer año.
  - Cada 6 meses hasta el cuarto año.
  - Una vez al año a partir del quinto año.

- Hormonas tiroideas: al primer, segundo y quinto año.
- Estudios imagenológicos (radiografía de tórax AP, ultrasonido abdominal y de áreas periféricas; incluir TAC y/o PET/TAC al finalizar el tratamiento o evolutivamente si aparece sospecha de recaída):
  - Al final del tratamiento para confirmar la remisión.
  - Cada 6 meses el primer y segundo año.
  - Anual hasta el quinto año.
- En pacientes con antecedentes de radioterapia en cuello es necesario el control anual con dosificación de TSH, y en los casos de haber recibido radioterapia mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca.

Linfoma de Hodgkin en recaída o refractario al tratamiento inicial

En el tratamiento del linfoma de Hodgkin en recaída o refractario al tratamiento inicial (LH R/R), a pesar de que este linfoma es altamente curable con una primera línea de tratamiento, aproximadamente un 5 a 10 % de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y el 10 al 30 % recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC).

Para los pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario al tratamiento inicial, el tratamiento estándar consiste en quimioterapia de rescate de segunda línea seguido de TCPH autólogo. Esta modalidad puede rescatar y curar hasta un 50 % de los pacientes, sobre todo, si tienen factores de riesgo favorables.

Excepcionalmente hay pacientes tratados con quimioterapia, en los que la enfermedad persiste o recae en forma muy localizada, en un área que no se irradió previamente, se les puede realizar radioterapia solamente.

Se considera enfermedad primaria refractaria a la progresión o falta de respuesta durante el tratamiento de inducción o dentro de los 90 días de haberse completado.

Es importante hacer la distinción entre recaída temprana (antes de los 12 meses del tratamiento de inducción) y recaída tardía (luego de los 12 meses) dado que tienen diferente pronóstico.

Pocas estrategias terapéuticas incorporan factores de riesgo en la decisión del manejo de los pacientes R/R. No obstante, la enfermedad primaria refractaria, la recaída dentro de los 3 meses del fin del tratamiento inicial, el estadio avanzado y un mal estado general, confieren un pronóstico particularmente malo.

En todos los casos donde existe progresión recaída:

- Realizar biopsia de la lesión.
- Reevaluar al paciente (reestadificación).
- Evaluar la médula ósea: por la posibilidad de que el paciente tenga indicación de TCPH autólogo.
- Tratamiento de rescate (tabla 8.16).

Tabla 8.16. Esquemas de quimioterapia de segunda línea

Esquema	Fármacos	Dosis /vía	Días
ESHAP Cada 21 días	Etopósido	60 mg/m^2 intravenosa	1-4
	Metilprednisolona	500 mg intravenosa	1-4
	Citosina arabinósido	2 mg/m^2 intravenosa en 2 h	5 día
	Cisplatinum	25 mg/m^2 infusión continua	1-4
	FEC- G	5 µg/kg subcutáneo	6-14
	FEC- G	5 µg /kg subcutáneo	6-14
DHAP Cada 21–28 días	Dexametasona	40 mg/m^2 intravenosa	1-4
	Citosar	2 mg/m^2 intravenosa en 3 h cada 12 h	2
	Cisplatino	100 mg/m^2 infusión continua	1
	FEC-G	5 µg/kg subcutáneo	4-12
ICE	Ifosfamida	5 g/m^2 infusión continua	1
	Mesna	5 g/m^2 infusión continua	1
	Carboplatino	400 mg/m^2 intravenosa máximo 800 mg	2
	Etopósido	100 mg/m^2 intravenosa	1-3
	FEC- G	5 µg /kg subcutáneo	5-12
MiMAC	Mitoxantrone	10 µg x m^2 intravenosa	1
	Carboplatino	100 µg x m^2 intravenosa	1-4
	Ara C	2 g/m^2 intravenosa	5
	Metilprednisolona	500 mg/m^2 intravenosa	1-5
	FEC-G	5 µg/kg subcutáneo	6-13
GDP	Gemcitabina	1 g/m^2	1 y 15
	Cisplatino	75 mg/m^2	1
	Dexametasona	40 mg/día	1-4
Mini-BEAM	BCNU	60 mg/m^2 intravenosa	1
	Etopósido	75 mg/m^2 intravenosa	2-5
	Citosar	100 mg/m^2/2 veces por día intravenosa	2-5
	Melfalan	30 mg/m^2 oral	6

No hay consenso sobre cuál es el mejor esquema de tratamiento de segunda línea en estos pacientes. Los más empleados son ICE, DHAP, ESHAP, GDP.

La toxicidad más importante de estos esquemas de rescate es la hematológica.

El número de ciclos es variable, pero se aceptan de 2 a 4 ciclos para que sea potencialmente efectivo y no muy tóxico, lográndose respuestas globales que oscilan entre el 30 y el 84 %.

En algunos pacientes con respuesta inadecuada al primer rescate, se puede intentar un segundo esquema de rescate para llegar al TCPH autólogo.

También se pueden considerar otros esquemas alternativos de segunda línea (tabla 8.17), de acuerdo con la disponibilidad de fármacos y probable tolerancia a ellos.

Varios medicamentos novedosos se han incorporado en este escenario de recaída/refractariedad, tales como el brentuximab (anticuerpo monoclonal anti CD30), el nivolumab y el pembrolizumab (anticuerpos monoclonales anti PD1), los que sí están disponibles, se consideran opciones terapéuticas muy útiles.[9,10]

Tabla 8.17. Esquemas alternativos de quimioterapia de segunda línea

Esquema		Dosis y vía	Días	Frecuencia
ABDIC	Adriamicina	45 mg/m² intravenosa	1	Cada 6 semanas
	Bleomicina	6 UI/m² intravenosa	1	
	DTIC	200 mg/m² intravenosa	1-5	
	CCnU	50 mg/m² oral	1	
	Prednisona	40 mg/m² oral	1-5	
EVA	Etopósido*	100 mg/m² intravenosa	1, 2, 3	Cada 28 días
	Vinblastina**	6 mg/m² intravenosa	1	
	Adriamicina	50 mg/m² intravenosa	1	
*Puede sustituirse por 200 mg/m² vía oral, días 1-5 **Puede sustituirse por vincristina 2 mg intravenosa día 1				
CBVD	CCnU	20 mg/m² oral	1	Cada 6 semanas
	Bleomicina	10 UI/m² intramuscular	1 y 22	
	Vinblastina	6 mg/m² intravenosa	1 y 22	
	Dexametasona	3 mg/m² oral	1 al 21	
M-CHOP	Metotrexato	120 mg/m² intravenosa con rescate folínico	1, 8	Cada 28 días
	Ciclofosfamida	750 mg/m² intravenosa	15	
	Adriamicina	50 mg /m² intravenosa	15	
	Vincristina	1 mg/m² intravenosa	15, 22	
	Prednisona	100 mg oral	22-26	

Tabla 8.17. Continuación

Esquema		Dosis y vía	Días	Frecuencia
PCVP	Procarbacina	70 mg/m² oral	Cada 2 días	Durante un año
	Ciclofosfamida	70 mg/m² oral	Cada 2 días	
	Vinblastina	3 mg/m² intravenosa	Cada 2 semanas	
	Prednisona	8 mg/m² oral	Cada 2 días	
CLVD	CCnU	75 mg/m² oral	1	Cada 6 semanas
	Leukeran	6 mg/m² oral (máximo 10)	1-10	
	Vinblastina	6 mg/m² intravenosa (máximo 10)	1	
	Dexametasona	6 mg/m² oral	1-10	
VEEP	Vincristina	1,4 mg/m² intravenosa (máximo 2)	1, 8	Cada 21 días
	Epirubicina o Adriamicina	50 mg/m² intravenosa	1	
	Etopósido	100 mg/m² intravenosa	1-4	
	Prednisona	100 mg oral	1 - 10	
CEM	CCnU	100 mg/m² oral	1	Cada 6 semanas
	Etoposide	100 mg/m² oral	1 al 3, 21 al 23	
	Methotrexate	30 mg/m² oral	1, 8, 21, 28	
MOPLACE	Ciclofosfamida	750 mg/m² intravenosa	1	Cada 4 semanas
	Etopósido	80 mg/m² intravenosa	1-3	
	Prednisona	60 mg/m² oral	1-14	
	Metotrexato	120 mg/m² intravenosa con rescate folínico	15 y 22	
	Citosar	300 mg/m² intravenosa	15 y 22	
	Vincristine	2 mg intravenosa	15 y 22	
EVAP	Etoposido	120 mg/m² intravenosa	1, 8 y 15	Cada 4 semanas
	Vinblastina	4 mg/m² intravenosa	1, 8 y 15	
	Citosar	30 mg/m² intravenosa	1, 8 y 15	
	Cisplatino	40 mg/m² intravenosa	1, 8 y 15	

Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular en recaída

En este tratamiento del linfoma de Hodgkin a predominio linfocitico nodular en recaída[8] a todos los pacientes se les debe hacer biopsia para descartar transformación a un linfoma agresivo: LNH B de células grandes o LNH B rico en células T. La tasa de transformación es del 7 % a los 10 años y del 30 % a los 20 años y está asociada a mal pronóstico y el tratamiento es el indicado para estas patologías.

Los pacientes en recaída o refractario que hayan recibido solamente radioterapia, serán tratados con quimioterapia de primera línea. Si fueron tratados con quimioterapia estándar previamente, pueden ser manejados con quimioterapia de segunda línea, similar al linfoma de Hodgkin clásico.

La utilización de rituximab ha demostrado respuestas favorables, con buena tolerancia y escasa toxicidad en aquellos pacientes que no son candidatos a terapias agresivas.

Referencias bibliográficas

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720–48. DOI: https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2
2. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy080
3. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Armand P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(6):755-781. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0026
4. Constine LS, Yahalom J, Ng AK, Hodgson DC, Wirth A, Milgrom SA, et al. The role of radiation therapy in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(5):1100-1118. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.01.011
5. Hutchings M. Improvements in imaging of Hodgkin lymphoma: Positron emission tomography. Cancer J. 2018;24(5):215-222. DOI: https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000336
6. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Meissner J, et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol. 2013;24(12):3070-6. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdt413

7. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 1998;339(21):1506–1514.
8. Eichenauer DA, Engert A. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Blood. 2020;136(26):2987–2993. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2019004044
9. Hu B, Jacobs R, Ghosh N. Checkpoint Inhibitors Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2018;13(6):543–554. DOI: https://doi.org/10.1007/s11899-018-0484-4
10. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E, Matous J, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2018;132(1):40–48. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-815183

Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B

Ibis Karina Pardo Ramírez, Jorge Ernesto Muñío Perurena, Kali Cepero Llauger

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son las hemopatías malignas más frecuentes a nivel mundial, representan el 3 % del total de malignidades diagnosticadas, a expensas principalmente del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) que representa el 31 % de todos los casos de linfomas no Hodgkin en adultos con reportes entre un 25 y 30 % del total de los linfomas no Hodgkin, con predominio en el sexo masculino e incremento de su incidencia con la edad.[1]

El linfoma difuso de células grandes B deriva fundamentalmente de células centrofoliculares (centrocitos y centroblastos), aunque algunas variantes pueden derivar de células B activadas con características "plasmocitoides".

En Cuba la perspectiva de vida al nacer es elevada, esto motiva el incremento de la población adulta que alcanza las edades en las que se presenta con mayor frecuencia esta enfermedad.

El servicio de Hematología del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras atiende principalmente pacientes con hemopatías malignas y el linfoma no Hodgkin representa uno de los de mayor casuística de atención.

Criterios diagnósticos

Criterios de admisibilidad. Todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin "de novo" que no hayan recibido tratamiento previo.

Diagnóstico histopatológico. Toma de muestra para biopsia: Se realizará a partir de una biopsia de tejido por parafina; los estudios citológicos con aguja fina (CAAF) son orientadores y solo en casos excepcionales o cuando sea imposible tomar muestra de tejido para estudio histológico, aunque este método o el *tru-cut* pueden ser considerados para el diagnóstico inicial, siempre que sea factible la realización de los estudios de inmunohistoquímica en la muestra obtenida.

La muestra para biopsia se tomará de los ganglios de mayor tamaño, de ser posible un ganglio completo y en caso de existir adenopatías sospechosas en varias áreas periféricas, no debe realizarse de ganglios inguinales.

En el servicio de Hematologia del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras se utiliza la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los tumores hematolinfoides 2022. Los linfomas de células grandes B están dentro del grupo de las neoplasias linfoides de células B maduras y según agresividad clínica (subclasificación de la REAL/OMS (*Revised European American Classification of Limphoid Neoplasm*/OMS dentro de los linfomas no Hodgkin agresivos con sobrevida medida en meses de no recibir tratamiento oncoespecífico.[2]

Los estudios de inmunohistoquímica y marcadores biológicos son indispensables en el diagnóstico y complementan al patrón histológico, son frecuentes los resultados siguientes:

- Inmunohistoquímica: CD20+, CD19+, CD22+, CD79a+, CD3-, CD5-, CD45+, CD10 +/-, ciclina D1+/-, CD38+/-, CD138+/-, CD30+/-, ALK-/+, KI 67+ (generalmente mayor que 20 %), P53+.
- Marcadores biológicos: bcl-2, bcl-6 y el cMYC.

Conducta inicial. Se realizará:

- Interrogatorio exhaustivo. Antecedente familiares y personales como inmunodeficiencia primaria o secundaria terapéutica o no, tratamiento citostático o trasplante previo. Determinar la presencia de síntomas generales, indispensables, los denominados síntomas B: fiebre de causa no precisada, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso mayor o igual que 10 % del peso corporal en los últimos 6 meses sin causa demostrable.
- Examen físico. Importante determinar las áreas ganglionares periféricas afectadas a cualquier nivel, esplenomegalia, hepatomegalia o ambas, manifestaciones clínicas que obliguen a precisar si existe o no infiltración extranodal como anillo de Waldeyer, tracto gastrointestinal (TGI), sistema nervioso central (SNC), piel u otras.
- Examen otorrinolaringológico: En todos los pacientes.
- Panendoscopia digestiva alta: En todo paciente con manifestaciones a este nivel o si existe evidencia de enfermedad a nivel del anillo de Waldeyer.
- Estudios complementarios:
  - Hematológicos: hemograma completo (hemoglobina, hematocrito, conteo total de leucocitos con diferencial y conteo de plaquetas), conteo de reticulocitos, eritrosedimentación, coagulograma y fibrinógeno.
  - Química sanguínea: glucemia, urea, creatinina, uratos, ASAT, ALAT, FAS, DHL, GGT, bilirrubina, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, electroforesis de proteínas y cuantificación de inmunoglobulinas.
  - Estudios serológicos y microbiológicos: VDRL, VIH, antígeno VHB, anticuerpos anti-VHC, HTLV-I, virus Epstein-Barr (VEB), herpes virus tipo 8.
  - Banco de sangre: prueba de Coombs y grupo sanguíneo.
  - Imagenológicos: radiografía simple de tórax vista antero-posterior (AP) y vista lateral de ser necesaria, ultrasonografía de cuello, abdomen, pelvis y áreas ganglionares periféricas, tomografía axial computarizada (TAC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis

(contrastada de ser necesario). En el estudio del bazo la presencia de lesiones nodulares no quísticas se considera como evidencia de afectación esplénica extensa. No debe considerarse como afectación esplénica la presencia de una punta de bazo palpable o un bazo aumentado de tamaño en ultrasonido o en TAC sin lesiones nodulares. Se debe recordar que los resultados de los estudios imagenológicos se complementan, no son sustitutivos.

- TAC de cráneo: ante la sospecha de infiltración a este nivel.
- Resonancia magnética nuclear (RMN): Casuísticamente.
- Medulograma con biopsia de médula ósea (BMO): En todos los pacientes.
- Laparoscopia con biopsia hepática: Se indica casuísticamente basándose en los hallazgos clínicos, anomalías de los estudios de la función hepática o por sospecha imagenológica de infiltración del órgano.
- Citología por aspiración con aguja fina o biopsia quirúrgica: Se toma de cualquier otra lesión sospechosa.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo con profilaxis del sistema nervioso central, en casos específicos.
- Otros estudios: casuísticamente de ser necesarios.
- Tomografía por emisión de positrones (PET/CT): La PET/CT es un método diagnóstico utilizado para el estadiaje inicial, para evaluar la respuesta intermedia, al final al tratamiento o en ambos contextos. El valor de la respuesta evaluada por PET/CT precoz (tras 2 o 3 ciclos de tratamiento) y el cambio de estrategia terapéutica en función de ese resultado siguen siendo controvertidos. Este estudio será indicado, siempre que sea posible su realización, al diagnóstico y para la evaluación al concluir el tratamiento de primera línea.
- Gammagrafía pancorporal con Gallium-67: no se le concede de valor en la actualidad, aunque puede ser de ayuda para diferenciar entre tumor activo o fibrosis postratamiento.

Estadiaje. Se realizará según los criterios de Ann Arbor/Cotswolds[1] en:

- Estadios localizados (I-II) y estadios avanzados (III-IV).
- Ausencia (A) o presencia (B) de los síntomas generales B y los sufijos e, s, x si existiese: e-toma extraganglionar (e) s-toma esplénica x-gran masa tumoral localizada (bulky).

Pronóstico. A la hora de tomar la decisión de la terapéutica inicial y además del estadio, se toman en consideración algunos elementos considerados como de valor pronóstico para "predecir" su posible respuesta a corto y largo plazo, llegando en algunos casos a definir conductas terapéuticas específicas, posteriormente se aplica lo establecidos por el Índice Pronóstico Internacional (IPI)[1] con 5 factores para todos los pacientes que son:

- Edad: menor o igual que 60 años frente a mayores de 60 años.
- Estado general (ECOG): 0-1 frente a 2-4.
- Estadio: I/II frente a III/IV.
- Número de territorios extraganglionares afectados: menor o igual que 1 frente a mayor que 1.

- Valor de la deshidrogenasa láctica sérica: Valor normal (VN) frente a VN + 1. y para pacientes con edad menor o igual que 60 años son:
  - Estado general (ECOG): 0-1 frente a 2-4.
  - Estadio: I/II frente a III/IV.
  - Valor de la deshidrogenasa láctica sérica: Valor normal (VN) frente a VN + 1.

Se le asigna un punto a su presencia y 0 a su ausencia, se suman los puntos individualmente en cada paciente para determinar en cuál de los 4 grupos pronóstico o de riesgo se le ubica, dichos grupos son bajo, bajo-intermedio, alto-intermedio, alto. Cada uno de estos grupos con una expectativa de vida descendente del bajo al alto.

Tratamiento y evaluación de la respuesta terapéutica

Los resultados obtenidos con el esquema CHOP (ciclofosfamida más doxorrubicina más vincristina más prednisona) al compararlos con los esquemas intensivos son similares, pero con mucha menor toxicidad, convirtiéndolo por más de 25 años en el "estándar de oro" en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B; aunque solo alcanzaban curación entre 30 y 40 % de los pacientes,[3] con diferencias entre los estadios y grupo de riesgo, eran inferiores en los estratificados como estadios avanzados y de riesgo alto, motivo por el cual es tendencia tratarlos de forma más enérgica.

Los estudios de inmunohistoquímica en el diagnóstico de los linfomas no Hodgkin definen marcadores biológicos, el CD20 está presente en más del 95 % de los linfocitos B, un marcador prácticamente indispensable para su diagnóstico y útil en la terapéutica inicial a imponer, pues con el surgimiento de anticuerpos monoclonales con "diana" sobre marcadores linfocitarios específicos y su incorporación al arsenal terapéutico, aportaron una mejoría evidente en la evolución de estos pacientes, por ejemplo, el rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano con especificidad anti-CD20 que al incorporarlo al CHOP (R-CHOP) cada 21 días (tabla 8.18) produce sinergismo antitumoral con incremento de la respuesta terapéutica favorable en términos de RC, SLR y SG superiores al clásico CHOP en todos los estadios, con reportes del incremento de la sobrevida entre un 10 y 15 % en pacientes de todas las edades y sin evidencia alguna del incremento de la toxicidad relacionada con el esquema; convirtiéndolo actualmente en el esquema de "primera línea" en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B.[4]

Tabla 8.18. Esquema R-CHOP (ciclos cada 21 días)[1]

Fármacos	Dosis	Vía de administración	Días del ciclo
Rituximab	375 mg/m^2 vía	intravenosa	1
Ciclofosfamida	750 mg/m^2 vía	intravenosa	1
Adriamicina	50 mg/m^2 vía	intravenosa	1
Vincristina	1,4 mg/m^2 vía (máximo 2 mg)	intravenosa	1
Prednisona	100 mg/m^2 (dosis diaria)	vía oral	1 al 5

Estadios localizados. La combinación de ciclos cortos de quimioterapia (R-CHOP-21) con radioterapia en campo afecto (fig. 8.2) ha sido el protocolo más utilizado[1], aunque actualmente algunas guías recomiendan para pacientes en estadios localizados, IPI bajo y sin masa bulky, la quimioterapia solamente con 4 ciclos de R-CHOP-21; para los estadios localizados con IPI mayor o igual que 1 y sin masa bulky 4 ciclos de R-CHOP-21 y valorar por PEC/CT la pertinencia o no de la radioterapia y en aquellos que presentan masa bulky imponer 6 ciclos de R-CHOP-21 seguido de radioterapia sobre dicha zona.[5,6]



Fig. 8.2. Protocolo terapéutico del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B en estadios localizados en pacientes menores de 60 años.

Estas propuestas terapéuticas son válidas y efectivas, pero las técnicas actuales de radioterapia que limitan los campos a irradiar sin afectación de las zonas vecinas ha disminuido sus efectos secundarios y disminuye el número de ciclos de quimioterapia a imponer con resultados favorables.[1]

Estadios avanzados. Se sugiere imponer de 6 a 8 ciclos de R-CHOP-21,[1,5,6] quedando la radioterapia para situaciones individuales específicas (fig. 8.3).

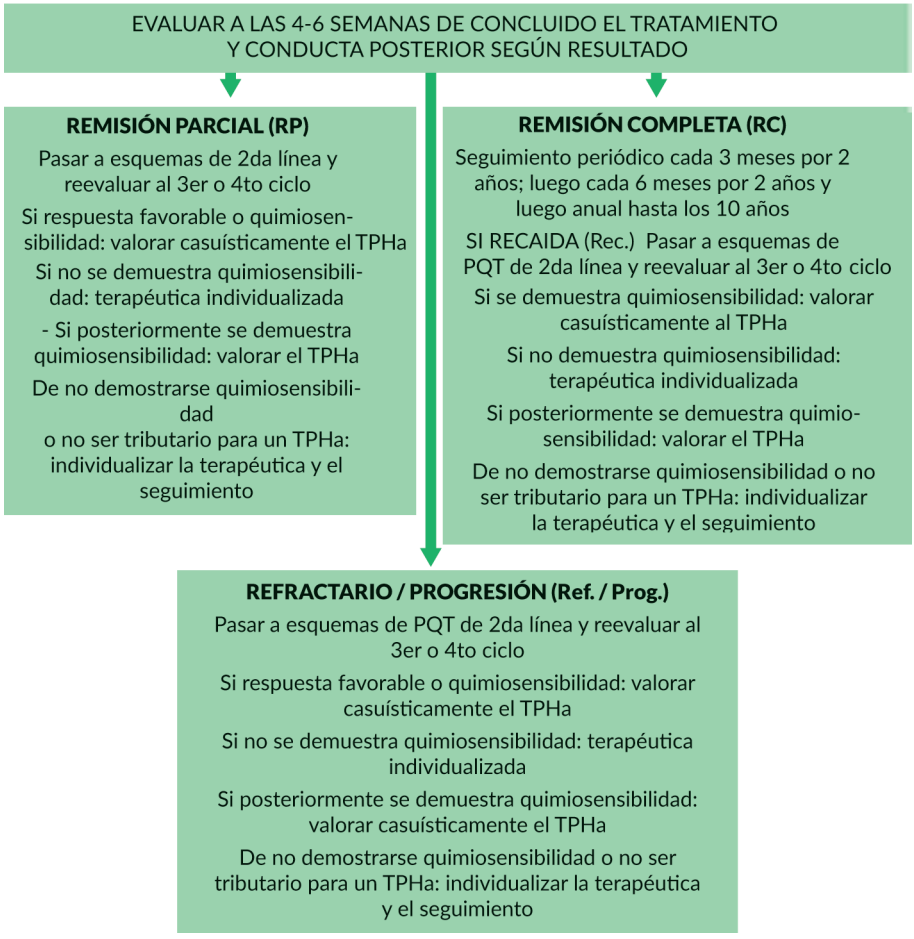


Fig. 8.3. Protocolo terapéutico del linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B en estadios avanzados en pacientes menores de 60 años.

En pacientes cuyas condiciones (estado general, cardiópatas, con comorbilidades importantes) no sea pertinente la terapéutica con el esquema CHOP a dosis convencionales, se considera imponer dicho esquema a dosis reducida (mini-R-CHOP), o la eliminación del antraciclínico con el esquema R-COP (ciclofosfamida más vincristina más prednisona), otros protocolos toman estas opciones para los pacientes mayores de 80 años.[5-7]

La respuesta obtenida al tratamiento inicial y evolución posterior se evalúa en:

- Remisión completa. Ausencia clínica, imagenológica, de ser posible la evaluación metabólica mediante la PET/CT, histológica o de otro tipo al evaluar el paciente entre 4 y 6 semanas después de concluido el tratamiento inicial programado.
- Remisión completa no confirmada. Pacientes asintomáticos en los cuales solo hay persistencia no concluyente de alguna anormalidad en sitios con enfermedad previa.
- Remisión parcial. Disminución de un 50 % o más del diámetro de las lesiones mensurables al diagnóstico.
- Enfermedad refractaria/progresión. Disminución menor que 50 % del diámetro de las lesiones mensurables al diagnóstico después de finalizado el tratamiento o aparición de lesiones en sitios diferentes a los de la enfermedad al diagnóstico.
- Recaída. Reaparición de la enfermedad después de obtenida la remisión completa con el tratamiento inicial.

Pacientes en estadios localizados:

Si alcanzan la remisión completa (RC) con el esquema de primera línea establecido se suspende tratamiento y continúan bajo un seguimiento periódico para tomar conducta en caso de reacciones adversas secundarias al tratamiento impuesto o recaída de la enfermedad.

- Si presentan enfermedad refractaria, progresión o recaída se impone tratamiento con esquemas de segunda línea o "de rescate" como el ESHAP (etopósido más cisplatino más citosar más metilprednisolona), ICE: (ifosfamida más carboplatino más etopósido más MESNA), DHAP (citosar más cisplatino más dexametasona), MICMA (mitoxantrone más carboplatino más citosar más metilprednisolona), entre otros, con resultados similares entre ellos y no muy favorables. El rituximab puede incorporarse a dichos esquemas siempre que exista esa posibilidad.

Si con dichos esquemas se obtiene una respuesta favorable o al menos demuestran quimiosensibilidad, debe valorarse casuísticamente la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPHa), que algunos grupos incluyen terapia de mantenimiento post-TPHa con rituximab; pero la obtención de resultados alentadores con la incorporación de nuevos medicamentos como el bortezomib, lenalidomida, obinutuzumab, vorinostat, polatuzumabvedotin, las células T receptoras de antígenos quiméricos (T CAR), entre otros, ha hecho del TPHa una posibilidad más alejada, aunque Duffles y Souza[8] plantean que el TPHa sigue siendo una opción válida para estos pacientes, sobre todo en lugares donde es difícil la posibilidad de tener de forma estable estos medicamentos de reciente incorporación.[1]

El TPH alogénico (TPHA) es una posibilidad a valorar en casos multirrefractarios o en recaída post-TPHa, pero con resultados no favorables. El polatuzumabvedotin, conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al componente CD79b del receptor de células B, como agente único o en combinación con rituximab u obinutuzumab y ciclofosfamida, doxorrubicina

y prednisona (CHP) ha demostrado efectividad en el linfoma difuso de células grandes B recidivante o refractario en términos de respuesta favorable al igual que los resultados con las TCAR.[8,9]

En la actualidad se estudia en el tratamiento de primera línea del linfoma difuso de células grandes B la incorporación de nuevos medicamentos o esquemas con el objetivo de superar los resultados obtenidos con el R-CHOP, por ejemplo, el esquema polatuxumabvedotin más rituximab más ciclofosfamida más doxorrubicina más prednisona (pola-R-CHP) ante la efectividad demostrada en la enfermedad refractaria/recaída se ha empleado como terapia de primera línea con reporte de resultados superiores al R-CHOP.[10]

Para decidir la terapéutica a imponer en pacientes de 60 años o más, además de estadio, grupo pronóstico y presencia de masa bulky, este protocolo establece valorar elementos como la presencia de cardiopatías u otras comorbilidades importantes, algo similar lo establecen otras guías de tratamiento, pero a partir de los 80 años.[5,6]

De no existir contraindicación alguna en estos pacientes,[1] y siempre que sea posible, se impondrá el esquema R-CHOP a dosis plena como primera línea terapéutica, pero de existir algún riesgo, puede imponerse el mini-R-CHOP con dosis disminuida o el R-COP si existe cardiopatía que contraindique el uso de antraciclínicos por solo citar algunos otros esquemas.

Estas consideraciones también son válidas en estos pacientes para definir la conducta a seguir según la respuesta al esquema inicial y en su evolución posterior, tanto en estadios localizados como en estadios avanzados.

Referencias bibliográficas

1. Muñío Perurena JE, Ríos Jiménez RO, Pardo Ramírez IK. Protocolo para el estudio y tratamiento del linfoma No Hodgkin difuso de células grandes-B. En: Manual de prácticas médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana: CEDISAP Ediciones digitales. 2018. Disponible en: http://www.hospitalameijeiras.sld.cu/hha/sites/all/informacion/mpm6/index.html
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Barreto de Olivera Araujo I, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: Lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-1748. DOI: https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2
3. Fisher R, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Miller T, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993;328(14):1002-1006. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199304083281404
4. Coiffier, B., Thieblemont, C., van Den Neste, E., Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab- CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010;116(12):2040-5. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246

5. González Barca E, López Hernández A, Coronado M, Martín A, Montalbán C, Montes Moreno S, et al. Guía para el tratamiento del linfoma de células grandes B difuso. 11a ed. Madrid: Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo Medula Osea (GETALMO); 2022. Disponible en: https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/114-nueva-guia-para-el-tratamiento-del-lcgbd-20/filede
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Pfreundschuh, M, Ladetto M. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v116-125. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304
7. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20 (+) diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(36):4462-4469. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416
8. Duffles G, Souza C. Trasplante en linfoma difuso de células B grandes. BJT. 2022; 25(02):e0422.
9. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(7):640-654. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133
10. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW. Polatuzumab Vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2022;386(4):351-63. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115304.



Trombofilia

Kali Cepero Llauger, Maiyurik Gómez León, Wilfredo Torres Yribar, María Teresa Martínez Echevarría

La trombosis consiste en la formación de un trombo que puede ser arterial o venoso y está relacionada con 1 de cada 4 muertes en el mundo. La enfermedad trombo-embólica venosa es un problema de salud a nivel mundial con una alta morbilidad y mortalidad que dispone de medidas eficaces para su prevención. La incidencia de trombosis venosa profunda en la población en general es de 160 casos por 100 000 habitantes por año y la del embolismo pulmonar de 60 casos por 100 000 habitantes. En cuba constituye uno de los principales motivos de ingreso en las salas de angiología.[1]

La trombofilia es la alteración de la coagulación, congénita o adquirida que aumenta el riesgo de trombosis o de recurrir en ella. En la actualidad se reconoce que el riesgo de recurrencia depende de los factores de riesgo asociados con la manifestación del evento inicial teniendo la trombosis idiopática un riesgo de 30 %, la asociada a causas médicas entre el 10 y 15 % y las asociadas a eventos quirúrgicos recurren en menos del 3 %.[2]

Las trombofilias hereditarias suponen un grupo de enfermedades que predisponen al desarrollo de enfermedad tromboembólica arterial y venosa debido a déficit o ganancia de función de factores anticoagulantes o procoagulantes. La presencia de la mutación del factor V Leiden y de la protrombina G20210A son las causas más frecuentes asociadas con aumento del riesgo de desarrollo de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar.[3] Otras alteraciones hereditarias descritas son el déficit de antitrombia, de proteína C y S, mutaciones en la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR C677T y MTHFR A1298C) así como la mutación del factor XIII V34L y del

inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). Las manifestaciones clínicas son variadas y están muy relacionadas con factores de riesgo asociados, estado heterocigótico u homocigótico de la enfermedad que dan lugar a cuadros de trombosis, en muchas ocasiones en sitios inusuales. La presencia de esta trombofilia puede determinar riesgo de recurrencia e incluso cuadros graves. El tratamiento se basa en la anticoagulación y consejería genética en mujeres en edad fértil.[3]

La búsqueda de trombofilia genética es recomendable solo para los pacientes con trombosis en los que por los factores clínicos no está claro cuánto tiempo es conveniente la anticoagulación o cuándo ocurre en sitios inusuales como en el cerebro, corazón, mesenterio. La única condición en la que se justificaría su estudio en pacientes sin eventos de trombosis, es en el caso de mujeres en edad reproductiva que tengan a su padre o su madre afectados por trombofilia de riesgo alto como déficit de antitrombina, mutación homocigótica del V Leiden o de la protrombina G20210A o heterocigóticos para ambas mutaciones.[2]

Por representar los eventos trombóticos una causa frecuente en Cuba y en el mundo de morbilidad y mortalidad se requiere de un trabajo intenso y coordinado para profundizar en el conocimiento y atención integral a estos enfermos. Los profesionales que atienden a estos pacientes se enfrentan no solo a una enfermedad de etiología, manejo y pronóstico multifactorial, sino también a una temática que ha sido testigo de un desarrollo ostensible en los últimos años.

Los propósitos del presente protocolo serán establecer el diagnóstico y manejo adecuados en los pacientes con tendencia a padecer de trombosis, pesquisar las principales causas de trombofilia en pacientes con fenómenos trombóticos arteriales y venosos, así como orientar la conducta terapéutica anticoagulante adecuada en estos pacientes.

Criterios de admisibilidad:

- Trombosis venosa o arterial antes de los 40 años.
- Trombosis sin causa aparente a cualquier edad.
- Trombosis o tromboflebitis recurrente a cualquier edad.
- Trombosis venosa en sitios no usuales como cerebral, mesentérica, portal, o venas hepáticas, renal, intestino y ojo.
- Historia familiar de trombosis.
- Trombosis secundaria a embarazo, contraceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo.
- Dos o más abortos espontáneos luego de descartarse otras causas como las ginecológicas, hormonales y genéticas.

- Dos o más fallo de fertilización *in vitro*.
- Necrosis de la piel, particularmente con el uso de cumarínicos.

Factores hereditarios de riesgo trombótico:

- Deficiencia de antitrombina.
- Resistencia a la proteína C activada.
- Factor V Leiden (FVR506Q).
- Deficiencia de proteína C.
- Deficiencia de proteína S.
- Disfibrinogenemia.
- Protrombina G20210A.
- Hiperhomocisteinemia.

Factores adquiridos de riesgo trombótico:

- Factores fisiológicos. Después de cirugía mayor, edad avanzada, inmovilización, obesidad, embarazo, viajes largos en ómnibus o avión.
- Medicamentos. Anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal.
- Enfermedades. Neoplasias, diabetes *mellitus*, hipertensión arterial, hiperlipidemias.
- Síndrome antifosfolípido.

Criterios diagnósticos

Evaluación inicial. El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombofilia debe ser realizado por médicos capacitados para identificar a los enfermos en las etapas tempranas de la enfermedad, evaluar adecuadamente su estado, plantear el tratamiento apropiado en cada momento y medir la respuesta al tratamiento.

Como cualquier otro proceso clínico la primera evaluación deberá incluir una historia clínica especializada y exploración física.

Perfil de pruebas para trombofilia aguda (fig. 8.4). Los estudios no deben realizarse en fase aguda, sino al menos pasados 3 meses del evento trombótico o del posparto y no antes de 30 días desde la suspensión de la terapia hormonal.[4]

Los estudios de genética pueden ser la excepción, pues no se modifican de ninguna manera —mutación del factor V Leiden, de la protrombina G20210A, de la metilentetrahidro folato reductasa (C677T y A1298C), del activador del inhibidor del plasminógeno (PAI 1), del factor XIII (V34L).

Las pruebas que se utilizará una vez pasada la fase aguda y en coordinación con el servicio de hematología, serán las siguientes:

- Proteína C.
- Proteína S.
- Actividad de antitrombina.
- Anticoagulante lúpico.
- Anticuerpos antifosfolípidos.
- Coagulograma y fibrinógeno.
- Hiperagregación plaquetaria.
- Homocisteína.
- Estudios recomendados para trombofilia hereditaria: proteína C, Proteína S, Antitrombina, mutación del factor V Leiden y de la protrombina G20210A.
- Otros estudios recomendados: determinación de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina, antiB2 GP y anticoagulante lúpico) para descartar el SAF que es la causa más frecuente de trombofilia adquirida.

En caso de trombosis en sitios inusuales además se debe descartar hemopatías como los síndromes mieloproliferativos crónicos.

Estudios no recomendados:

- Actividad del factor VIII. Las concentraciones aumentadas de este factor incrementan el riesgo trombótico, sin embargo, no hay un valor que defina el riesgo. Además, que este factor aumenta de forma reactiva a sepsis, cirugía, traumas, embarazo. Los pacientes del grupo sanguíneo O tiene menor concentración de este factor.
- Polimorfismos de la metilentetrahidrofolato reductasa. Riesgo bajo de recurrencias de trombosis y las concentraciones de homocisteína pueden aumentar por causas adquiridas.
- Síndrome de las plaquetas pegajosas. Existen pocos estudios clínicos con suficiente poder estadístico que demuestre el incremento del riesgo de trombosis, aunque algunos estudios sugieren que es un marcador importante en los pacientes con trombosis, fundamentalmente, en aquellos que no tienen ningún marcador asociado.[5]
- Polimorfismos del PAI 1.
- Polimorfismo del factor XIII.

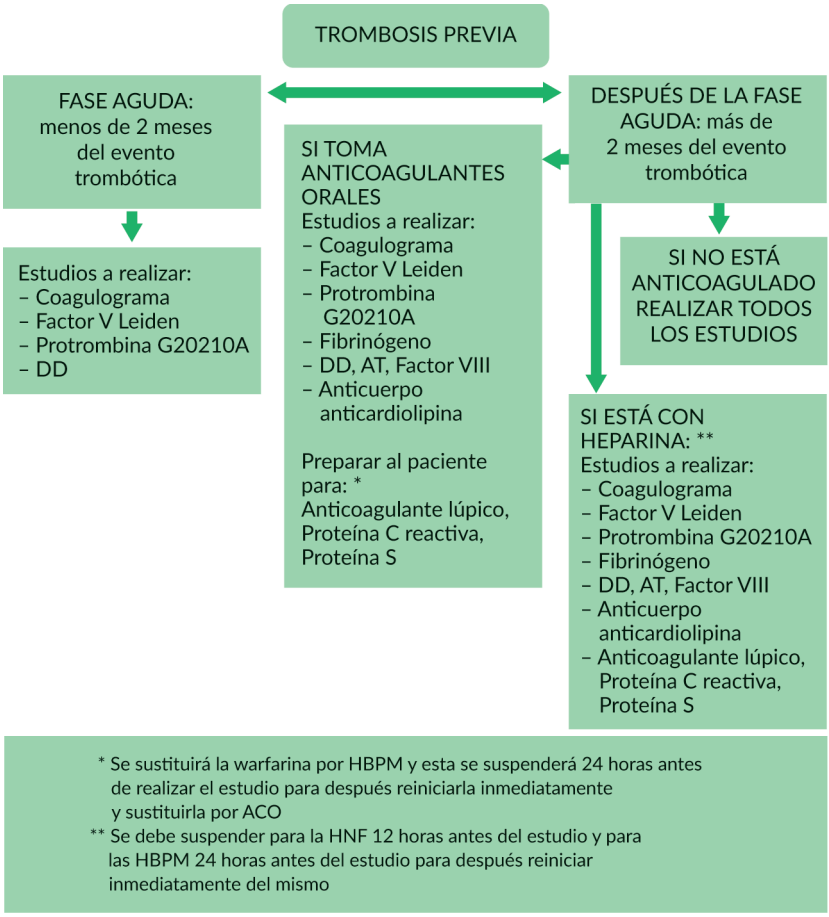


Fig. 8.4. Algoritmo diagnóstico en las trombofilias.

Recomendaciones terapéuticas

Manejo de los pacientes. El descubrimiento de nuevos factores congénitos en pacientes con TVP, o TEP y el convencimiento de que en la mayoría de ellas existen unas de las alteraciones referidas, incluyendo los factores adquiridos, han cambiado nuestras aproximaciones al diagnóstico. Por otro lado el mayor conocimiento de la acción de las heparinas totales y de las de bajo peso molecular, su combinación con los cumarínicos y los inhibidores del factor X activado y antitrombínicos ha influido en la terapéutica.[6]

Se debe clasificar a los pacientes en alto y bajo riesgo trombótico:

- Alto riesgo:
  - Síndrome antifosfolípido.
  - Deficiencia de AT.
  - Deficiencia de PC.
  - Deficiencia de PS.
  - FVL homocigótico.
  - PT20210 homocigótica.
  - Dobles heterocigóticos (FVL/PT20210) y otras trombofilias combinadas.
- Bajo riesgo:
  - FVL heterocigótico.
  - PT20210 heterocigótico.
  - Resistencia a la proteína C adquirida.
  - Hiperhomocisteinemia.

Terapéutica inicial. Una vez realizado el diagnóstico de trombosis, los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas y prevenir la embolización y la recurrencia.

Tratamiento "clásico". La piedra angular de este tratamiento inicial es la heparina clásica no fraccionada o la heparina de bajo peso molecular, simultáneamente o seguido de un fármaco de anticoagulación oral (cumarínicos) o anticoagulantes de acción directa (ACOD) que incluyen a los inhibidores de factor X activado y los inhibidores de la trombina.

Las heparinas no fraccionadas. Fue el primer medicamento utilizado, aunque su uso es marginal. La heparina sódica puede administrarse de forma intermitente cada 3 o 4 h (1 mg/kg/4 h), o en infusión continúa mediante bomba que, según algunos estudios, la administración intermitente origina más episodios hemorrágicos. En infusión continua, la dosis es de 18 UI/kg/h, precedida de un bolo entre 70 y 80 UI/kg.

La respuesta a la anticoagulación varía entre pacientes debido a que la droga se une inespecíficamente a proteínas del plasma y celulares, lo que hace necesario el monitoreo con tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) para el ajuste de dosis y poder alcanzar el rango terapéutico deseado.

Se deben alcanzar niveles de tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) entre 1,5 y 2,5 veces la relación entre los valores del paciente y la del control. Estos valores deben corresponder idealmente a los niveles plasmáticos de actividad contra el factor Xa entre 0,3 y 0,7 unidades por mililitros de anti-factor Xa.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) revolucionaron el tratamiento anticoagulante hace más de 30 años porque permitían la administración subcutánea con la misma eficacia que las no fraccionadas y mayor seguridad. Se unen menos inespecíficamente, tienen mejor biodisponibilidad, permiten una predicción mejor dosis-respuesta y pueden utilizarse sin monitoreo.

Son administradas subcutáneamente una o dos veces al día en dosis ajustadas al peso y generalmente sin monitoreo (tabla 8.19). Se emplean HBPM asociada con anticoagulantes orales. Se empezará con HBPM el primer día y el mismo día, o como máximo a las 24 h, se añadirá un cumarínico.

Tabla 8.19. Dosis de heparinas de bajo molecular más usadas

HBPM	Dosis profiláctica	Dosis terapéutica
Enoxaparina	40 mg	1 mg/kg cada 12 h
Nadroheparina	3750 UI	172 UI/kg cada día
Dalteparina	5000 UI	100 UI/kg cada 12 h

Dicumarínicos. Los antivitamina K, como el acenocumarol y la warfarina, han sido el tratamiento de preferencia por años en el proceso a largo plazo de los eventos trombóticos, pero los inconvenientes de estos son muchos con un rango terapéutico muy estrecho que obliga a controles sistemáticos y situaciones de sobredosificación o infradosificación, muchas veces impredecibles con el consiguiente riesgo de hemorragias y de ineficacia en la prevención de las recidivas respectivamente. Son fármacos con grandes interacciones con otros fármacos y con alimentos, en especial, los que tienen un alto contenido en vitamina K. Además, tienen un inicio de acción lento lo que hace necesario que su administración se solape durante unos días con los fármacos utilizados en la fase aguda, generalmente las HBPM. Dado a que la vida media del acenocumarol es de 8 a 10 h y de la warfarina de 36 a 42 h, se necesitan al menos de 2 a 3 días tras su primera administración para valorar su efecto anticoagulante mediante la medición del INR (razón internacional normalizada). La dosis inicial es generalmente entre 2 y 3 mg de acenocumarol y 5 mg de warfarina y se considera que el paciente esta anticoagulado cuando el INR está entre 2 y 3, momento de suspender la HBPM.[7]

Anticoagulantes de acción directa. Las investigaciones para encontrar una alternativa a los antagonistas de la vitamina K han desarrollado anticoagulantes orales con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad interindividual que pueden administrarse a una dosis fija sin necesidad de monitorizarse sistemáticamente y con pocas interacciones. En la actualidad existen 3 inhibidores directos del factor X activado (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán).[6]

Aunque estos anticoagulantes suelen ser más seguros, no existen antídotos que neutralicen el efecto de todos ellos, solo está aprobado el del dabigatrán (idarucizumab).[8] El tratamiento de la hemorragia relacionado con ellos consiste en medidas generales de soporte vital, transfusión de hemocomponentes. En algunos casos como el dabigatrán se puede acelerar su eliminación por diálisis o diuresis forzada y puede ser necesario la administración de complejo protrombínico o factor VIIa recombinante.[6,9]

En la fase aguda del tratamiento anticoagulante se han testado el rivaroxabán y el apixabán (tabla 8.20). En el caso del apixabán se debe administrar una semana al doble de la dosis habitualmente usada en el tratamiento a largo plazo que sería 10 mg cada 12 h

y luego mantener 5 mg cada 12 h y en el caso del rivaroxabán el doble igual de la dosis a razón de 15 mg cada 12 h por 3 semanas y mantener 20 mg diarios.[9]

Tabla 8.20. Nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Betrixabán
Mecanismo	Inhibidor de la trombina	Inhibidor del Xa	Inhibidor del Xa	Inhibidor del Xa	Inhibidor del Xa
Nombre comercial	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Savaysa	-
Concentración máxima	Entre 1,5 y 3 h	Entre 2 y 4 h	Entre 1 y 3 h	Entre 1 y 1,5 h	-
Vida media	Entre 2 y 17 h	Entre 9 y 13 h	Entre 8 y 15 h	Entre 9 y 11 h	19 h
Excreción renal	80 %	66 %	25 %	35 %	5 %
Dosis de prevención	Entre 150 y 220 mg/día	10 mg/día	2,5 mg/cada 12 h	-	80 mg/día
Dosis de tratamiento	15 mg cada 12 h	150 mg cada 12 h x 21 días, luego 20 mg día	5 mg cada 12 h	60 mg día	-
Dosis de inicio	Puente con HBPM	Desde inicio	Desde inicio	HBPM 5 días previos sin puente	-
Reversión	Idarucizumab	Adenaxet	-	-	-

Dónde realizar la anticoagulación: Ambulatoriamente desde el primer día y hospitalizado cuándo:

- Presencia de otra enfermedad asociada.
- La trombosis venosa profunda sea ileofemoral extensa.
- Exista gangrena.
- El tromboembolismo pulmonar es sintomático.
- Gran posibilidad de diátesis hemorrágica (por ejemplo, úlcera gastrointestinal, hipertensión arterial no controlada).

Indicaciones y duración:

- Pacientes asintomáticos diagnosticados dentro de un estudio familiar: No se anticoagulará y se realizará profilaxis en situaciones de riesgo de TVP y síntomas que requieran tratamiento médico.
- Pacientes con un episodio trombótico con una causa conocida y luego asintomático: el tratamiento anticoagulante será de 6 a 12 meses.
- Pacientes con 2 o más episodios trombóticos, trombosis grave (TEP grave, trombosis cerebral, mesentérica o porta) o trombofilia de alto riesgo: se debe valorar tratamiento anticoagulante de forma indefinida.
- Pacientes gestantes: Durante la gestación ocurren cambios en el sistema hemostático que condicionan un estado de hipercoagulabilidad. Las trombosis en este periodo es

una importante causa de morbimortalidad materna. El riesgo de desarrollar una trombosis es más alto en gestantes con antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica y en las que presentan trombofilia.[10] Toda mujer en edad fértil gestante con diagnóstico de trombofilia hereditaria o adquirida, debe remitirse al Hospital Gineco-osbtétrico Ramón González Coro o al Hospital Clínico Quirúrgico Enrique Cabrera para su seguimiento por hematólogos y obstetras, ya que ambas instituciones cuentan con personal calificado para la atención a estas pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Santandreu M de JB, López YÁ, Castex TRF, Seco FG, García YM de O, Bustillo EAG. Morbi-mortalidad de la enfermedad tromboembólica venosa en el Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2022; 23(1):e320. Disponible en: https://revangiologia.sld.cu/index.php/ang/article/view/320/357
2. Ángel G, Vargas Ruiz, Gabriel Á, Ruiz V. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias. Correspondencia. Rev Hematol Mex. 2019;20(2):79-85. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2019/re192c.pdf
3. Noroña CD. Trombofilias hereditarias. Rev Cient Cienc Méd. 2015;18(1):43-9. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332015000100009
4. Castro N, Rodríguez M, Zafra D, Martínez J. Trombofilia y trombosis. Medicine. 2020;13(22):1259–66. DOI: https://doi.org/10.1016/j.med.2020.12.004
5. Castañeda M, Carballo TI, Gómez M, Torres W, Cepero K, González O. Marcadores de trombosis en pacientes con trombofilia. Rev Cubana Med. 2014;53(1):14-24. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000100003&lng=es
6. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2013;13(C):33-41. DOI: https://doi.org/10.1016/S1131-3587(13)70057-8
7. Trujillo AJ. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. Rev Clín Esp. 2020:220(S1):57-68. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.009
8. Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. Rev Chil Cardiol. 2017;36(3):254–63. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v36n3/0718-8560-rchcardiol-36-03-00254.pdf
9. Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, Bottaro F, Casais P, Korin J, et al. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACs) anti Xa y anti IIa. Medicina (Buenos Aires). 2022;82:1–55. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000300001
10. Redondo A, Carmona E, Barroso JL. Actualización sobre trombofilias y gestación. Clín Invest Ginecol Obstetr. 2022;49(4):100794. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gine.2022.100794



Anemia en la enfermedad renal crónica

Dagoberto Semanat Vaillant, Iamara Yaicel Castro Licea,
Randolfo Torres Martínez, Didiala Jústiz Montero

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) y su severidad aumenta conforme disminuye la función renal. En 1836 Richard Bright describió, entre otros síntomas presentes en los pacientes urémicos, la palidez. Esta constituye el resultado de una reducción en la producción de eritrocitos y a un acortamiento de su vida media, usualmente cuando el filtrado glomerular (FG) disminuye por debajo de 30 a 40 mL/min.[1,2]

El daño renal progresivo origina una merma de las funciones detoxificadoras del mantenimiento de la homeostasis del medio interno y de la producción de hormonas del riñón. Entre esas hormonas, la eritropoyetina endógena es fundamental para mantener los niveles normales de la hemoglobina en respuesta a la hipoxia tisular, su déficit unido a la presencia de otras toxinas acumuladas en los enfermos renales crónicos justifica que la anemia sea considerada una manifestación urémica propia de la azotemia y como una complicación por su repercusión cardiaca, circulatoria y sistémica.[1-4]

El mecanismo interno que provoca el déficit de eritropoyetina aún no está claro, puede estar ocasionado por la pérdida de la capacidad de producción de esta, directamente por las células endoteliales de los capilares peritubulares o por el disbalance en la regulación del factor de transcripción inducible por la hipoxia (HIF, por sus siglas en inglés), con inhibición de la prolinhidroxilasa y por esta vía del gen productor de eritropoyetina.[4-6]

En los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada existe además un déficit relativo de eritropoyetina, de tal modo que, aunque los niveles séricos pueden ser normales, son inapropiados para el nivel de hemoglobina que presentan. Por otro lado, puede haber una secreción hepática de eritropoyetina que puede estar estimulada por episodios de hepatopatía, como fue demostrado en pacientes en hemodiálisis hace muchos años. Además, existen células remanentes productoras de eritropoyetina a nivel renal y a otros niveles, con

rendimiento suficiente para mantener a pacientes en hemodiálisis con ausencia de anemia y sin necesidad de AEE, esta situación es más frecuente en casos con largo tiempo en tratamiento renal sustitutivo, en pacientes con enfermedad poliquística y en casos de hepatopatía por virus C. Por tal motivo, se sobrentiende que la severidad de la anemia no es estrictamente lineal con la disminución de la intensidad del filtrado glomerular, presentando una gran variación individual, es más frecuente a partir de 30 mL/min en los pacientes no diabéticos, de 45 mL/min en los diabéticos y alcanza su máxima expresión en los pacientes sometidos a tratamientos de hemodiálisis, estando presente en un 85 al 95 % de los pacientes que inician en esta terapia.[4-7]

Esta anemia se describe como hipoproliferativa, no regenerativa, en general, normocítica, normocrómica con reticulocitos normales o disminuidos. A ella contribuye además la disminución de la vida media de los hematíes y otros factores etiológicos como son las hemoglobinopatías, el déficit de hierro, el hiperparatiroidismo, el hipotiroidismo, las enfermedades inflamatorias crónicas y agudas, la intoxicación por aluminio y la macrocitosis ocasionada por la deficiencia de folatos o vitamina B12.[1,4-8]

La clonación del gen de la eritropoyetina humana, en 1985, condujo a la disponibilidad de la eritropoyetina humana recombinante (EPOhur), introducida a la práctica clínica a partir de 1986, desde entonces constituye el tratamiento de elección en estos pacientes. Recientemente se ha utilizado el término agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) para denominar aquellas drogas utilizadas con el fin de estimular la síntesis de hemoglobina en estos enfermos, las cuales con sus beneficios cardiovasculares y no cardiovasculares han equiparado la calidad de vida de los pacientes en diálisis a la de aquellos que viven con un injerto renal exitoso considerándose el más importante aporte al tratamiento de los enfermos renales crónicos luego del advenimiento de la diálisis de suplencia.[1,5,6,8]

La corrección de la anemia conlleva efectos beneficiosos cardiovasculares y no cardiovasculares, incremento en la supervivencia, disminución de la morbi-mortalidad y mejoría sustancial de la calidad de vida, demostrándose que muchos de los síntomas que tradicionalmente constituían el "síndrome urémico", son reversibles y dependientes de la anemia. Estos antecedentes revelan la necesidad de estandarizar y optimizar el manejo diagnóstico y terapéutico de la anemia en la ERC, disminuir los gastos asociados con ella y mejorar la calidad de vida de nuestros enfermos.[7,9,10] Para lograrlo se ha realizado la revisión y actualización de este protocolo que desde su puesta en práctica en el año 2006 pretende establecer una estrategia asistencial bien definida y organizada, aplicando las experiencias internacionales ajustadas a la institución, con un enfoque multifactorial y carácter multidisciplinario.

Criterios diagnósticos

Se debe considerar anemia en estos pacientes cuando la Hb y/o el Hto declinan un 80 % de los niveles medios normales:

- Mujeres 80 % de Hto 41= 33 %, hombres 80 % de Hto 47 = 37 %.

- Hb menor que 11 g/dL o Hto menor que 33 % en mujeres premenopáusicas y pacientes prepuberales.
- Hb menor que 12 g/dL o Hto menor que 37 % en adultos varones y mujeres posmenopáusicas.

Estudio de la cinética de hierro:

- Hierro sérico según valores de referencia (aunque de poco valor, es considerado útil): Hombres: entre 10,6 y 28,3 µmol/L o entre 59 y 158 µg/dL; mujeres: entre 6,6 y 26,0 µmol/l o entre 37 y 145 µg/dL.
- Recuento absoluto de reticulocitos según valores de referencia: entre 23 y 93 x 10^9/L; entre 0,5 y 1,5 % de glóbulos rojos.
- Ferritina sérica: considerar anormal los niveles inferiores a 200 mg/L. Déficit absoluto de hierro.
- Saturación de transferrina: anormal menor de 20 %. Déficit funcional de hierro.
- Hematíes hipocromos: mayor o igual que 10 % se considera inadecuado.
- Concentración hemoglobina reticulocitaria disminuida (valor de referencia mujeres: 30 a 200 µg/mL; hombres: 30 a 300 µg/mL).

Objetivos del tratamiento de la anemia:

- Reducir al mínimo la administración de transfusiones.
- Erradicar los síntomas asociados a la anemia y mejorar la calidad de vida.
- Reducir los efectos secundarios de la anemia en otros órganos y funciones, como el aparato cardiovascular, la capacidad intelectual o la función sexual.
- Reducir al mínimo los posibles efectos secundarios del tratamiento de la anemia.

Criterios de respuesta:

- Respuesta inadecuada a los estimulantes de la eritropoyesis: Sospechar en caso de necesidad de aumento de la dosis de estimulantes de la eritropoyesis para mantener un cierto nivel de Hb o ante la disminución progresiva en el nivel de Hb con la misma dosis de estimulantes de la eritropoyesis.
- Resistencia al tratamiento: se debe considerar cuando no se consigue alcanzar la Hb diana con altas dosis de FEE (mayor que 300 UI/kg/semana de eritropoyetina o mayor que 1,5 µg/kg/semana de darbepoetina).
- Índice de resistencia a la eritropoyetina: dosis de eritropoyetina (unidades/kg/semana)/valor de Hb (g/L).
- Se considerará que existe resistencia a la acción de la eritropoyetina cuando el índice es mayor o igual a 10.

A continuación, se exponen los algoritmos para el diagnóstico de la anemia y su tratamiento en las figuras 8.5, 8.6 y 8.7.

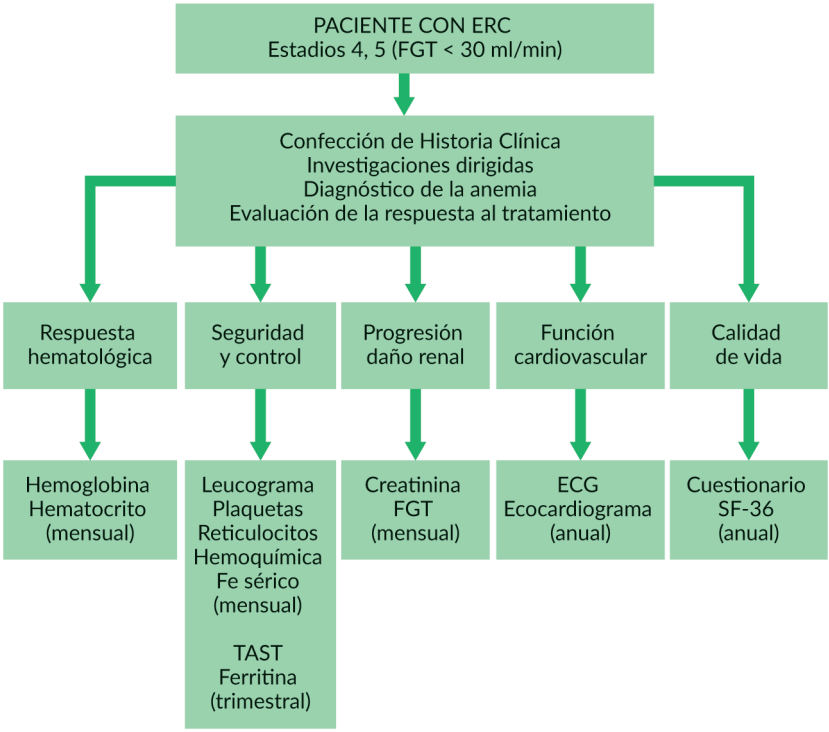


Fig. 8.5. Algoritmo diagnóstico para la anemia en la enfermedad renal crónica.

El hierro es esencial para lograr y mantener una eritropoyesis efectiva. Las pérdidas frecuentes, unidas a una demanda incrementada, sobrepasan la capacidad intestinal de absorción, ya comprometida en la uremia, para mantener repletas las reservas corporales; es indispensable el monitoreo de estas y el aporte de suplementos férricos. Se recomienda testar el metabolismo de hierro luego de una semana a 15 días del último empleo por vía intravenosa con un periodo mínimo de cada tres meses.

Se considera prudente realizar con frecuencia estudios de sangre oculta en heces fecales e incluso endoscopía digestiva con el objetivo de descartar causas frecuentes de pérdidas de hierro en los enfermos renales.

En los pacientes sin diálisis se puede iniciar con sales de hierro por vía oral entre 200 y 800 mg de hierro elemental al día, teniendo en cuenta la tolerancia individual y la posible interacción con otros medicamentos de uso frecuente en estos pacientes, como pueden ser las sales de calcio. En los pacientes en hemodiálisis la vía intravenosa se considera la óptima, entre 50 y 100 mg semanal.

Se debe considerar el empleo de otros derivados de hierro intravenoso que pueden ser mejor tolerados que los formulados con dextrán y que permitirían una mejor individualización del tratamiento.

Hay que descartar toda causa de anemia no renal o todo factor que contribuya a esta con el objetivo de resolver o amortiguar su impacto ante del inicio con la terapia con

estimulantes de la eritropoyesis, debe garantizarse además que no existan estigmas de carencia marcial o funcional de hierro.

También preservar el uso de estimulantes de la eritropoyesis para los pacientes con anemia renal con Hb inferiores a 10 g/dL. Valorar de manera individual y de acuerdo con su grado de comorbilidad cardiovascular y actividad física en los ancianos, la necesidad de tratarla con valores de Hb incluso superiores a 10 g/dL.

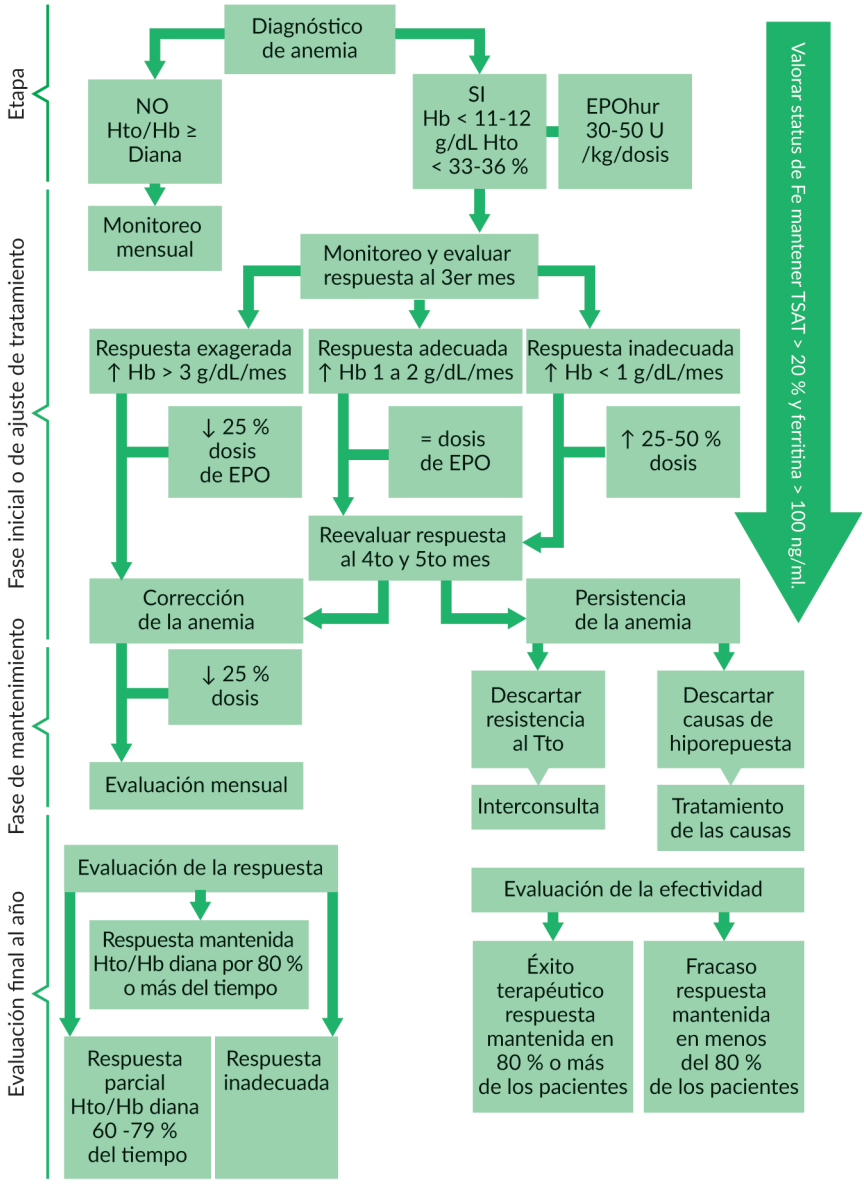


Fig. 8.6. Algoritmo terapéutico en la enfermedad renal crónica.

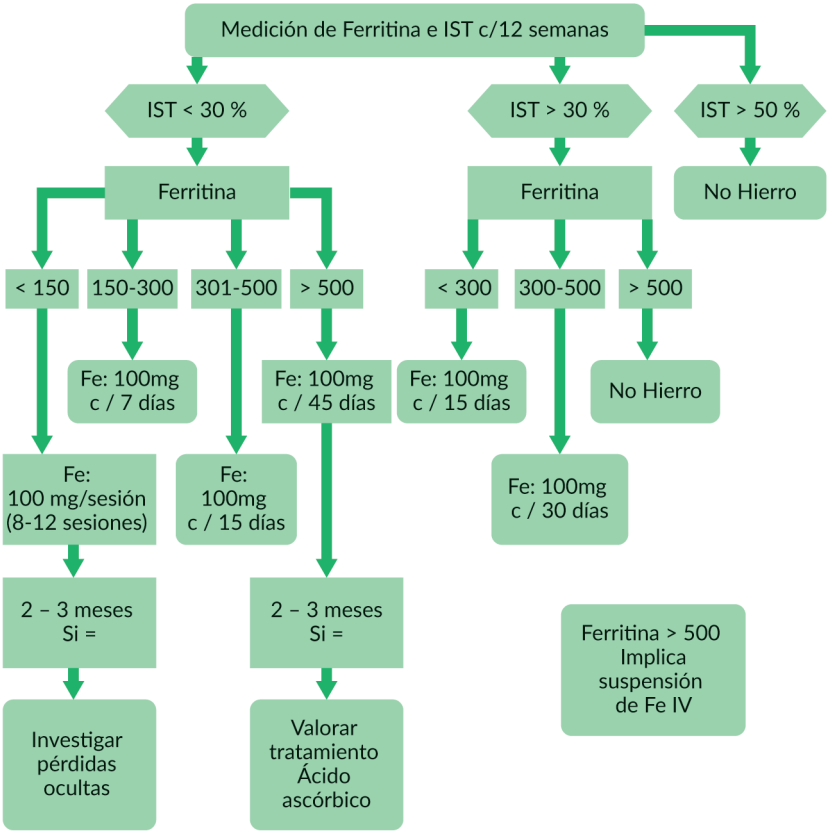


Fig. 8.7. Algoritmo para la administración de hierro intravenoso en el paciente en hemodiálisis.

En etapa de mantenimiento tratar de mantener la hemoglobina sin sobrepasar más de 12,5 g/dL, cuestionándose utilizar dosis superiores a 8 000 unidades por semana de EPOhur ni tampoco buscar incremento de la hemoglobina con dosis crecientes de esta.

No debe iniciarse tratamiento con estimulantes de la eritropoyesis en aquellos pacientes que no presenten un control adecuado de la tensión arterial, de igual manera estos fármacos deben ser manejados con mucha precaución de existir antecedentes personales de accidente vascular encefálico o malignidad. Hasta un 33 % de los enfermos renales pueden necesitar incremento de la dosis de los antihipertensivos o reaparecer una hipertensión que había sido eliminada previamente. Las convulsiones y los ictus se asocian a uso de dosis elevadas de estimulantes de la eritropoyesis o a incrementos abruptos y en exceso de la hemoglobina. Recientemente se ha descrito mortalidad por cáncer incrementada ante antecedentes de cáncer de pulmón, de cabeza, cuello, así como de mama, esto último ha provocado que los órganos regulatorios estadounidenses y europeos hayan determinado que se establezcan alertas de seguridad en las etiquetas de los estimulantes de la eritropoyesis.

A continuación, se relacionan un grupo de fármacos que actualmente están en distintas fases de ensayos clínicos y que pueden constituir la base del tratamiento de la anemia renal en los próximos años.

Agentes eritropoyetina-miméticos. Dentro de este grupo, se incluyen aquellas moléculas peptídicas que actúan sobre los receptores de eritropoyetina de manera similar a como lo hace la eritropoyetina endógena. El primer eritropoyetina-mimético que se ha llegado a comercializar es el peginesatide (Hematide®), constituido por dos cadenas peptídicas de 21 aminoácidos cada una, unidas a un grupo polietilenglicol. Su vida media se estima en unas 80 h y puede ser administrado en una inyección mensual, sin diferencias entre las vías intravenosa o subcutánea. Fue aprobado por la FDA en 2012, solo para uso en hemodiálisis y al no precisar de la tecnología genética para su fabricación, se trata de un producto más barato que la epoetina. Estudios preliminares demostraron otras potenciales ventajas, tales como, la ausencia de inmunogenicidad, por lo que podría ser empleado en casos de aplasia pura de células rojas, y su mayor eficacia en casos de pacientes más resistentes a otros estimulantes de la eritropoyesis. No obstante, datos luego de la comercialización han mostrado reacciones graves de hipersensibilidad con varios fallecidos, motivo por el que la FDA retiró su aprobación. Parece razonable pensar que en un mercado tan altamente competitivo como el de los estimulantes de la eritropoyesis, el futuro de peginesatide puede ser bastante oscuro. En la actualidad, existen otras proteínas de fusión con propiedades eritropoyetina-miméticas, que están en fases iniciales de estudio.

Agentes estimulantes de eritropoyetina endógena Inhibidores de la prolil-hidroxilasa (PHI) (ej.: roxadustat, daprodustat). Estas nuevas moléculas son capaces de incrementar la eritropoyesis por dos mecanismos: el primero es mediante la estabilización de los niveles del factor inducible por la hipoxia HIF-2 alfa, que a su vez estimula la síntesis de eritropoyetina renal y hepática, y el segundo es a través de una mejoría del metabolismo férrico, bloqueando el efecto de la hepcidina. Por tanto, los PHI actúan de manera fisiológica, con los mismos mecanismos de acción con los que el organismo se adapta a la menor presión de oxígeno en altitud, con una serie de ventajas como son la capacidad de aumentar los niveles de hemoglobina mediante la estabilización de HIF, con lo que se evitan sus fluctuaciones, tienen administración oral, permiten mejorar la movilización de hierro y presentan un buen perfil de seguridad. Se estima pueden ser una buena alternativa en el futuro para el manejo de la anemia en pacientes con ERCA, especialmente si el precio resultara competitivo con respecto a los estimulantes de la eritropoyesis. Son necesarios estudios a más largo plazo para asegurar que el potencial efecto de HIF sobre la angiogénesis no presenta efectos adversos.

Agentes anti-hepcidina. Se ha desarrollado un fármaco específico anti-hepcidina del que ya se dispone de la primera publicación en humanos, conocido como lexaptepid, es capaz de aumentar los niveles séricos de hierro y el índice de saturación de transferrina en sujetos en los que previamente se ha desarrollado un incremento de hepcidina inducido por endotoxinemia. El tratamiento se acompaña de buena tolerancia lo que representa otra nueva vía para el manejo de la anemia asociada a inflamación.

Los inhibidores de la activina como sotatercept pueden actuar mejorando la anemia, retrasando las calcificaciones vasculares y mejorando la estructura y densidad ósea.

Referencias bibliográficas

1. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. Clin Chem. 2013;59(3):462-5. DOI: https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.184259
2. Alcalde G, Alcázar R, Angoso M, Arenasd M.D, Arias M. Guía de unidades de hemodiálisis 2020. Rev Soc Esp Nefrol. Nefrología. 2021;4(S 1):1–77. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.011
3. Yang CW, Harris DCH, Luyckx VA, Nangaku M, Hou FF, Garcia Garcia G, et al. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. Kidney Int Suppl. 2020(10):e24–e48 DOI: https://doi.org/10.1016/j.kisu.2019.11.010
4. Santos Y, Ramos E, Trujillo R, Fariña R, Vladez JA, et al. Factores de riesgo cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Acta Méd. 2015;9(1). Disponible en: http://www.revactamedicacentro.sld.cu/templates/images/normas para autores.pdf
5. Cedeño S, Goicoechea M, Torres E, Verdalles U, Pérez de Jose A, Verde E, et al. Predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrol. 2017;37(3):293-300. Disponible en: https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699516301540
6. Nitta K, Limuro S, Imai E, Matsuo S, Makino H, Akizawa T, et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: findings from the CKD-JAC study. Clin Exp Nephrol. 2019;23(1):85-98. DOI: https://doi.org/10.1007/s10157-018-1605-z
7. Gómez JM, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. Rev Soc Esp Nefrol. 2016;36(3):e1-e52. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.006
8. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Bragg-Gresham J, Chen X, Gipson D, et al. US renal data system 2019 annual data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2020;75(1Suppl1):A6-A7. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.09.003
9. Inserra F, Torres ML, Alles A, Bonelli CW, Ceci R, Corradino C, et al. Evaluación de la función renal para la detección y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Documento multidisciplinario de Consenso 2021. Especial atención sobre situaciones clínicas específicas (Resumen ejecutivo). Rev Nefrol Dial Traspl. 2021;41(4):300-3. Disponible en: https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/720
10. Cases A, Puchades MJ, Sequera P de, Quiroga B, Martin Rodriguez L, Gorriz JL, et al. Iron replacement therapy in the management of anaemia in non-dialysis chronic renal failure patients: Perspective of the Spanish Nephrology Society Anaemia Group. Nefrologia (Engl). 2021;41(2):123-136. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.00

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 9

Enfermedades del sistema renal



Glomerulopatías primarias

Martha Verónica González Álvarez, Pedro Ponce Pérez,
Famet Caridad Alfonso Sat

Los trastornos que afectan la integridad morfológica y funcional del glomérulo se conocen como glomerulopatías. Se denominan primarias por ser el glomérulo el tejido predominantemente afectado y, aunque su etiología y patogenia (señalada como multifactorial) no han sido aun completamente establecidas, se le señala al papel inmunológico un factor primordial. Sus expresiones clínicas son variadas, dependen de la estructura glomerular afectada y la intensidad del daño, por lo han sido agrupadas para su estudio en diferentes síndromes.[1-5]

Las lesiones glomerulares pueden manifestarse en forma de alteraciones urinarias asintomáticas o síndromes clínicos, como los síndromes nefrótico y nefrítico, hematuria macroscópica, proteinuria e insuficiencias renales aguda y crónica. Ante esta variedad de presentaciones, se hace necesario establecer una guía de actuación asistencial que garantice el diagnóstico, tratamiento y prevención de las glomerulopatías primarias.

Criterios diagnósticos

La figura 9.1 presenta el algoritmo diagnóstico de glomerulopatías primarias.

Historia clínica:

- Anamnesis: orinas espumosas, hematuria, disminución del volumen de diuresis.
- Examen físico: edemas, hipertensión arterial.

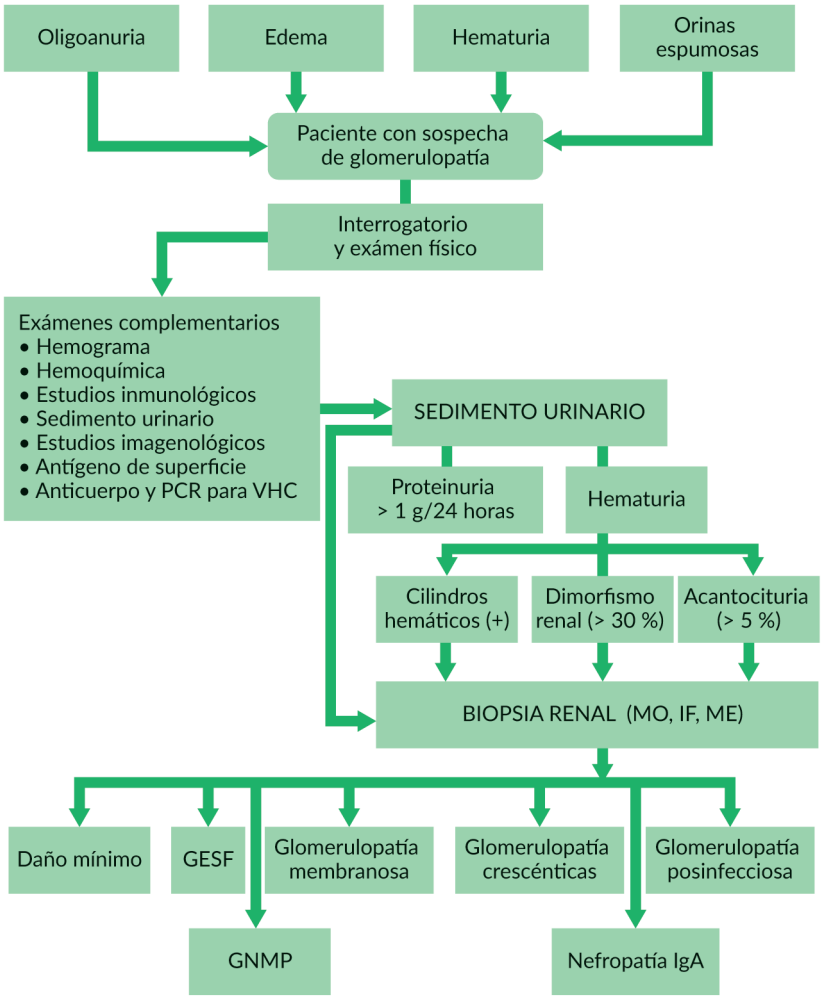


Fig. 9.1. Algoritmo diagnóstico de glomerulopatías primarias. Fuente propia. *Leyenda:* PCR, proteína C reactiva. VHC, virus de hepatitis C. MO, microscopía óptica. IF, inmunofluorescencia. ME, microscopía electrónica. GESF, glomeruloesclerosis segmentaria y focal. GNMP, glomerulonefritis membrana-proliferativa.

Exámenes complementarios:

- Biopsia renal: es el estudio que establece el diagnóstico definitivo del tipo de enfermedad glomerular primaria.
- Alteraciones del sedimento urinario.
- Hematuria macroscópica persistente sin o con proteinuria de rango nefrótico.
- Microhematuria persistente, sin o con proteinuria de rango nefrótico.
- Proteinuria aislada persistente de rango no nefrótico.

Pruebas diagnósticas básicas o confirmatorias:

- Laboratorio clínico: hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG/eritrosedimentación), acantocituria, glicemia, creatinina, urea, filtrado glomerular calculado, proteinograma, lipidograma, coagulograma mínimo, dosificación de inmunoglobulinas, conteo de Addis de 2 horas, proteinuria de 24 horas.
- Estudios microbiológicos: exudado nasofaríngeo, urocultivo, antígeno de superficie, anticuerpo para virus hepatitis C (VHC) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Inmunología: C_3, C_4, anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimembrana basal glomerular, inmunocomplejos circulantes (ICC).
- Imagenología: ultrasonido renal con mensuración, tracto urinario simple.
- Biopsia renal: microscopía óptica, inmunofluorescencia, microscopía electrónica.[4]

Diagnóstico histológico por tipo de glomerulopatía primaria

Enfermedad por cambios mínimos. Es más común en niños. Representa del 70 al 90 % de los síndromes nefróticos de los niños menores de 10 años y el 50 % en niños mayores. También causa del 10 al 15 % de los síndromes primarios en adultos. El rasgo clínico fundamental es el comienzo de proteinuria intensa, hipoalbuminemia e hiperlipemia.

Microscopía óptica: no se observan lesiones glomerulares. La lesión tubular más significativa es un aumento de las gotas de reabsorción de proteínas y lípidos en las células epiteliales tubulares.

Inmunofluorescencia: no hay presencia de inmunoglobulinas.

Microscopía electrónica: borramiento de los procesos podocitarios, lo que hace que la enfermedad por cambios mínimos sea un diagnóstico de exclusión.

Glomeruloesclerosis segmentaria y focal. No es una enfermedad única, es un síndrome clínico patológico con causas y mecanismos patogénicos múltiples, así como opciones terapéuticas limitadas. El rasgo clínico que la identifica es la proteinuria nefrótica o no nefrótica. El rasgo patológico esencial es la consolidación o cicatrices que pueden tener varios patrones histológicos.

Clasificación de la esclerosis segmentaria y focal:

- Variante no especificada (VNE): lesiones que no tienen rasgos distintivos de ninguna de las otras variantes.
- Predilección perihiliar de las lesiones y presencia de hialinosis.
- Colapsante: colapso focal y segmentario o global de los capilares glomerulares con obliteración de las luces capilares.
- Lesión *tip*: consolidación del segmento glomerular que es adyacente al origen del túbulo proximal y, por tanto, opuesta al hilio.
- Celular: lesiones que recuerdan a la variante *tip*, pero con mayor distribución en el penacho glomerular y no confinadas a la punta.

Microscopía de inmunofluorescencia: los glomérulos y segmentos no esclerosados no muestran tinción por inmunoglobulinas o complementos en todas las variantes histológicas. Los segmentos escleróticos muestran tinción irregular de C_3, C1q e IgM.

Microscopía electrónica: borramiento de los procesos podocitarios.

Nefropatía membranosa. Es una de las causas más comunes de síndrome nefrótico en adultos. La forma primaria es causada por anticuerpos específicos para el receptor de tipo M de la fosfolipasa A_2 (PLA2R).

Microscopía óptica: engrosamiento difuso global de la pared capilar en ausencia de una hipercelularidad glomerular significativa.

Inmunofluorescencia: tinción de la pared capilar difusa, global y granular, para inmunoglobulinas y complementos. La tinción más frecuente es la de inmunoglobulina G (IgG). La IgG-4 es la subclase más prominente en los depósitos de la pared capilar en la nefropatía membranosa primaria. La tinción de C_3 con intensidad baja está presente en más del 95 %.

Microscopía electrónica:

- Estadio I: depósitos densos subepiteliales, sin reacción de la membrana basal adyacente.
- Estadio II: proyecciones de la membrana basal adyacente a los depósitos.
- Estadio III: depósitos rodeados con membrana basal.
- Estadio IV: engrosamiento de la membrana basal con zonas lucentes irregulares.

Glomerulonefritis membrana-proliferativa y glomerulopatía C_3. Son un grupo de enfermedades con morfología similar, pero patogenia distinta. Habitualmente se han clasificado desde el punto de vista patológico en tres tipos: tipo I, tipo II (enfermedad por depósitos densos) y tipo III. Con los avances en la compresión de los diferentes mecanismos patogénicos, ha surgido una nueva clasificación basada en los hallazgos de la microscopía de inmunofluorescencia.

- Glomerulonefritis membrana-proliferativa mediada por inmunocomplejos y la activación de la vía clásica del complemento.
- Glomerulonefritis membrana-proliferativa mediada por el complemento causada por la activación desregulada de la vía alterna del complemento. Incluye una nueva categoría de enfermedades:
  - Glomerulopatía C_3, que comprende la enfermedad por depósitos densos.
  - Glomerulonefritis C_3.

Tipo 1:

- Microscopia óptica: lesión difusa que afecta mesangio y asas capilares glomerulares. Aumento de matriz mesangial, proliferación de polimorfonucleares (PMN) y monolitos. Asas capilares engrosadas y disminución de la luz, imagen de doble contorno.

- Inmunofluorescencia: depósito de C_3, IgG y otras menos constantes. Depende de la etiología.
- Microscopía electrónica: depósitos granulares finos mesangiales, subendoteliales e intramembranosos y subepiteliales a lo largo de la pared capilar.

Tipo 2:

- Microscopia óptica: similar a tipo 1, pero menos proliferación celular y de matriz. Pueden observarse glomérulos normales con engrosamiento aislado de asas.
- Inmunofluorescencia: depósitos lineales.
- Microscopía electrónica: depósitos electrodensos englobados en la membrana basal glomerular, tubular y cápsula de Bowman.

Tipo 3:

- Microscopia óptica: iguales características que tipo 1. Depósitos subepiteliales y proyecciones especulares de la membrana basal glomerular.
- Inmunofluorescencia: depósitos de C_3 y ocasional IgM, IgG.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva y glomerulonefritis crescéntica. La glomerulonefritis rápidamente progresiva es un síndrome clínico caracterizado por una pérdida rápida de función renal, acompañada por oliguria o anuria, hematuria y proteinuria de origen glomerular. Cuando la glomerulonefritis rápidamente progresiva se presenta de forma agresiva, por lo general tiene una extensa formación de semilunas. Por esto, también se utiliza el término glomerulonefritis crescéntica para nombrarla.

Glomerulonefritis difusa aguda o posinfecciosa. Es una enfermedad que afecta a los niños de forma primaria, con un pico de incidencia entre los 2 y 6 años de edad. Representa el 15 % en los adultos mayores de 40 años. Su presentación clásica es en forma de síndrome nefrítico, aunque pueden ocurrir formas asintomáticas o llegar al fracaso agudo oligúrico.[2]

Nefropatía por inmunoglobulina A. Es una de las formas más comunes de glomerulonefritis en países desarrollados con baja prevalencia de enfermedades infecciosas. Tiene como rasgo clínico hematuria macroscópica como presentación inicial en el 40 a 50 % de los casos.

Tratamiento

Tratamiento general:[6-10]

- Reposo relativo. Solo en casos de edemas, para facilitar eliminación.
- Dieta. Proteínas de 0,8 a 1 g/Kg de peso por día. Restringir ingesta de sodio en pacientes con edemas, hipertensos y con presencia de proteinuria.

- Diuréticos. Comenzar con diuréticos de asa en forma creciente. Son los de elección por vía endovenosa cuando el cuadro hidropígeno es de moderado a severo, pues esto influye en la absorción de los fármacos cuando se administran por vía oral.
  - Furosemida: tableta 40 mg, hasta 360 mg/día, vía oral. Ámpulas 20 o 50 mg, hasta 100 mg/6 h, intravenoso.
  - Tiazidas y ahorradores de potasio: de acuerdo a la evolución clínica y al grado de función renal, su uso está limitado en estadios avanzados de enfermedad renal crónica. Se usan generalmente combinados con diuréticos de Asa.
  - Hidroclorotiazida: tableta 25mg, 50 mg/día, vía oral.
  - Espironolactona: tableta 25 mg, 25 mg/día, vía oral.
- Expansores plasmáticos. Deben estar limitados para lograr una respuesta diurética efectiva, asociados a bolos de furosemida. 100 o 200 mg media hora después de su uso.
- Ultra filtración pura. Casos en que la expansión de volumen conlleva un compromiso hemodinámico.
- Tratamiento antihipertensivo. Fundamentalmente fármacos de acción antiproteinúrica). Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II), en cualquiera de sus presentaciones.
- Tratamiento de la dislipidemia. Estatinas en cualquiera de sus presentaciones. Deben ser usadas al acostarse, excepto la lovastatina que se administra con la comida.
- Heparina de bajo peso molecular, como profilaxis de los fenómenos trombóticos, sobre todos en el síndrome nefrótico de la lesión mínima.

Tratamiento renoprotector:[3,6-10]

- Dieta normoproteica, hipograsa e hiposódica. Si hay evidencias de enfermedad renal crónica, 60 a 80 g/día de proteínas de origen animal.
- Tratamiento de la dislipidemia. Estatinas.
- Tratamiento antihipertensivo: preferentemente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas de receptores de la angiotensina (ARA) buscando, además su efecto antiproteinúrico. Su uso en dosis toleradas está justificado en pacientes con proteinuria, aun en ausencia de hipertensión arterial.
- Uso de espironolactona: tabletas 25 mg, 25 mg/día, vía oral. Como fármaco antiproteinúrico, vigilando siempre la hiperpotasemia como efecto adverso, sobre todo si se usa en combinación con IECA o ARA II.

Tratamiento específico por tipo de glomerulopatía primaria:[3,6-10]

Las figuras 9.2 a 9.6 muestran los diagramas de tratamiento según el tipo de glomerulopatía primaria.

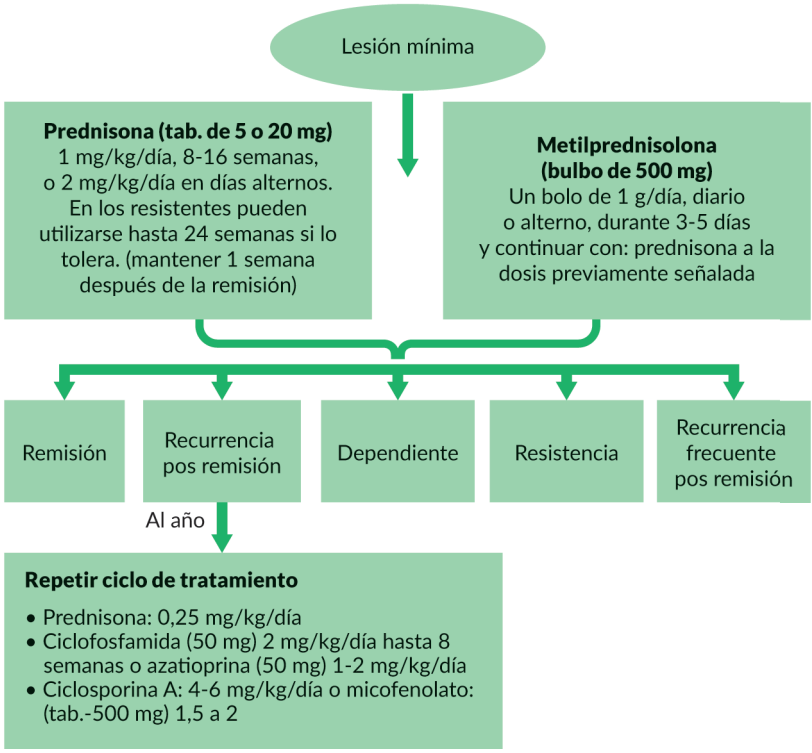


Fig. 9.2. Tratamiento de la enfermedad por cambios mínimos.

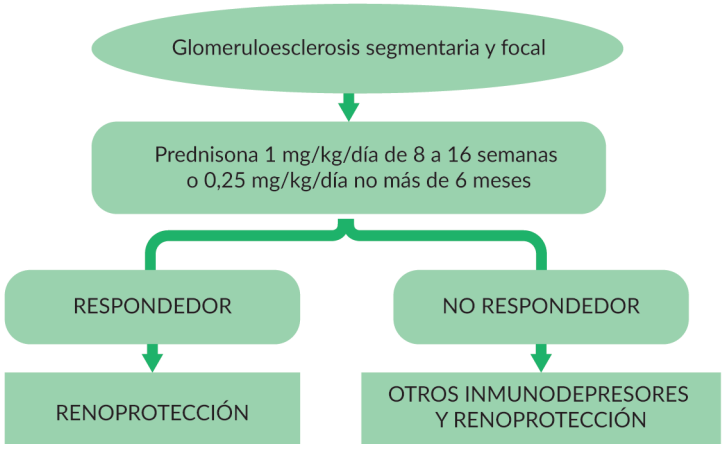


Fig. 9.3. Tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal.

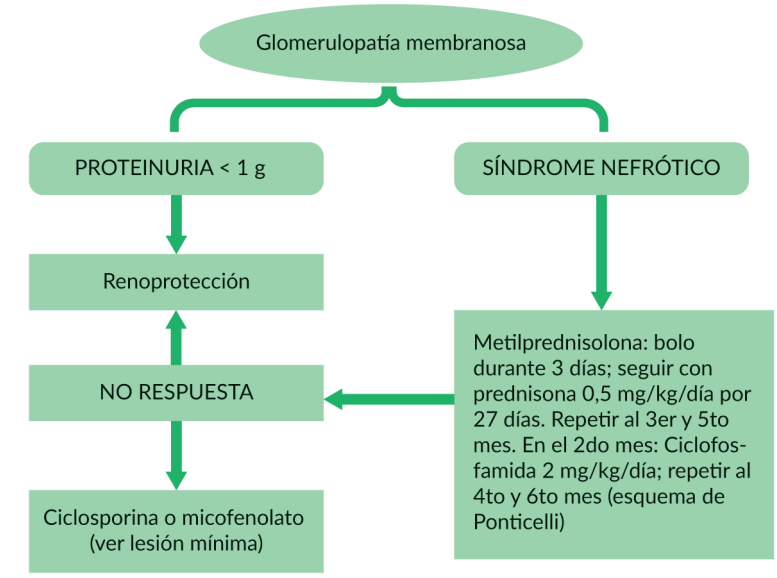


Fig. 9.4. Tratamiento de la glomerulopatía membranosa.

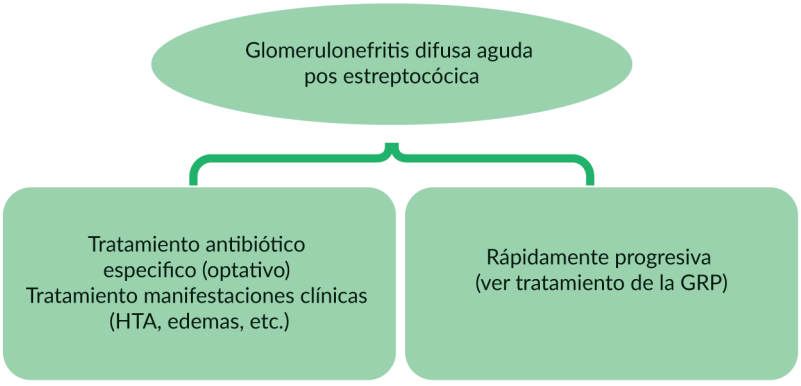


Fig. 9.5. Tratamiento de la glomerulonefritis difusa aguda posestreptocóccica. *Leyenda:* HTA, hipertensión arterial. GRP, glomerulonefritis rápidamente progresiva.

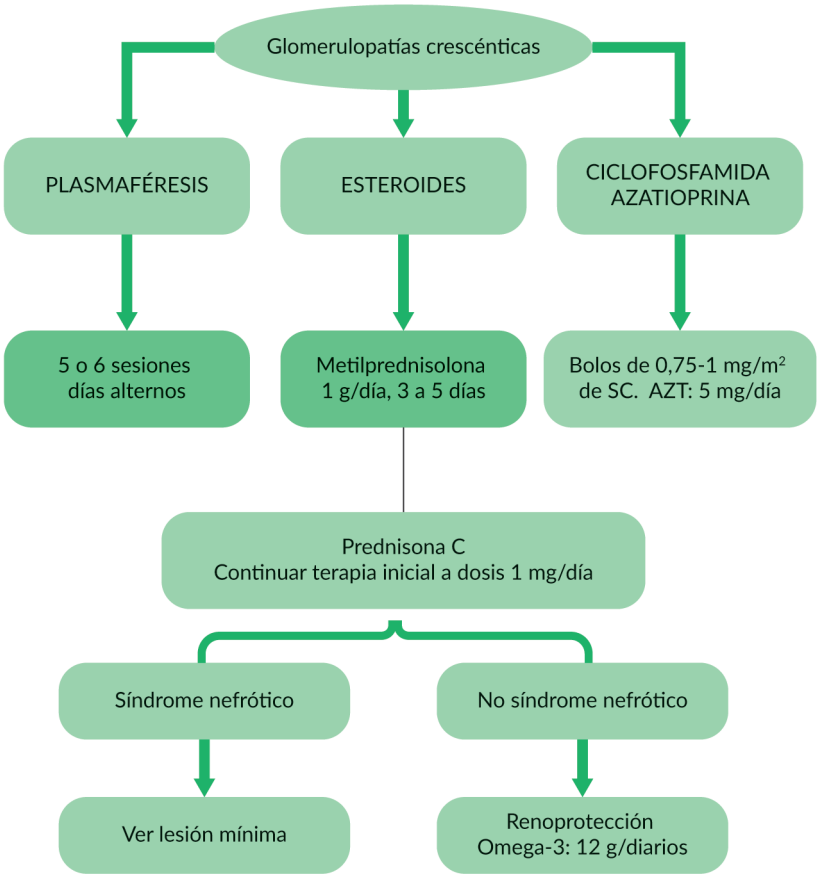


Fig. 9.6. Tratamiento de la glomerulonefritis crescéntica.

Complicaciones potenciales:

- Derivadas de la realización de la biopsia renal:
  - Hematoma renal pos-biopsia.
  - Hematoma abscedado.
  - Punción arterial que origine sangrado. De acuerdo a la cuantía, puede conllevar la realización de nefrectomía de urgencia.
  - Fístula arteriovenosa.

- Derivadas del tratamiento:
  - Inmunosupresión de los pacientes con complicaciones infecciosas asociadas.
  - Todas las asociadas al tratamiento esteroideo prolongado: Cushing esteroideo, diabetes secundaria, osteoporosis, vergeturas, etcétera.
  - Por el uso intempestivo de diuréticos: hipopotasemia en la etapa de recuperación de la oligoanuria, trombosis de arteria o vena renales.

Cuidados mediatos. Relacionados con la realización de la biopsia renal:

- Reposo en decúbito prono las primeras 6 h después de realizada la biopsia.
- Después de las 6 h, mantenerse en el lecho en decúbito indiferente hasta el día siguiente en la mañana.

Criterios de alta hospitalaria:

- Si el paciente no presenta ninguna complicación asociada a la biopsia y no hay un cuadro hidropígeno importante, ni rápidamente progresivo, se egresa al siguiente día de realizada la biopsia renal. Evaluación por consulta externa para iniciar posteriormente el tratamiento específico.
- En caso de edemas importantes, se egresa al paciente una vez recuperado su peso, lo más cercano a la normalidad.
- Si se trata de un síndrome rápidamente progresivo, se decide el alta de acuerdo al comportamiento del volumen urinario (recuperación del mismo) y los valores de azoados en descenso.
- De haber requerido tratamiento dialítico y no haber evidencias de recuperación de la función renal a partir de 21 días de iniciado el cuadro se egresa al paciente siempre que su estado general lo permita y se cita a sesiones de diálisis 3 veces por semana con evaluación en cada cita.

Seguimiento al alta hospitalaria. Seguimiento mensual en consulta externa los primeros 6 meses. Después, el seguimiento será trimestral hasta los dos años, donde se considera evaluación semestral o incluso anual, de acuerdo al comportamiento mostrado en el seguimiento.

Para cada consulta se indica:

- Hemograma completo.
- Hemoquímica: glicemia, creatinina, urea, uratos, proteínas totales, albúmina sérica y lipidograma. El resto de los comprendidos en la hemoquímica se indican, si se sospechan otras alteraciones.
- Conteo de Addis de 2 horas.
- Proteinuria de 24 horas.

Criterios para reingresar:

- Crisis nefrótica.

- Empeoramiento de la función renal.
- Comorbilidades asociadas: sepsis, diabetes secundaria de debut o descompensada, hipertensión arterial descompensada.

Referencias bibliográficas

1. Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, Marasa M, Caliskan Y, Ozluk Y, et al. Mycophenolate Mofetil in combination with steroids for treatment of C3 glomerulopathy: A case series. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(3):406-413. DOI: https://doi.org/10.2215/CJN.09080817
2. Fernández Maseda MA, Romero Sala FJ. Glomerulonefritis aguda posinfecciosa. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2022;1:339-53. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_glomeru.pdf
3. González MV, Barranco E. Nefropatía IgA. En: Magrans Buch C. Enfermedades glomerulares. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/enfermedades-glomerulares/
4. Huerta A, Serrano ML, Valdenebro M. Nefrología al día. ¿Cuándo biopsiamos en una nefropatía IgA y cómo la tratamos? Soc Esp Nefrol. 2022. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-cuando-biopsiamos-una-nefropatia-iga-482
5. Huerta A, Mérida E, Medina L, Fernández M, Gutiérrez E, Hernández E, et al. Corticosteroids and mycophenolic acid analogues in immunoglobulin A nephropathy with progressive decline in kidney function. Clin Kidney J. 2021;15(4):771-777. DOI: https://doi.org/10.1093/ckj/sfab244
6. Keri KC, Blumenthal S, Kulkarni V, Beck L, Chongkrairatanakul T. Primary membranous nephropathy: comprehensive review and historical perspectiva. Postgrad Med J. Postgrad Med J. 2019;95(1119):23-31. DOI: https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2018-135729
7. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS). Síntomas y causas. En: Mayo Clinic Family Health Book. 5a ed. Mayo Clinics Press; 2022. Disponible en: https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/fsgs/symptoms-causes/syc-20354693
8. Moreno E, Goicoechea M, Luño J. Guías de práctica clínica en el manejo terapéutico de las enfermedades glomerulares. España: Editorial Círculo Rojo; 2019.
9. Praga M, Caravaca F, Yuste C, Cavero T, Hernández E, Morales E, et al. Nefropatía IgA: ¿qué pacientes están en riesgo de progresar a enfermedad renal terminal y cómo deberían ser tratados? Nefrología. 2018;38(4):347-458. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.01.001
10. Ruggenenti P, Fervenza FC, Remuzzi G. Treatment of membranous nephropathy: time for a paradigm shift. Nat Rev Nephrol. 2017;13(9):563-579. DOI: https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.92
11. Van den Brand JAJG, Ruggenenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, et al. Safety of rituximab compared with steroids and cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017;28(9):2729-2737. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2016091022.



Hepatopatía por virus C en métodos dialíticos

Dagoberto Semanat Vaillant, Iamara Yaicel Castro Licea, Randolfo Torres Martínez, Didiala Jústiz Montero

Pese al decursar del tiempo, a los avances en la tecnología y la toma de conciencia en el personal que labora en centros nefrológicos, las hepatopatías vírales se mantienen como una de las causas más importantes de morbimortalidad en diálisis. Ha existido una tendencia a disminuir tanto la prevalencia como la incidencia de las hepatitis B y C en las unidades de diálisis a nivel mundial, no obstante, estas despiertan especial interés porque la transmisión del virus se produce por prácticas inadecuadas para el control de las infecciones (transmisión nosocomial). La enfermedad hepática de etiología viral en el paciente renal crónico requiere una atención primordial de los nefrólogos, en específico las provocadas por el virus C, que constituyen un factor predictivo de mayor mortalidad ya que incrementa el riesgo de muerte de 1,62 a 2,39 veces.[1-3]

Los pacientes en hemodiálisis constituyen un grupo de alto riesgo, donde las cifras de prevalencia varían entre 2 y 70 %, son diez veces más frecuentes que en la población general. La mayoría de los estudios coinciden en que el tiempo de permanencia en hemodiálisis constituye el principal factor de riesgo para adquirir el virus de hepatitis C, sobre todo si se trata de unidades de alto riesgo. La transmisión percutánea, el pasaje de sangre hacia el líquido dialítico, la manipulación durante el proceder dialítico, las transfusiones y el trasplante renal son los factores de riesgo implicados que han disminuido su repercusión.[4-9]

En Cuba, en el período de 2005 a 2008, la prevalencia e incidencia de hepatitis C se mantuvieron elevadas, con un incremento de 43 a 56,4 % y de 14,7 a 18,1 %, respectivamente. En el quinquenio de 2011 a 2015, luego de un grupo de acciones, estas cifras disminuyeron al 34,5 % de prevalencia finalizado el período.[10]

En la unidad de diálisis del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, la infección por el virus de hepatitis C es la primera causa que determina la

no aptitud para el trasplante renal, con similar comportamiento reportado a nivel mundial. En cuanto a la prevalencia, se ha logrado disminuir en igual rango de fecha, de 41,03 % reportada en 2011 a 25,7 % hacia el 2015. Se mantuvo estable en años posteriores, con un aumento discreto hacia finales de 2021 hasta 27,2 %. Las tasas de seroconversión se han mantenido con niveles muy bajos o nulos anualmente. Pese a ello, ha contribuido de manera negativa en las tasas de prevalencia la entrada de pacientes nuevos ya diagnosticados con el virus (traslado desde otros centros, pérdida de la función del injerto renal, incidentes en programas de diálisis siendo positivos de virus de hepatitis C).

La infección por virus de hepatitis C es la más común y severa causa de enfermedad hepática en estos pacientes. En hemodiálisis se debe a transmisión nosocomial, con un impacto negativo en los resultados para los pacientes, tanto en métodos dialíticos como de cara al trasplante renal, por lo que se impone un diagnóstico precoz y medidas terapéuticas oportunas.[6,9]

Los últimos avances alcanzados con los nuevos tratamientos de las hepatopatías crónicas permiten avizorar la eliminación de la hepatopatía crónica por virus C en hemodiálisis. Esto constituye la motivación fundamental para mantener y actualizar este protocolo, teniendo en cuenta individualizar cada acción efectuada sobre el paciente como única forma de evitar transmisiones cruzadas, proteger al enfermo y al colectivo de trabajo.

Criterios diagnósticos

La figura 9.7 muestra el algoritmo diagnóstico propuesto por la unidad, para el paciente que clasifica como de alto riesgo.

Importantes elementos a tener en cuenta son:

- Presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (ELISA) en suero. Se detectan de 8 a 12 semanas después de la exposición. Diagnóstico de exposición al virus. Participan el laboratorio de microbiología y el servicio de nefrología.
- Presencia de ARN viral en suero (PCR cualitativo o cuantitativo). Generalmente aparece a la segunda semana después de la exposición al virus. Marcador directo de replicación viral, confirma el diagnóstico de infección.
- Ensayos de genotipado. Muy poco difundido en Cuba. Sólo disponible en Instituto de Gastroenterología (tabla 9.1).
- Estudios morfológicos: biopsia hepática. Diagnóstico positivo de la hepatitis crónica. Utilizar técnicas de inmunohistoquímica para detectar antígenos virales. Participa el departamento de anatomía patológica.

La infección por virus de hepatitis C en pacientes en diálisis suele ser asintomática e indolente. Más de la mitad de los pacientes presentan aminotransferasas normales persistentes, pese a que pueda existir una infección hepática severa. Este grupo de pacientes puede presentar infección activa con serología negativa.

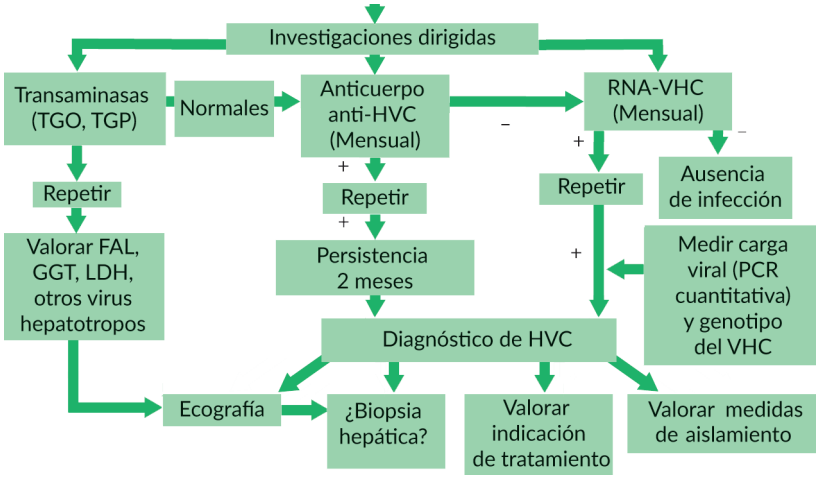


Fig. 9.7. Algoritmo diagnóstico propuesto en la unidad que clasifica como de alto riesgo. *Leyenda:* VHC, virus de hepatitis C. PCR, proteína C reactiva.

Tabla 9.1. Interpretación de los ensayos de genotipado

Anti HVC	RNA-VHC	Transaminasas	Interpretación
Positivo	Positivo	Elevadas o no, indistintamente	Infección aguda o crónica según contexto clínico
Negativo	Positivo		Infección aguda temprana (ventana) Infección crónica en inmunosuprimidos Desaparición de los anticuerpos
Positivo	Negativo		Posible resolución de la infección, pero considerados infecciosos Secuestro del virus en sitios diferentes a la circulación sanguínea Número de copias por debajo de los límites de detección Adquisición de anticuerpos pasivos (postransfusión) o activos (vacunas)
Negativo	Negativo	Elevadas	Potencialmente infecciosos Realizar biopsia con determinación tisular de ARN-VHC
Negativo	Negativo	Normales	Ausencia de infección (no infeccioso)

La infección por virus de hepatitis C entre los pacientes hemodializados suele tener un curso más benigno, lo que se debe por una parte al déficit de la respuesta inmunitaria y, por otra, al incremento de los niveles de factor de crecimiento del hepatocito (HGF), potente mitótico que promueve la regeneración y restituye las células hepáticas perdidas.

Tratamiento

La respuesta viral sostenida alcanzada con los tratamientos (figura 9.8) a base de interferón oscilan entre el 31 y el 60 % entre los pacientes en diálisis, valores superiores a la población general. No obstante, se registran mayores porcentajes de abandono del tratamiento. Se logra mayor tasa de respuesta con el interferón alfa-2a (del 50 al 75 %) que con el interferón alfa-2b (12,5 %).

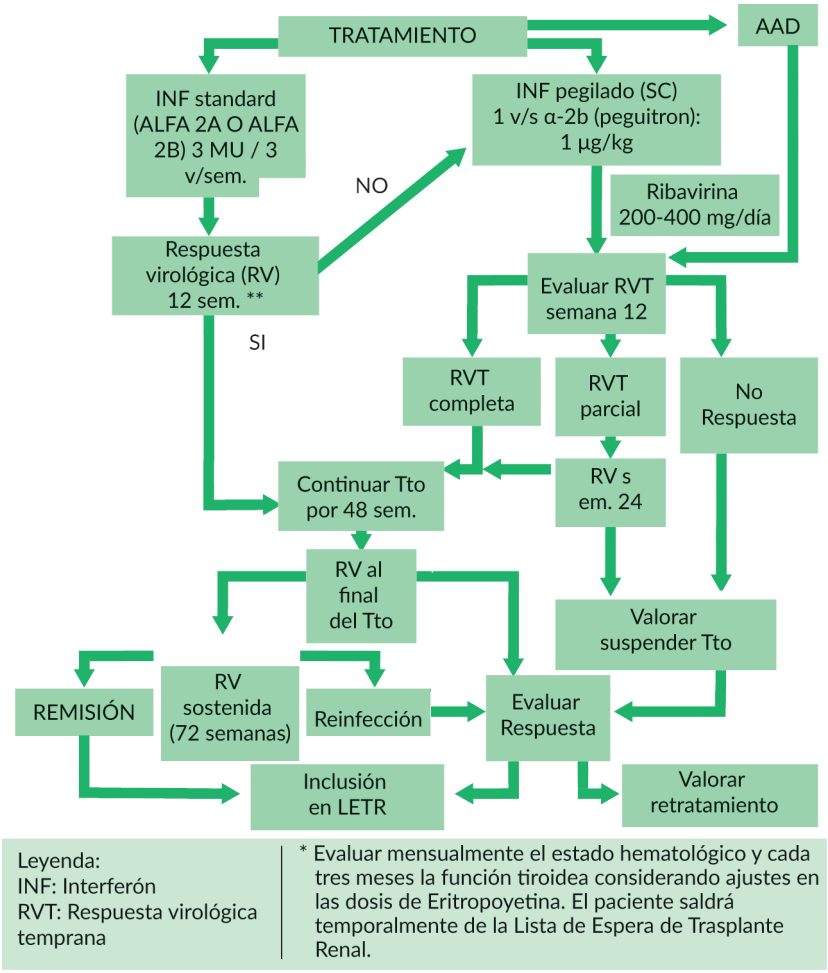


Fig. 9.8. Algoritmo terapéutico. Fuente propia. *Leyenda:* INF, interferón. SC, subcutáneo. RVT, respuesta virológica temprana. RV, respuesta viral. Tto, tratamiento. LETR, lista de espera de trasplante renal.

La ribavirina no debe ser utilizada si las cifras de hemoglobina son inferiores a 10 g/L, o si desciende más de 2g/L sin respuesta al tratamiento con eritropoyetina. La mejor respuesta al tratamiento en la población en diálisis se debe, al parecer, a que la carga viral en estos pacientes es menor (la hemodiálisis disminuye los niveles de RNA) y a que la vida media del interferón en la enfermedad renal terminal aumenta de 6 y 8 horas hasta 10 horas.

Existen nuevas medicamentos aprobados internacionalmente denominadas agentes antivirales de acción directa (AAD). Son fármacos que inhiben directamente la replicación viral en diferentes momentos del ciclo vital del ARN del virus. Entre sus ventajas se encuentran la menor ocurrencia de efectos indeseables, pautas de tratamiento por vía oral con ciclos más

cortos (de 12 a 24 semanas) y que la respuesta viral a los 6 meses de concluido el tratamiento (RVS) es mayor del 90 %. Los diferentes tipos se muestran a continuación:

- Inhibidores de polimerasa NS5B: sofosbuvir, dasabuvir.
- Inhibidores de proteasa NS3/NS4A: telaprevir, boceprevir, simeprevir, asunaprevir, sovaprevir, paritrapevir.
- Inhibidores de NS5A: daclatasvir, ledipasvir, samatasvir, ombitasvir.

La OMS ha establecido una lista de medicamentos esenciales para enfrentar la infección por virus de hepatitis C, estos son: interferón PG, ribavirina, antivirales de acción directa (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, dasabuvir) y las combinaciones sofosbuvir + ledipasvir o ombitasvir + paritrapevir + ritonavir.

A partir enero de 2021, en el servicio se cuenta con disponibilidad de los fármacos sofosbuvir (400 mg) y daclatasvir (60 mg), combinación que fue administrada en monodosis cada fármaco por 12 semanas. El tratamiento fue empleado en un total de 20 pacientes que presentaban algún grado de replicación viral, obteniéndose respuesta viral sostenida del 75 % de los mismos.

Referencias bibliográficas

1. Yang CW, Harris D, Luyckx VA, Nangaku M, Hou FF. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. Kidney Int Suppl. 2020(10):e24–e48 DOI: https://doi.org/10.1016/j.kisu.2019.11.010
2. Martínez G, Guerra E, Pérez D. Enfermedad renal crónica, algunas consideraciones actuales. Multimed. 2020;24(2):464-469. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000200464&lng=es
3. Salvatierra K, Florez H. Análisis del virus de la hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. Infectio. 2016;20(3):130-137. DOI: https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.10.002
4. Jadoul M, Bieber BA, Martin P, Akiba T, Nwankwo C, Arduino JM, Goodkin DA, Pisoni RL. Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. Kidney Int. 2019;95(4):939-947. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.038
5. Fabrizi F, Cerutti R, Messa P. Updated evidence on the epidemiology of hepatitis C Virus in hemodialysis. Pathogens. 2021;10(9):1149. DOI: https://doi.org/10.3390/pathogens10091149
6. Bernieh B. Viral hepatitis in hemodialysis: An update. J Transl Int Med. 2015;3(3):93-105. DOI: https://doi.org/10.1515/jtim-2015-0018
7. Khudhair S, Atiyah A. Frequency of hepatitis C virus among hemodialysis patients in Diyala Governorate. Ann R.S.C.B. 2021;25(6):2392–2400. Disponible en: https://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/5854
8. Jadoul M, Bieber BA, Martin P, Akiba T, Nwankwo C, Arduino JM, et al. Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. Kidney Int. 2019;95(4):939-947. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.038
9. Arango A, Rodríguez E, Rodríguez C, Cárdenas R. Factores asociados a la hepatitis C en pacientes dializados. Acta Méd Centro. 2017;11(3). Disponible en: http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/800
10. Ministerio de Salud Pública (CUB). Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2020. Disponible en: https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electrónico-Español-2019-ed-2020.pdf



Complicaciones cardiovasculares en el trasplante renal

Carlos Guerrero Díaz, Gerardo Borroto Díaz, Yahima Quintero Valdés

Las complicaciones cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte postrasplante (30 al 50 %). Superan a las de causa infecciosa, muy frecuente en estos pacientes inmunodeprimidos, y ocupan el segundo lugar en pérdida del trasplante después de la nefropatía crónica del injerto.[1-3] A esto contribuye el incremento de pacientes ancianos y diabéticos trasplantados en los que se incrementa el riesgo cardiovascular. Otras causas, como las infecciones, han disminuido. En el trasplante cobra gran importancia como factor de riesgo la hipertensión arterial, favorecida por los esteroides, la ciclosporina, la insuficiencia renal del injerto, entre otras.[4,5]

Las alteraciones del metabolismo lipídico, los triglicéridos, con frecuencia están elevados en la insuficiencia renal. Esta alteración persiste en la hemodiálisis y después del trasplante puede encontrarse por encima del 50 %, con aumento también el colesterol. Por estas razones, el control y seguimiento de los factores de riesgo y las alteraciones cardiovasculares son muy importantes en el paciente trasplantado renal.[6-8]

Por ejemplo, en Europa la enfermedad isquémica cardiaca postrasplante es de 4 a 8 veces más frecuente que la esperada para la población general. Muchas de estas complicaciones ya vienen con el paciente de su estancia en diálisis y pueden revertir o sumársele otros factores de riesgos, además de los clásicos, los inherentes al trasplante renal que inducen a pensar que en el postrasplante puede estar acelerado el proceso aterosclerótico. Por esto es preciso abordar las entidades más frecuentes, los estudios necesarios para hacer el diagnóstico y cuál sería la conducta a seguir en cada caso.[9,10]

En el Hospital Hermanos Ameijeiras se realizan 24 trasplantes renales por año como promedio. Se realizan todos los estudios diagnósticos necesarios para una conducta personalizada. Esto influye en indicadores como la supervivencia del injerto y del paciente.

Enfermedad arterial coronaria en el trasplante renal. La cardiopatía isquémica pretrasplante es el factor de riego más importante en la predicción de eventos cardiovasculares después del trasplante. Además, se suman otros factores de riesgo postrasplante tales como: edad avanzada, diabetes, hipercolesterolemia, episodios de rechazo, etc. Es por ello que se precisa una evaluación sistemática que permita detectar a tiempo la enfermedad isquémica.

Diabetes *mellitus* e hiperlipemia. Ambas alteraciones metabólicas constituyen pilares importantes en el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares postrasplante. Se ha observado una alta incidencia de lesiones coronarias estenosantes en pacientes diabéticos asintomáticos con insuficiencia renal, que empeoran tras la realización del trasplante renal. Además, los fármacos inmunosupresores (corticosteroides y ciclosporina) y la proteinuria del rechazo crónico pueden alterar el perfil lipídico de las lipoproteínas HDL, LDL y VLDL.

En estos pacientes será necesario:

- Realizar lipidograma completo trimestralmente.
- Control glucémico periódico de acuerdo con el seguimiento postrasplante.
- Modificar estilos de vida, propuesto más adelante en el tratamiento de la hipertensión arterial.
- Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en caso de hipertensión arterial asociada y/o proteinuria.
- Tratamiento con PPG, dosis entre 10 y 20 mg/día o estatinas, según disponibilidad (última elección en el tratamiento).
- Tratamiento con hipoglicemiantes orales y, si no existe control, pasar a insulinoterapia.
- Los casos que debuten con hiperglicemia superior a 11 mmol/L comenzar tratamiento con insulinoterapia e interconsulta con endocrinología en caso de no control de la glicemia.

Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes postrasplante:

- Edad del receptor.
- Historia familiar de diabetes.
- Intolerancia hidrocarbonada antes del trasplante.
- Sobrepeso.
- Algunos antígenos del sistema HLA.
- Tratamiento con esteroides y anticalcineurínicos.

Poliglobulia. La poliglobulia postrasplante se ve en el 10 al 15 % de los pacientes y puede contribuir al desarrollo de hipertensión arterial y complicaciones cardiovasculares, especialmente con hematocrito por encima de 60 %. En pacientes con hipertensión arterial y poliglobulia se aconseja tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor I de la angiotensina II. Ejemplo: captopril 25 mg o más/día. Si no se controla, es necesaria la flebotomía.

Episodios de rechazo agudo y crónico:

- Los episodios de rechazo agudo conducen a un tratamiento inmunosupresor más enérgico y dosis acumuladas de esteroides más altas que contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular.

- La proteinuria que acompaña al rechazo crónico puede agravar la hiperlipidemia y la hipertensión arterial.

Causas de proteinuria:
- Rechazo agudo.
- Hipertensión arterial.
- Recidiva de la enfermedad de base.
- Enfermedad glomerular de novo.
- Nefropatía crónica del injerto.

El control de la proteinuria debería formar parte de las prioridades, puesto que influye no solo en la supervivencia del injerto a largo plazo (desarrollo de neuropatía crónica del injerto), sino también en la morbimortalidad cardiovascular. Siempre que sea posible, es aconsejable el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor I de la angiotensina II (ARA II).

Infecciones virales. Las infecciones virales juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, como es el caso del herpes simple y el citomegalovirus (CMV). Su etiopatogenia no está clara, pero intervienen tanto mecanismos inflamatorios como inmunológicos. Por ende, la profilaxis con agentes antivirales puede reducir el riesgo. Se recomienda utilizar:
- Ganciclovir: 2,5 a 5 mg/kg/día, ajustado al grado de función renal, en caso de tratamiento con drogas biológicas o infección demostrada por citomegalovirus.

Fármacos inmunosupresores. Los corticosteroides influyen a través de sus efectos sobre la hipertensión arterial, hiperlipidemia e intolerancia hidrocarbonada. Además, inducen mayor expresión del gen de la enzima de conversión de la angiotensina en el músculo liso vascular. Esto conlleva a mayor producción local de angiotensina II, que favorece la producción de factores de crecimiento que estimulan la hiperplasia e hipertrofia de las paredes vasculares. Por otra parte, la ciclosporina predispone al desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión arterial. Es necesario que se demuestre enfermedad cardiovascular en los pacientes, además, indicar tratamiento inmunosupresor utilizando dosis mínimas de prednisona (7,5 mg/día) y, según disponibilidad, cambiar ciclosporina por un similar.

Hipertensión arterial postrasplante renal. La prevalencia de hipertensión arterial postrasplante es muy elevada, oscila según las series entre el 60 y el 90 %. El control de la presión arterial debe ser un objetivo prioritario, pues es uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más importante. Es la causa más frecuente de muerte en la población trasplantada, además favorece la disfunción progresiva del injerto.

El objetivo terapéutico debe ser el control óptimo de la tensión arterial (cifras menores de 130/80 mm Hg). Habitualmente serán necesarias las combinaciones de varios fármacos antihipertensivos. Junto al tratamiento antihipertensivo, deberá contemplarse el tratamiento conjunto del resto de los factores de riesgo cardiovascular.

No hay contraindicaciones específicas para la utilización de cualquiera de los grupos farmacológicos y todos han demostrado ser efectivos en el control de la hipertensión arterial. En el primer escalón terapéutico deben situarse (salvo contraindicaciones específicas) los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), después los diuréticos y calcioantagonistas.

Causas más frecuentes de la hipertensión arterial en pacientes trasplantados renales:

- Tratamiento inmunosupresor
  - Corticoides.
  - Ciclosporina.
  - Tacrolimus (FK506).
- Enfermedad parenquimatosa del injerto renal.
- Glomerulonefritis recurrente o de novo.
- Nefropatía diabética recurrente.
- Rechazo agudo o crónico.
- Nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus.
- Enfermedad vascular del injerto:
  - Estenosis de la arteria renal del injerto (fig. 9.9).
  - Estenosis ateromatosa de pequeños vasos renales.
  - Persistencia de secreción elevada de renina en el riñón nativo.
  - Hipertensión esencial recurrente.
- Misceláneas: hipercalcemia
- Otras causas de hipertensión secundarias.

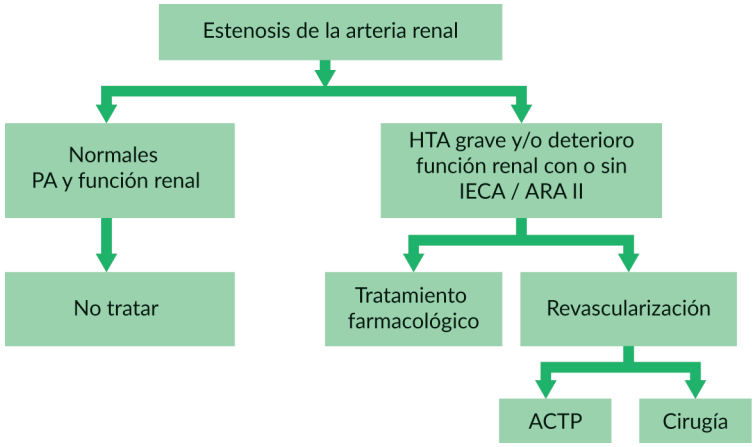


Fig. 9.9. Tratamiento de la estenosis de la arteria renal. *Leyenda:* IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

La conducta ante la hipertensión arterial postrasplante y el esquema de tratamiento farmacológico se muestran en las figuras 9.10 y 9.11.

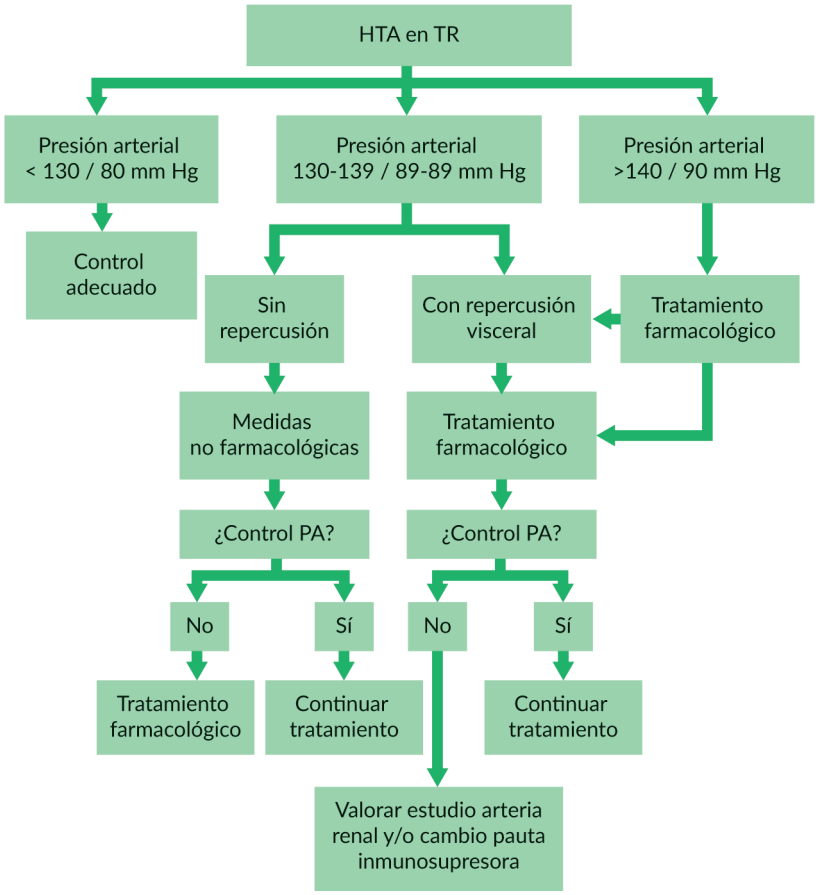


Fig. 9.10. Hipertensión arterial en el trasplante renal.. *Leyenda:* HTA, hipertensión arterial. PA, presión arterial. TR, trasplante renal.

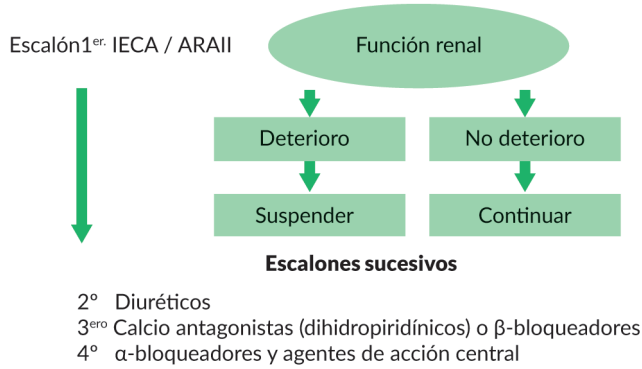


Fig. 9.11. Elección del fármaco antihipertensivo. *Leyenda:* IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II, antagonistas de los receptores de angiotensina II. HTA, hipertensión arterial. ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Modificaciones del estilo de vida:
- Control del sobrepeso.
- Supresión del tabaco.
- Aumentar la actividad física.
- Limitar la ingesta de alcohol.
- Reducir ingesta de sodio (menos de 6 g ClNa/día).
- Ingesta adecuada de potasio (50 a 60 mEq/día).
- Ingesta adecuada de calcio (1 g/día).
- Ingesta adecuada de magnesio: en hombres de 400 a 420 mg/día, en mujeres de 310 a 320 mg/día.
- Reducir la ingesta de grasas saturadas y colesterol.

Revascularización. No está claro cuál debe ser la indicación de la revascularización coronaria en el paciente renal, puesto que el éxito del tratamiento dependerá también de otros factores de comorbilidad asociados. Con frecuencia presentan enfermedad difusa que hace que el éxito del tratamiento no sea el esperado. Tampoco hay consenso sobre cuál de las dos técnicas utilizar: angioplastia con colocación de *stent* o *bypass*. La angioplastia (con o sin *stent*) estaría indicada en pacientes de bajo riesgo, que incluye enfermedad de un solo vaso y buena función ventricular y, si no se controla la sintomatología, habría que optar por la cirugía.

El *bypass* sería la técnica de elección en los casos con alto riesgo, que incluye lesión de la coronaria izquierda dominante, enfermedad de tres vasos con disfunción ventricular izquierda y enfermedad de dos vasos con afectación proximal de la arteria descendente anterior. La decisión terapéutica depende, al final, de la experiencia de los cardiólogos y del propio centro.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo**.** Se considera un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular. Los pacientes renales tienen hipertrofia del ventrículo izquierdo con una frecuencia entre el 50 y el 70 %, debido a múltiples factores como la hipertensión arterial, anemia, sobrecarga de volumen, hiperparatiroidismo y presencia de fístula arteriovenosa para diálisis, entre otros. Aunque la mayoría de estos factores desaparecen después del trasplante, excepto la hipertensión arterial, existe controversia sobre la evolución de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El seguimiento de los cambios morfológicos y funcionales cardiacos tras el trasplante renal debe llevarse a cabo mediante la ecografía (modo M, bidimensional y doppler). Esta técnica no invasiva es la de mayor rendimiento diagnóstico en las alteraciones de la estructura y función cardiaca. Se correlaciona muy bien con la masa ventricular izquierda y permite evaluar adecuadamente la funciones sistólica y diastólica, por lo que es recomendable el estudio ecocardiográfico una vez al año en estos pacientes.

Otras formas de enfermedad cardiovascular. Aunque con menor frecuencia, también se presentan en los pacientes trasplantados renales enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y valvulopatías degenerativas, principalmente estenosis aórtica y calcificación del anillo mitral.

Pruebas disponibles para el estudio de la enfermedad cardíaca:

- Electrocardiograma en reposo y ejercicio.
- Ergometría.
- Pruebas de imagen:
  - Talio-dipiridamol.
  - Tc99-metoxiisobutilisonitrilo.
  - Yodo 131-yodometaiodobenscilguanidina.
  - Talio
- Troponinas T e I.
- Ecocardiograma de estrés con dobutamina.
- Escáner de alta resolución.
- Coronariografía.

Referencias bibliográficas

1. Hiremath S, Fergusson D, Fergusson N, Bennett A, Knoll G. Renin angiotensin system blockade and long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis. 2017;69(1):78-86. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.018
2. Wanner C, Herzog Ch, Turakhia M. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. Kidney Int. 2018;94(2):231-234. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.005
3. Hernández D, Triñanes J, Armas AM, Ruiz P, Alonso J, Duarte A, et al. Vascular damage and kidney transplant outcomes: An Uufriendly and harmful link. Am J Med Sci. 2017;354(1):7-16. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.01.004
4. Hernández D, Triñanes J, Armas AM, Ruiz P, Alonso J, Duarte A, et al. Mortality in elderly waiting list patients versus age matched kidney transplant recipients: Where is the risk? Kidney Blood Press Res 2018;43(1):256-275. DOI: https://doi.org/10.1159/000487684
5. Rangaswami J, Mathew R, Parasuraman R, Tantisattamo E, Lubetzky M, Rao S, et al. Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(5):760-773. DOI: https://doi.org/10.1093/ndt/gfz053
6. Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde L, Rath T, Witzke O, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose

metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. Am J Transplant. 2018;18(7):1726-1734. DOI: https://doi.org/10.1111/ajt.14665

7. Van Dijk M, van Roon A, Said M. Long-term cardiovascular outcome of renal transplant recipients after early conversion to everolimus compared to calcineurin inhibition: results from the randomized controlled MECANO trial. Transpl Int. 2018;31(12):1380-1390. DOI: https://doi.org/10.1111/tri.13322
8. Li NC, Thadhani R, Reviriego M, Larkin J, Maddux F, Ofsthun N. Association of smoking status with mortality and hospitalization in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2018;72(5):673-681. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.004
9. Sharif A. The argument for abolishing cardiac screening of asymptomatic kidney transplant candidates. Am J Kidney Dis. 2020;75(6):946-954. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.033
10. Ledan S. Managing cardiovascular risk post transplant. US Pharm. 2021;46:12-16. Disponible en: https://www.uspharmacist.com/article/managing-cardiovascular-risk-post-transplant

Complicaciones metabólicas en el trasplante renal

Gerardo Borroto Díaz, Carlos Guerrero Díaz

El trasplante renal constituye la modalidad terapéutica que mayor calidad de vida ofrece al enfermo afecto de enfermedad renal crónica terminal (ERCT). No obstante, implica un tratamiento complejo sujeto a múltiples complicaciones. Dentro de ellas, las metabólicas ocupan un lugar protagónico, pues a través de la disfunción endotelial, la inflamación y los fenómenos metabólicos que generan, se vinculan a la ateroesclerosis, la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovascular y cerebrovascular, y las infecciones, que son las principales causas de muerte en este grupo de enfermos.[1]

Estos trastornos metabólicos representan eventos no inmunológicos de progresión a la disfunción crónica del trasplante, y ambas condicionales, la muerte del enfermo con injerto funcionante y la disfunción crónica, son las dos primeras causa de pérdidas de los trasplantes en la institución e internacionalmente.[2] Por esta razón, se desarrolla este protocolo de actuación asistencial, con el objetivo de establecer una guía de actuación que garantice la prevención, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones metabólicas que aparecen en pacientes trasplantados renales.

Los eventos metabólicos que se presentan después del trasplante renal están relacionados con múltiples factores que lo facilitan y estrechamente vinculados al uso de la medicación inmunosupresora, imprescindible para evitar la reacción inmunológica de rechazo y conservar la viabilidad del injerto.[3] Los factores que propician los trastornos metabólicos en el trasplante renal se relacionan en la tabla 9.2. Entre las principales complicaciones metabólicas se encuentran:

- Hiperglucemia postrasplante, con una frecuencia que varía internacionalmente entre el 5 y el 50 %.[4]

- Dislipemia, sobre todo hipercolesterolemia (63 %), hipertrigliceridemia (36 %) y disminución de la HDL – colesterol (12 %).[5]
- Obesidad (30 a 65 %).[6-8]
- Hiperuricemia (25 %).[9]

Tabla 9.2. Factores que propician los trastornos metabólicos en el trasplante renal

Línea temporal	Factores facilitadores
Presentes en el tiempo	Genética: antecedentes familiares de diabetes, hiperlipemia, obesidad e hiperuricemia Edad avanzada del receptor Sexo masculino
Eventos pretrasplante	Mayor tiempo en diálisis Tipo de método de diálisis Uso de drogas: esteroides, beta bloqueadores, diuréticos Estado nutricional Hepatopatía por virus C Porciento de sensibilidad elevado
Eventos postrasplante	Tipo de trasplante: donante cadáver más que donante vivo Tratamiento inmunosupresor: altas dosis de esteroides, anticalcineurínicos (tacrolimus más ciclosporina) Rechazo Tipo de tratamiento anti-rechazo (pulsos de metilprednisolona) Infección por citomegalovirus Hepatopatía por virus C Disfunción del injerto Otras drogas: betabloqueadores, diuréticos

Fuente propia

Criterios diagnósticos

Las pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias que se realizan en todos los casos incluyen:

- Glucemia.
- Lipidograma: colesterol, triglicéridos, HDL – C, LDL – colesterol.
- Ácido úrico.
- Valoración nutricional.
- Otros para valorar función del injerto y estado nutricional en general: creatinina. urea, transaminasas hepáticas, calcio, fosforo, proteínas totales, albumina, hemograma.

Hiperglucemia postrasplante renal. Es la hiperglucemia que aparece después de la realización del trasplante renal en un individuo normoglucémico antes del implante. Para su diagnóstico se siguen los criterios de la Asociación Americana de Diabetes del 2010.[10]

Diagnóstico de hiperglucemia postrasplante: Se utiliza la dosificación de la glucemia en ayunas o la prueba de tolerancia a la glucosa de 2 horas (PTG). Se necesitan al menos dos dosificaciones con criterio diagnóstico.

Incluye las categorías:

- Glucemia en ayunas alterada.
- Prueba de tolerancia a la glucosa alterada.
- Diabetes *mellitus* postrasplante.

Dislipemia. Son los trastornos del metabolismo de los lípidos que aparecen en un receptor de trasplante renal. Incluyen, en dos o más determinaciones:

- Hipercolesterolemia: colesterol superior a 5,8 mmol/L.
- Hipertrigliceridemia: triglicéridos por encima de 1,7 mmol/L.
- HDL- C baja: menor de 0,9 mmol/L en hombre y 1,16 mmol/L en mujeres.

Obesidad. Se tiene en cuenta el índice de masa corporal (IMC), empleando para su clasificación la propuesta por la Organización Mundial de la Salud.

Índice de masa corporal:

- Malnutrición por defecto: menor de 18, 5 Kg/m^2.
- Normopeso: entre 18,5 y 24,9 Kg/m^2.
- Sobrepeso: entre 25 y 29,5 Kg/m^2.
- Obesidad:
  - Grado I: 30 a 34,9 Kg/m^2.
  - Grado II: 35 a 39,9 Kg/m^2.
  - Grado III (mórbida): más de 40 Kg/m^2.

Hipeuricemia. Valores elevados de ácido úrico en sangre, superiores a 416 mmol/L para hombres y mujeres.

Recomendaciones terapéuticas

En pacientes de riesgo, con presencia de factores generales y pretrasplante que predispongan a la aparición de complicaciones metabólicas, o en presencia de estas:

- Evitar el uso excesivo de inmunosupresores.
- No aumento irracional de peso: alimentación saludable y balanceada. Control por nutricionista.
- Instaurar régimen de ejercicios físicos de acuerdo a las posibilidades y necesidades del paciente.
- Suprimir el hábito de fumar.
- Manejo adecuado de las infecciones (citomegalovirus y hepatitis C).

Tratamiento del trastorno metabólico una vez establecido. Debe evaluarse el estado de funcionamiento del injerto a la hora de escoger el tratamiento.

Hiperglucemia postrasplante:

- Dieta de diabético: de acuerdo al estado nutricional y la actividad física del paciente.
- Hipoglucemiantes orales: solo si hay adecuada función del injerto.
  - Metformina: 500 a 1800 mg/día.
  - Glibenclamida: 5 a 30 mg/día.
  - Glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona): tener cuidado con las posibles interacciones con los inmunosupresores anticalcineurínicos (no confirmado).
  - Miglitol y acarbosa: generalmente la intolerancia digestiva limita su empleo en los receptores de trasplante renal.
- Insulinoterapia: tratamiento de elección.
- Combinación de ambas modalidades.

Hiperlipemia postrasplante:

- Hipercolesterolemia:
  - Dieta pobre en colesterol.
  - Inhibidores de la HMG-COA reductasa: simvastatina ó atorvastatina 20 a 40 mg/ día.
- Hipertrigliceridemia:
  - Dieta pobre en carbohidratos no refinados (panes, dulces, pastas, etcétera).
  - Fibratos. Se dificulta su utilización por manifestaciones digestivas que complejizan la absorción de la inmunosupresión. Gemfibrozilo 300 a 600 mg/día.
  - Ácidos grasos Omega 3: De 3 a 6 g/día.

Obesidad. Evaluación conjunta con un nutricionista para estimar un programa dietético y de ejercicios físicos individualizado y factible de cumplimentar por el paciente, con el objetivo de lograr una pérdida de peso progresiva.

Hiperuricemia:

- Dieta: suprimir los alimentos ricos en purinas (vísceras, carnes rojas, ruibarbo, acelgas, espinacas, etcétera).
- Alopurinol: tener en cuenta la función del injerto. Intensidad de filtración glomerular:
  - Mayor de 60 mL/min: 300 mg/día.
  - Entre 60 y 30 mL/min: 200 mg/día.
  - Menor de 30 mL/min: 100 mg/día.

No usar conjuntamente con azatioprina (Inmuran), pues el alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa, que es la enzima encargada del metabolismo de la azatioprina. Su uso conjunto eleva los niveles de azatioprina y potencia sus efectos secundarios, sobre todo la mielosupresión.

Referencias bibliográficas

1. Hassan AB, Ghalib KW, Jahrami HA, El-Agroudy AE. Prevalence of metabolic manifestations in adult kidney transplant's recipients: A systematic review. Medicina (Kaunas). 2021;57(6):525. DOI: https://doi.org/10.3390/medicina57060525
2. Cohen E, Korah M, Callender G, Belfort de Aguiar R, Haakinson D. Metabolic disorders with kidney transplant. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(5):732-742. DOI: https://doi.org/10.2215/CJN.09310819
3. Prasad GVR, Bhamidi V. Managing cardiovascular disease risk in South Asian kidney transplant recipients. World J Tranplant. 2021;11(6):147-160. DOI: https://doi.org/10.5500/wjt.v11.i6.147
4. Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, Donate J, Morales-Febles R, Khemlani Ramchand S, et al. Post-transplant diabetes mellitus and prediabetes in renal transplant recipients: An update. Nephron. 2021;145(4):317-329. DOI: https://doi.org/10.1159/000514288
5. Bock ME, Wall L, Dobrec C, Chandran M, Goebel J. Management of dyslipidemia in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol. 2021;36(1):51-63. DOI: https://doi.org/10.1007/s00467-019-04428-y
6. Van Son J, Stam SP, Gomes-Neto AW, Osté MCJ, Blokzijl H, van der Berg AP, et al. Post-transplant obesity impacts long-term survival after kidney transplantation. Metabolism. 2020;106:154204. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154204
7. Martin-Moreno PL, Shin HS, Chandraker A. Obesity and post-transplant diabetes mellitus in kidney transplantation. J Clin Med. 2021;10(11):2497. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10112497
8. Borroto G, Barceló M, Guerrero C, Barreto J. Estado nutricional del paciente trasplantado renal. Asociación con la función del injerto, la insulinorresistencia y las complicaciones metabólicas. Rev Cubana Aliment Nutr. 2010;20(2):213-225. Disponible en: https://revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/719/954
9. Yang H, Chen Q, Huang A, Yu X, Chen G, Hu X, et al. The Impact of hyperuricemia on long-term clinical outcomes of renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. J Pharm Pharm Sci. 2021;24:292-307. DOI: https://doi.org/10.18433/jpps31620
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010;33(Suppl 1):S62-9. DOI: https://doi.org/10.2337/dc10-S062.



Disfunción del injerto renal

Gerardo Borroto Díaz, Carlos Guerrero Díaz

La disfunción del injerto renal constituye la complicación más temida y frecuente en la evolución del trasplante. Se presenta en cualquier momento de la vida del implante y obedece a disímiles etiologías, lo que constituye todo un reto profesional para los médicos encargados de la atención de estos pacientes.[1] Es un deterioro de la función del injerto renal, de carácter multifactorial, expresado generalmente por una disminución del volumen urinario o ascenso de las cifras de creatinina sérica.[2,3]

Es de vital significado contar con los elementos suficientes para enfrentar esta complicación de forma organizada, siguiendo criterios de diagnóstico y tratamiento establecidos en la literatura médica actual, que permitan la recuperación funcional del injerto y elevar su supervivencia.[2] Con este objetivo, se establece una guía de actuación asistencial que garantice la prevención, diagnóstico y tratamiento de las diferentes entidades que producen disfunción del injerto en pacientes trasplantados renales.

La tabla 9.3 resume la clasificación etiológica de la disfunción del injerto, según el momento de la evolución del trasplante renal en que se presente.

Criterios diagnósticos y recomendaciones terapéuticas

Dependen del servicio médico en que se encuentre evolucionando el receptor de trasplante, que se corresponde con tiempo del implante.

Tabla 9.3. Etiología de la disfunción del injerto según tiempo de aparición

Clasificación		Etiología de la disfunción del injerto
Disfunción precoz (primeros 90 días)	Función renal retardada (primera semana)	Necrosis tubular aguda Reacción inmunológica de rechazo agudo acelerado Rechazo hiperagudo Obstrucción del tracto urinario Oclusiones vasculares del injerto Injerto no viable Hipovolemia Toxicidad por drogas (ciclosporina A)
	Disfunción temprana del injerto (entre 7 y 90 días)	Rechazo agudo Toxicidad por anticalcineurínicos Obstrucción del tracto urinario Recurrencia de la enfermedad de base Infecciones
Disfunción tardía (después de 90 días)		Rechazo crónico del trasplante Recidiva de la enfermedad originaria en el injerto Glomerulonefritis de novo Nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos Rechazo agudo tardío Hipertensión arterial Infecciones urinarias tardías Infección por polioma virus (virus BK)

Fuente propia.

Estadía en sala de cuidados intensivos. Los procedimientos para el diagnóstico y tratamiento de estas entidades serán:

En ausencia de diuresis inmediata:

a) Verificar permeabilidad de la sonda vesical.

b) Comprobar estado de la volemia:

1. Sí déficit de la misma (presión venosa central menor de 8 cm H_2O, presión arterial media menor de 60 mm Hg, presión arterial sistólica menor de 80 mm Hg y signos clínicos de hipovolemia): solución salina 0,9 %, hasta lograr los parámetros deseados.
2. Si ambas condicionales son satisfactorias pensar en:

Necrosis tubular aguda: ante la presencia de factores de riesgo que deben evitarse, como son:[4]

- Tiempo de isquemia fría prolongado (mayor de 24 horas).
- Tiempo de isquemia caliente secundaria prolongado (menor de 60 min).
- Depleción de volumen (presión venosa central menor de 8 cm de H_2O).
- Edad avanzada del receptor (mayor de 60 años).
- Edad avanzada del donante (mayor de 60 años).
- Sangrado y/o inestabilidad del receptor durante el acto operatorio.
- Dificultades en la percusión del órgano al desclampaje.

Complicaciones vasculares (oclusiones arteriales o venosas): Se descartan con la realización del ultrasonido Doppler.

Complicaciones urológicas:[5] A descartar con la realización del ultrasonido Doppler. Ambas condiciones se valoran y resuelven con el equipo formado por cirujanos y urólogos.

Reacción inmunológica de rechazo.[6] Una vez descartadas las complicaciones anteriores, si se sospecha rechazo, se realiza biopsia renal. Es una posibilidad poco frecuente en esta fase tan temprana del trasplante (primeras 24 a 72 horas). Debe sospecharse en receptores hiperinmunizados (más de 50 % de sensibilidad en el momento del trasplante) o retrasplantados.

Estadía en sala, postrasplante inmediato y primeros tres meses. Valorar como posibilidades:

Necrosis tubular aguda: eventualidad que generalmente se arrastra de la etapa anterior (cuidados intensivos).[4] De estar presente:

- Mantener medidas médicas de soporte.
- Mantener sostén hemodialítico individualizado, evitando a toda costa la aparición de hipotensión intradialítica que propicie la perpetuación del daño isquémico, pero evitando la expansión de volumen.
- Reajustar las dosis del tratamiento inmunosupresor o de otro tipo, de acuerdo al grado de función renal.
- Vigilancia extrema para detectar la inserción de otro tipo de complicaciones: fundamentalmente el rechazo y/o la toxicidad aguda por inmunosupresores, para lo cual se hará:
  - Cumplimiento estricto del protocolo de seguimiento.
- Biopsia del injerto entre el séptimo y décimo días del trasplante, si no se ha recuperado la función y posteriormente cada siete días, hasta que no se establezca esta.

Toxicidad aguda por ciclosporina A o tacrolimus. Sospechar en caso de:

- Caída de la diuresis.
- Incremento o estabilización de las cifras de creatinina.
- Valores séricos elevados de anticalcineurínicos.
- Disminución de la excreción de sodio en orina.
- Elevación de los índices de resistencia en el ultrasonido Doppler mayor de 0,70 (con respecto a los basales).
- Biopsia renal sugestiva de toxicidad.[7]

Conducta en la toxicidad por ciclosporina A:

- Prevención: cumplimiento estricto del monitoreo de las dosis de *ciclosporina A*, sobre todo si hay:
  - Presencia de necrosis tubular aguda.
  - Uso de fármacos que eleven los niveles de *ciclosporina A*. Los más usados son: diltiazem, verapamilo, omeprazol, cimetidina, eritromicina, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, tobramicina, vancomicina.

  - Y aquellos que potencien su toxicidad, como: anfotericin B, gentamicina, sulfaprin y melfalan.
- Tratamiento: disminuir las dosis de ciclosporina A o tacrolimus, de acuerdo al criterio médico. Reevaluación posterior, de acuerdo a evolución y cifras de ciclosporinemia o tacrolinemia.

Reacción inmunológica de rechazo aguda. Sospechar en presencia de:
- Fiebre.
- Dolor y aumento de tamaño del órgano trasplantado.
- Caída de la diuresis.
- Ascenso o estabilización de las cifras de creatinina.
- Valores bajos de ciclosporinemias (menor de 150 ng/mL) o tacrolimus (menor de 5 ng/mL), acompañando a los eventos anteriores.
- Disminución de la excreción urinaria de sodio.
- Incremento de la proteinuria en el conteo de Addis.[6]

En todos los casos se realizará ultrasonido Doppler, donde se puede encontrar:
- Elevación de índices de resistencia mayor de 0,7, con respecto a los basales.
- Incremento de la velocidad de flujo.
- Desaparición o disminución del flujo diastólico.
- Aumento de tamaño del órgano y de la ecogenicidad de las pirámides.
- Mala delimitación córtico-medular.[6]

Prevención de la reacción inmunológica de rechazo aguda
- Cumplimiento de las indicaciones y dosis de los protocolos de inmunosupresión
- Vigilancia de los niveles de inmunosupresores.
- Tratamiento y profilaxis de procesos intercurrentes que faciliten la aparición de esta complicación, sobre todo la infección por citomegalovirus.

Ante la sospecha clínica, dada por las condicionales anteriores, realizar biopsia del injerto con evaluación del resultado dentro de las 24 horas siguientes. Se interpreta de acuerdo a los criterios de Banff-2019[7], por el especialista de anatomía patológica dedicado al trasplante renal de la institución. La conducta a seguir se detalla a continuación:

Rechazo agudo activo mediado por células T. Incluye el rechazo grado I- A, I-B y II- A.
- Metilprednisolona: "pulsos" a razón de 7,5 a 15 mg/kg/día por 3 días consecutivos y evaluar la respuesta clínica y humoral.

Si hay respuesta parcial con disminución de la creatinina, pero con valores 25 % por encima de las cifras basales, o no hay respuesta:
- Prolongar tratamiento hasta 5 dosis, las dos restantes en días alternos.
- Evaluar la respuesta clínica y humoral entre 7 y 10 días. En ese momento se pueden enfrentar dos posibilidades:

1. Respuesta satisfactoria. Debe haber recuperación de la función renal basal. Se debe reforzar el tratamiento inmunosupresor:
   – Si tratamiento profiláctico triple o cuádruple:
     • Prednisona: mantener o elevar dosis a 1 mg/kg/día durante 1 mes.
     • Ciclosporina A o tacrolimus: elevar dosis hasta niveles séricos en borde superior de la ventana terapéutica.
     • Imuran o micofenolato mofetilo: mantener las dosis.
2. Respuesta no satisfactoria. Valorar rechazo esteroideo-resistente, dado por falta de disminución de la creatinina sérica, o falta de mejoría del resto de los parámetros clínicos y humorales descritos para el diagnóstico del rechazo. Realizar una nueva biopsia renal y si corrobora la existencia de rechazo esteroideo-resistente, llevar a cabo la conducta siguiente:
   – Hidrocortisona: 100mg intravenosa, más benadrilina 25 mg, más metamizol 600 mg, 1 hora antes de utilizar:
   – Globulina antitimocítica de caballo (Tymogam, bulbos 250 mg): 15 mg/kg/día vía intravenosa, por 10 días.
   – O globulina antitimocítica de conejo (Timoglobulina, bulbos 250 mg): 3 a 5 mg/kg/día vía intravenosa, por 10 días.

Si existe una respuesta satisfactoria posterior al uso de las globulinas antilinfocíticas, se reforzará la terapéutica inmunosupresora de la siguiente manera:

– Ciclosporina A, tacrolimus y prednisona: de la forma antes expuesta.
– Micofenolato mofetil (tabletas 250 y 500 mg): se introducirá en sustitución del inmuran (de no haberse utilizado) a razón de 2 g/día, repartidos cada 12 horas.

Si la respuesta no es satisfactoria (determinada por las condicionales antes descritas y la biopsia del injerto), de indicará:

– Tacrolimus o FK 506: 0,15 a 0,30 mg/kg/día, si no se usó como terapia inicial.
– Micofenolato mofetil: 3 g/día.

Si respuesta satisfactoria después de este tratamiento, se toma igual conducta al paso anterior. Si la respuesta no es satisfactoria, se valorar la viabilidad del injerto o posible retirada de la inmunosupresión. En caso de un segundo u otros episodios de rechazo, en un periodo menor de 6 meses, se considera de inicio como un rechazo esteroideo-resistente, siguiendo la conducta establecida al respecto.

Rechazo grado II-B. Se considera de entrada, por su intensidad, como un rechazo esteroideo-resistente, siguiendo la conducta establecida al respecto.

Rechazo grado III. Tratamiento de acuerdo al criterio médico (similar al esteroideo resistente) o no se implementa tratamiento y se procede a la trasplantectomía.

Rechazo agudo mediado por anticuerpos. Para arribar al diagnóstico deben obtenerse los siguientes:

1. Evidencia histológica de injuria tisular aguda que incluye una o más de las siguientes:
   a) Inflamación microvascular (glomerulitis y/o capilaritis peritubular menores que 0) en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de un rechazo agudo mediado por células T, cambios *borderline* o infección, con capilaritis peritubular mayor o igual que 1 solo no es suficiente y glomerulitis debe ser mayor o igual que 1.
   b) Arteritis intimal o transmural.
   c) Microangiopatía trombótica, en ausencia de otras causas que la expliquen.
   d) Lesión tubular aguda, en ausencia de otras causas que la expliquen.
2. Evidencia actual o reciente de interacción de anticuerpos con el endotelio vascular que incluyen una o más de las siguientea:
   a) Depósito lineal de C4d en los capilares peritubulares o los vasos rectos medulares (C4d–2 o C4d–3 por inmunofluorescencia, o C4d mayor que 0 por inmunohistoquímica o parafina).
   b) Al menos inflamación microvascular moderada (glomerulitis más capilaritis peritubular mayor que 2) en ausencia de glomerulonefritis recurrente o de novo, aunque en presencia de rechazo mediado por células T, cambios *borderline* o infección capilaritis peritubular mayor/igual que 2 solo no es suficiente y glomerulitis debe ser mayor/igual que 1.
   c) Aumento de la expresión de transcriptores/clasificadores genéticos en el tejido renal de la biopsia, fuertemente asociados al rechazo agudo mediado por anticuerpos.
3. Evidencias serológicas de anticuerpos donante específicos (para HLA y otros antígenos). La tinción de C4d o la expresión de transcriptores/clasificadores validados, como se expresa en el criterio anterior, pueden sustituir a los anticuerpos donante específicos. La pesquisa de anticuerpos no-HLA debe realizarse si los anti-HLA son negativos. Es fuertemente sospechoso de rechazo activo mediado por anticuerpos cuando los dos primeros criterios están presentes.

Complicaciones quirúrgicas

- Sepsis de la herida quirúrgica: valoración a cargo del equipo quirúrgico.
- Trombosis arterial o venosa:
  - Ausencia de diuresis.
  - Hematuria (venosa).
  - Ausencia de pulsos en el miembro homolateral al trasplante (arterial).
  - Edema del miembro homolateral al trasplante (venosa).
  - Ultrasonido Doppler con ausencia de vascularización (perfusión) del riñón trasplantado.[8]

Profilaxis. Se basa en una adecuada técnica quirúrgica y, por lo tanto, se desarrolla por el equipo quirúrgico.

Conducta. Valoración por el equipo quirúrgico y trasplantectomía.

- Fístula urinaria sospechada por:
  - Salida de orina a través de la herida quirúrgica y/o los drenajes.
  - Presencia de colección en los ultrasonidos de seguimiento.
  - Disfunción del injerto.
  - Análisis bioquímico del líquido drenado, (dosificación de creatinina, en valores superiores a los plasmáticos, no útil en situación de necrosis tubular aguda).[5]

Profilaxis. Adecuado estudio de la vía urinaria del receptor pretrasplante para solucionar cualquier eventualidad que pueda favorecer la aparición de esta complicación. Entrenamiento vesical en receptores con pérdida de la diuresis y tiempos de espera para trasplante prolongado. Valoración por el equipo urológico para diagnóstico topográfico y conducta.

Si fístula de bajo flujo, menos de 200 mL/día (generalmente baja, vejiga o neoureterocistostomía), sonda vesical, totalmente permeable por 72 horas. Si no hay resolución, intervención quirúrgica.

Si fístula de alto flujo, más de 200 mL/día (baja o alta), realizar diagnóstico topográfico y localización de la fístula mediante cistografía miccional. Rellenar la vejiga con azul de metileno, (1 bulbo disuelto en 500 mL de dextrosa 5 %), a través de la sonda vesical.

Esperar 24 horas, si estas pruebas son negativas y existe función del injerto, realizar urograma descendente. Inyección de azul de metileno por vía intravenosa, (1 bulbo disuelto en 100 mL de dextrosa 5 %). Después de localizada la fístula, y aun en caso de no poderse realizar el diagnóstico topográfico, tratamiento intervencionista, técnica según criterio del urólogo de trasplante.

Seguimiento ambulatorio. Disfunción del injerto renal que aparece pasado tres meses. Puede presentar otras complicaciones como:

Disfunción tardía: todo paciente que presente en esta etapa una elevación de la creatinina sérica superior a 25 % de los valores básales, será considerada como una disfunción del injerto renal tardía y, por lo tanto, tendrá criterio de ingreso inmediato.

Disfunción crónica del injerto: este diagnóstico se debe tener en cuenta ante la presencia de: ascenso de la creatinina, hipertensión arterial, proteinuria.[9]

Factores de riesgos asociados a la disfunción tardía y crónica:

- Episodios de rechazo agudo.
- Incompatibilidades HLA.
- Necrosis tubular aguda postrasplante.
- Desproporción entre índice de masa corporal del donante y del receptor.
- Donantes en edades extremas (menor de 5 años o mayor de 55 años).
- Donantes por causas de muertes vasculares.
- Donante de sexo femenino a receptor masculino.

Prevención. Estará encaminada a evitar y solucionar adecuadamente los factores de riesgo antes mencionados, en lo posible y desde los primeros momentos del trasplante. Ante la sospecha clínica dada por las condiciones anteriores, se realizará una biopsia del injerto. Valoración de resultados dentro de las próximas 24 horas, con interpretación de acuerdo a los criterios de Banff 2019, por el especialista de anatomía patológica dedicado al trasplante renal, lo que define la conducta que a continuación se detalla:

- Inmunosupresión:
  - Si es posible se valorará el cambio de anticalcineurínico por everolimus (Certican) a la dosis de 0,75 mg/12 h.
  - Sustituir imuran por micofenolato mofetil a dosis entre 1 y 2 g, según criterio médico.
- Medidas renoprotectoras:
  - Control estricto de la tensión arterial para lograr cifras inferiores a 130/89 mm Hg, preconizando, si es posible, el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), excepto en presencia de estenosis de la arteria del injerto.
  - Dieta con restricción proteica (proteínas, menos de 0.8 mg/kg/día).
  - Control de los trastornos lipídicos. dieta baja en grasas y uso de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG CoA reductasa).
  - Control de la hiperuricemia (dieta y alopurinol).
  - Tratamiento de la anemia, si hemoglobina menor de 10 g/L (uso de eritropoyetina, suplemento de hierro y ácido fólico).
  - Tratamiento de todos aquellos factores que puedan injuriar el parénquima renal como: sepsis, procesos obstructivos altos o bajos, trastornos hidroelectrolíticos y estados de hipoperfusión.

Recidiva de la enfermedad de base. Se diagnostica por la presencia de disfunción del injerto, proteinuria y los antecedentes relacionados en la enfermedad glomerular (primaria o secundaria) o metabólica, con posibilidad de reaparecer en el injerto. Se confirma a través de la biopsia del riñón trasplantado. Su tratamiento consta de medidas renoprotectoras. (véase nefropatía crónica). Constituye una contraindicación para realizar retrasplante con donante vivo.

Glomerulonefritis de novo. El diagnóstico se sustenta ante la existencia de proteinuria, disfunción del injerto renal y el hallazgo por biopsia de enfermedad glomerular en un individuo sin antecedentes de este trastorno como causa de su enfermedad renal. Se indica tratamiento renoprotector.[10]

Nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos. Se presenta con disfunción del injerto renal, proteinuria e hipertensión arterial. Antecedentes de toxicidad aguda por ciclosporina A, niveles elevados de tacrolimus (normal entre 5 y 15 ng/mL).

- Valores elevados de ciclosporinemia, según tiempo de evolución del transplante renal basales:[5]
  - De 3 meses al año: mayor de 200 ng/mL.
  - De 1 a 2 años: mayor de 150 ng/mL.

  - Más de 2 años: mayor de 100 ng/mL.
- Dosificación por C_2:
  - De 4 a 6 meses: mayor de 1000 ng/mL.
  - De 7 a 12 meses: mayor de 700 ng/mL.
  - Más de 12 meses: mayor de 500 ng/mL.
- Realizar biopsia renal: se encuentra atrofia tubular y fibrosis intersticial en banda o parchada.

Prevención. Constituyen las mismas medidas establecidas para evitar los episodios de nefrotoxicidad aguda por ciclosporina A o tacrolimus.

Tratamiento. Reducir las dosis de ciclosporina A o tacrolimus, sustituir el medicamento por certican o micofenolato mofetil, así como renoproteccion.

Rechazo agudo tardío. El enfoque preventivo, diagnóstico y terapéutico no difiere del relacionado para la reacción inmunológica que se presenta en el periodo de los primeros tres meses. La respuesta al tratamiento y el pronóstico son sombríos, por el retraso en el diagnóstico que lo acompaña.[6]

Pielonefritis del injerto. Esta complicación que puede aparecer en cualquier momento de la evolución del injerto y su abordaje será similar en cualquier etapa. El diagnostico estará basado en el cuadro clínico de sepsis del sistema urinario (fiebre escalofrío, toma del estado general), piuria y cultivo de orina positivo.[6]

Etiología. Similar a las infecciones urinarias en pacientes normales. Se debe tener presente la posibilidad de infecciones vírales como citomegalovirus, virus BK, herpes simple, así como cándidas y tuberculosis.

Profilaxis. Niveles adecuados de inmunosupresión, evitando el exceso de la misma.

Corrección de los trastornos de la vía urinaria que puedan facilitar el remanso de orina y la sepsis.

Tratamiento. Antimicrobianos de acuerdo a la etiología.

Exámenes diagnósticos necesarios:

- Hemograma completo.
- Coagulograma.
- Hemoquímica completa.
- Conteo de Addis de 2 horas.
- Proteinuria de 24 horas.
- Excreción de sodio y potasio en orina.
- Urocultivo.

- Dosificación de Ciclosporina (C_0 – C_2).
- Dosificación de FK506.
- Ultrasonido Doppler del injerto.
- Biopsia del injerto.

Referencias bibliográficas

1. Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. Am J Transplant. 2021;21(Suppl 2):21-137. DOI: https://doi.org/10.1111/ajt.16502
2. Schwarz A, Schäfer F, Framke T, Linnenweber-Held S, Richter N, Haller H. Risk Factors influencing the outcomes of kidney re-transplantation. Ann Transplant. 2021;26:e928922. DOI: https://doi.org/10.12659/AOT.928922
3. Dumbill R, Jaques R, Robb M, Johnson R, Ploeg RJ, Kaisar ME, et al. Transplant and recipient factors in prediction of kidney transplant outcomes: A UK-wide paired analysis. J Clin Med. 2022;11(8):2222. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm11082222
4. Maremonti F, Meyer C, Linkermann A. Mechanisms and models of kidney tubular necrosis and nephron loss. J Am Soc Nephrol. 2022;33(3):472-486. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2021101293
5. Whang M, Benson M, Salama G, Geffner S, Sun H, Aitchison S, et al. Urologic complications in 4000 kidney transplants performed at the Saint Barnabas Health Care System. Transplant Proc. 2020;52(1):186-190. DOI: https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.10.008
6. Hart A, Singh D, Brown SJ, Wang JH, Kasiske BL. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. Clin Transplant. 2021;35(7):e14320. DOI: https://doi.org/10.1111/ctr.14320
7. Bentata Y. Tacrolimus: 20 years of use in adult kidney transplantation. What we should know about its nephrotoxicity. Artif Organs. 2020;44(2):140-152. DOI: https://doi.org/10.1111/aor.13551
8. Fananapazir G, Troppmann C. Vascular complications in kidney transplant recipients. Abdom Radiol. 2018;43(10):2546-2554. DOI: https://doi.org/10.1007/s00261-018-1529-9
9. Tejido A, Pamplona M, Duarte JM, Medina J, Miranda NR, García L, et al. Late kidney transplant complications treatment. Arch Esp Urol. 2021;74(10):1040-1049.
10. Dumbill R, Jaques R, Robb M, Johnson R, Ploeg RJ, Kaisar ME, et al. Transplant and recipient factors in prediction of kidney transplant outcomes: A UK-Wide Paired Analysis. J Clin Med. 2022;11(8):2222. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm11082222.



Trastornos nutricionales en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

Miroslaba Dalas Guiber, Alejandro César del Sol, José Luis Machado Padilla, Maybel del Rosario Sánchez

El estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal sujetos a proceder depurador de hemodiálisis crónica es afectado por la enfermedad *per se*, por las complicaciones y por el tratamiento dialítico.[1] Se ha demostrado que cuando se dializa suficientemente a estos pacientes, la morbilidad y la mortalidad disminuyen, según mejora la ingesta proteica, aun cuando ello represente dejar al paciente con niveles de urea más altos.

El estado de déficit de los marcadores bioquímicos y/o antropométricos (de composición corporal) conlleva a profundas consecuencias directas e indirectas. Entre las directas se encuentran mala curación de las heridas, disminución de la resistencia a episodios intercurrentes, retraso en la rehabilitación, susceptibilidad a contraer infecciones, aumento de la intolerancia hemodinámica a la diálisis, depresión y astenia. Las indirectas incluyen aumento de las complicaciones, aumento de las estancias hospitalarias, aumento del coste en los tratamientos y b la muerte.[2]

El síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis, recientemente expuesto por la literatura en la uremia terminal, asocia las infecciones persistentes no identificadas, la bioincompatibilidad de la hemodiálisis y la disfunción endotelial resultante con un nuevo tipo de malnutrición. Esta se vincula al estado de microinflamación crónica y a la debilidad global y cardiovascular en la hemodiálisis crónica.[3-5]

Se ha demostrado una alta tasa de desnutrición en este grupo de pacientes y se ha encontrado una fuerte correlación entre la presencia de desnutrición y la tasa de mortalidad. El estudio cubano de desnutrición hospitalaria obtuvo una tasa de desnutrición de 62,5 %, entre pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis de mantenimiento. La encuesta de desnutrición hospitalaria conducida en el Programa de Hemodiálisis del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, en el año 2001, informó una frecuencia de desnutrición de 53,0 %.[6]

Resulta necesario tomar medidas para hacer un diagnóstico precoz de desnutrición, establecer de qué tipo y grado se trata y, finalmente, implementar las medidas necesarias para disminuir tales resultados. La población a atender comprenderá todos los pacientes, nuevos o ya establecidos, en hemodiálisis de mantenimiento.

Evolución médica inicial. Tras la realización del tamizaje nutricional a los pacientes en riesgo de trastornos nutricionales (por defecto y por exceso), se les deberá realizar una evaluación nutricional completa. Se tomarán en cuenta los criterios para poder establecer el diagnóstico etiopatogénico y construir el fenotipo clínico correspondiente (tablas 9.4, 9.5 y 9.6). Posteriormente, se define un plan de cuidados y tratamiento adecuado.

Tabla 9.4. Evaluación del estado nutricional de los pacientes en hemodiálisis crónica

Acción	Captación	Frecuencia	Comentario
Valorar ingesta dietética	Si	Semestral, según necesidades del enfermo	Recogerá la ingesta de 3-5 días, incluyendo un día de hemodiálisis y uno de fin de semana (período inter dialítico largo). Ver encuesta dietética Grupo apoyo nutricional del Hospital Ameijeiras
Evaluación subjetiva global modificada (ESGM)	Si	Semestral	Ver encuesta subjetiva global modificada Grupo apoyo nutricional Hospital Ameijeiras
Mediciones antropométricas	Si	Trimestral, según necesidades del enfermo	Ver mediciones antropométricas Grupo apoyo nutricional Hospital Ameijeiras
Peso, circunferencia braquial y pantorrilla	Si	Mensual	Evaluar sarcopenia (ver mediciones antropométricas Grupo apoyo nutricional Hospital Ameijeiras

Fuente propia

Tabla 9.5. Indicadores bioquímicos

Parámetros bioquímicos	Frecuencia	Interpretación
Albúmina sérica	Mensual	Indicadores de carga inflamatoria
Prealbúmina	Cada 5 días	
Prealbúmina	Cada 5 días	En pacientes bajo intervención nutricional, para valorar respuesta al tratamiento
Proteína C reactiva	Mensual	Indicador de carga inflamatoria
Conteo linfocitos	Trimestral	Indicador de inmunocompetencia celular
Colesterol	Mensual	
Creatinina sérica	Mensual	Indicador de masa muscular esquelética
Urea sérica	Mensual	Se realizarán dos tomas de muestra de sangre (prediálisis y posdiálisis) para determinar dosis de diálisis y tasa de catabolismo proteico
Calcio y fósforo	Mensual	Osteopenia Hiperaratitoidismo
Ionograma y gasometría arterial	Mensual	Control del medio interno

Fuente propia

Tabla 9.6. Indicadores de desnutrición en los pacientes hemodializados

Parámetro	Punto de corte	Comentario
Evaluación subjetiva global (ESG)	B o C	
Albúmina	3,5 g/dL o 35 g/L	Reactante de fase aguda (-)
Prealbúmina	< 0,3 g/L	Reactante de fase aguda (-)
Proteína C reactiva	≥ 10 mg/L	Reactante de fase aguda (+)
Colesterol	< 150 mg/dL o 3,5 mmol/L	> relación desnutrición energética
Transferrina	< 200 mg/dL o 0,2 g/L	Modulada reserva de hierro y eritropoyetina
Peso corporal óptimo	< 80 %	Según valores de referencia normales para < 60 años
Pérdida de peso	≥ 10 %	
Indicadores antropométricos del brazo (CB)	≤ percentil de distribución de referencia	Hombres: ≤ 25,2 cm Mujeres: ≤ 22,4 cm

Tabla 9.6. Continuación

Parámetro	Punto de corte	Comentario
Proteína C reactiva	< 0,8 g/kg/día	
Ingesta proteico-calórica	< 80 %	
Disminución del potasio, fósforo y calcio	Potasio: < 3,5 mmol/L Fósforo < 0,8 mmol/L Calcio total < 2,0 mmol/L	A pesar de mantener la misma pauta de diálisis
Inmunocompetencia	Linfopenia	Linfocitos < 1500 células/mm^3
Creatinina sérica	884 mmol/L	Progresiva sin valores previos

Fuente propia

Peso seco. El peso no es un buen indicador de estado nutricional en estos pacientes, debido al exceso de agua extracelular y edema que con frecuencia presentan. El peso seco es el que se debe tener sin el exceso de líquidos retenidos por el organismo cuando existe falla renal (fig. 9.12).

LACTA (Litros de agua corporal total o agua en exceso)

$$\text{LACTA} = \frac{\text{142 mmol/L x peso prediálisis (kg) x \% de agua corporal}}{\text{Sodio sérico prediálisis (mmol/L)}}$$

Agua en exceso = LACTA – peso prediálisis x % de agua corporal

Peso seco = peso prediálisis (kg) – agua en exceso

142 mmol/L: Concentración de Na en estado de hidratación normal
Promedio de porcentaje de agua corporal total:
Hombres 60 %; Mujeres 50 %

Fig. 9.12. Cálculo del peso seco. Fuente propia.

Factores de riesgo que afectan el estado nutricional en hemodiálisis. Muchos son los factores relacionados con el estado urémico que contribuyen a la desnutrición en el paciente en hemodiálisis crónica (tabla 9.7). Algunos de ellos se relacionan con la insuficiencia renal crónica *per se*, mientras que otros se relacionan con el tratamiento dialítico en sí mismo.

Tabla 9.7. Factores que contribuyen a la desnutrición

Factores		Consecuencias
No relacionados con diálisis	Gastrointestinales	Anorexia, náuseas, vómitos Esofagitis, gastritis, gastroparesia Dolor abdominal, disfagia, disgeusia Alteración en la masticación Alteración de la capacidad deglutoria Aumento de las pérdidas: enteropatías perdedoras de proteínas, paracentesis masivas o repetidas, fístulas de alto débito
	Bioquímicos y hormonales	Acidosis Altos niveles de hormona paratiroidea Bajo nivel de factor de crecimiento (IGF-1) Resistencia periférica a la insulina Aumento de gluconeogénesis Disminución de las reservas de glucógeno
	Otros	Depresión Bajo nivel socioeconómico Alcoholismo y drogadicción Polimedicación Enfermedad subyacente Hospitalizaciones frecuentes Estrés grave (sepsis, politraumatismos, quemaduras)
Relacionados con la diálisis (insuficiencia renal crónica)	Inadecuada ingesta proteica Kt/V < 1,0 Membranas bioincompatibles Pérdida de aminoácidos y péptidos (en el paciente dializado) Uso de acetato y alto calcio (en el paciente dializado)	

Leyenda: K: depuración de urea del proceso de diálisis. t: tiempo de diálisis. V: volumen de distribución de la urea en el paciente.

Fuente propia

Prevención de la desnutrición en hemodiálisis crónica. Prevenir la desnutrición antes del inicio en terapia de diálisis de mantenimiento.

Consejo dietético. Prescripción de adecuada ingesta dietética:

- En pacientes no diabéticos: proteínas, entre 1,2 y 1,4 g/kg/día. 35 Kcal/kg/día.
- En pacientes diabéticos: proteínas, mayor o igual a 1,4 g/kg/día.
- Ancianos (mayor de 60 años) o individuos con riesgo de obesidad: 30 Kcal/kg/día.

Enfoque terapéutico de la desnutrición en hemodiálisis crónica

La tabla 9.8 muestra las necesidades proteicas, de agua y micronutrientes (vitaminas, minerales y oligoelementos).

Tabla 9.8. Necesidades proteicas, de agua y micronutrientes (vitaminas, minerales y oligoelementos)

Necesidades		Valores/día
Proteínas	De origen vegetal (50 %)	1,2-1,5 g/kg/día
	De origen animal (50 %)	Distribuidos en los 4 grupos de alto valor biológico
Agua y micronutrientes**	Agua	700 - 1000 mL*
	Sodio	40 - 70 mEq (1 - 1,7 g)
	Potasio	< 50 mEq (< 2 g)
	Calcio	1,4 - 1,6 g
	Fósforo	8 - 17 mg/kg
	Hierro	≥ 10 - 18 mg
	Piridoxina	5 - 10 mg
	Ácido fólico	1 mg
	Vitamina B12	3 mg
	Vitamina C	< 100 mg

Leyenda: * Según volumen urinario residual y ganancia de peso interdialítico. ** No son necesarios suplementos de vitamina A, E y K.

Fuente propia

- Mantener adecuada dosis de diálisis (Kt/V mayor de 1,2).
- Control adecuado del equilibrio ácido-básico (evitar la acidemia).
- Tratamiento agresivo de las enfermedades catabólicas intercurrentes (por ejemplo, infecciones).

Las pautas del tratamiento se exponen en la tabla 9.9, definidas por el estado de desnutrición.

Nutrición enteral. Generalmente son fórmulas preparadas por la industria farmacéutica que se utilizan en personas con ingesta insuficiente para cubrir los requerimientos nutricionales (fig. 9.13). Se indican siempre que el tracto gastrointestinal sea utilizable. Se pueden diferenciar varios tipos:

Suplementos nutricionales orales. Cuando con la dieta de cocina no se pueden cubrir las necesidades calóricas o proteicas, se aportan suplementos comerciales incompletos que se reconstituyen con leche. Son composiciones fundamentalmente calóricas o proteicas (más de 30 % de las Kcal como proteínas).

Nutrición enteral completa (NEC): Intradialítica e interdialítica. Con dietas poliméricas constituidas por macromoléculas, son hiperproteícas (con más de 20 % de las Kcal como proteínas), hipercalóricas (más de 1,5 Kcal/mL) y órgano específicas.

Tabla 9.9. Pautas de tratamiento

Estado de desnutrición	Dieto terapia	Nutrición		Comentario
		Enteral (NE)	Parenteral (NP)	
Ausente	Si			
Leve	Si	Si		Suplementos dietéticos y dietas poliméricas genéricas (Nutrial)
Moderada	Si	Si (órgano-específica)	Utilizar si no hay recuperación con la nutrición enteral	Fórmulas órgano-específicas Considerar pauta de hemodiálisis diaria
Grave	Si	Si	Si	Parenteral intradialítica Parenteral total Realizar hemodiálisis diaria

Fuente: Propia

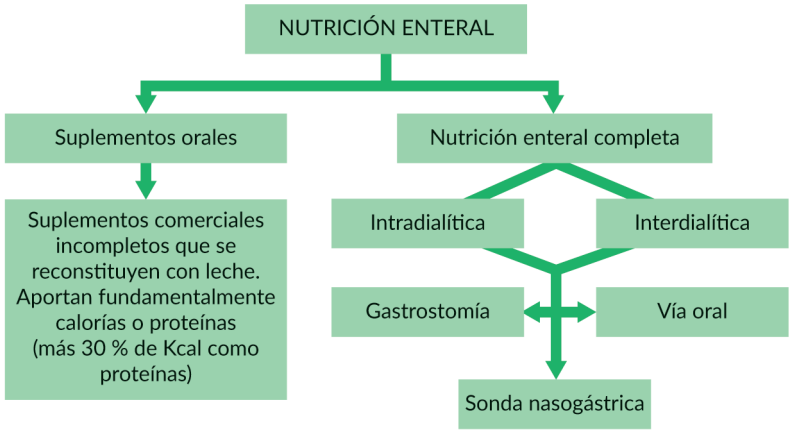


Fig. 9.13. Terapia nutricional enteral en el paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Fuente propia.

Modo de administración. La alimentación enteral se puede realizar (tabla 9.10):

- Mediante bolos, siempre que el píloro sea competente, por vía oral, sonda nasogástrica o gastrostomía. Se inicia con 50 a 100 mL/3 h, se aumentan 50 mL cada dos aportes hasta alcanzar el total diario calculado (máximo 450 mL por toma).
- Administración continúa mediante bomba. Se inicia la infusión con 25 a 50 mL/h, aumentando de 10 a 25 mL/h cada 12 a 24 horas, hasta alcanzar el total diario calculado (máximo 100 a 150 mL/h).

- Nutrición parenteral:
  - Nutrición parenteral intradialítica. Consiste en el aporte de los principios inmediatos por vía intravenosa. Se debe utilizar cuando sea imposible la nutrición enteral para cubrir los requerimientos nutricionales (tabla 9.11). Se infundirán las soluciones en sesiones de hemodiálisis, preferentemente con 4 horas de duración, y con control estricto sobre el peso del paciente y reacciones adversas.

La composición supone el aporte de todos los requerimientos nutricionales del paciente, mediante soluciones de alta osmolaridad por vía del angioacceso. Se aporta glucosa, triglicéridos de cadena larga y/o media y aminoácidos, esenciales y ramificados. El suministro de electrólitos puede modificarse según las necesidades.[7-10]

Puede añadirse a las soluciones: insulina, aminofilina y albúmina. Se calculará el total de proteínas y energía a administrar según las necesidades obtenidas por el gasto energético basal (GEB) y las situaciones de estrés sobreañadidas.

Para los pacientes con terapia de reemplazo renal se debe incluir la administración de calorías adicionales de las soluciones de dializado en los cálculos de requerimientos energéticos diarios, pues estás pueden aportar sustratos energéticos en forma de: citrato (3,0 kcal/g), glucosa (3,4 kcal/g) y lactato (3,62 kal/g).

Tabla 9.10. Vías de administración de la nutrición enteral

Vías	Ventajas	Inconvenientes
Sonda naso-gástrica	Facilidad de colocación Permite alimentación en bolo Se toleran mejor las fórmulas hiperosmolares	Mayor riesgo de aspiración traqueo bronquial Irritación faríngea Mal tolerada por el paciente
Sonda naso-yeyunal	Evita problemas de vaciado gástrico Menor riesgo de aspiración traqueobronquial	Colocación con control endoscópico o radiológico por lo general Administración de alimentación en forma continua Diarrea frecuente
Gastrostomía	Salva obstrucciones esofágicas Admite alimentación en bolo Mejor tolerada por el enfermo que la naso-gástrica	Colocación más traumática (endoscópica o quirúrgica) Cuidados dérmicos
Yeyunostomía	Permite nutrición enteral en obstrucciones proximales a yeyuno Menor frecuencia de aspiraciones	Colocación más traumática (endoscópica o quirúrgica) Cuidados dérmicos Necesita infusión continua

Tabla 9.11. Criterios para iniciar o descontinuar la nutrición parenteral intradialítica

Parámetros	Criterios para:	
	Iniciar nutrición parenteral intradialítica	Descontinuar nutrición parenteral intradialítica
Albúmina sérica prediálisis	3 meses con promedio ≤ 3,4 g/dL	Alcanzar a los 3 meses promedio ≤ 3,8 g/dL
Creatinina sérica prediálisis	3 meses con promedio de 8,0 mg/dL	Alcanzar a los 3 meses promedio de 10 mg/dL
Examen clínico	Compatible con desnutrición moderada/severa	Con mejora nutricional, incluido incremento peso seco
Peso e ingesta	Pérdida peso > 10 %, peso corporal ideal o 20 % peso corporal usual Historia dietética de disminución diaria de la ingesta: proteínas < 0,8 g/kg/día; energía: < 25 Kcal/kg/día	Incremento de la ingesta oral de: ingesta de proteínas + 1,0 g/día, ingesta de calorías + 30 Kcal/kg/día
Evaluación subjetiva global	C	A o B
Tres de los anteriores y, además:	Fallas en los intentos para incrementar la dieta y el tratamiento con suplementación oral (NE) Rechazo a experimentar con sondas de alimentación enteral.	No mejoría después de 6 meses de tratamiento con nutrición parenteral intradialítica

Entre las contraindicaciones pueden encontrarse: no tolerancia a la hemodiálisis, pacientes subdializados, hepatopatía crónica descompensada, pancreatitis crónica agudizada (con hipertrigliceridemia), morbilidad intradiálisis incrementada por inestabilidad hemodinámica frecuente, bacteriemias.

- Nutrición parenteral interdialítica o total. Provee las necesidades nutricionales diarias completas de un paciente. Las soluciones intravenosas son hipertónicas para administrar todos los nutrientes cada día sin proveer cantidades adicionales de agua. Su empleo requiere hospitalización y pautas diarias de diálisis, para prevenir la hipervolemia y depurar eficazmente la generación de nitrógeno que se produce tras un aporte completo de aminoácidos (1 g/kg/día).

Indicaciones. Se recomienda siempre que sea imposible o insuficiente la nutrición enteral en caso de:

- Incapacidad para la absorción intestinal de nutrientes.
- Necesidad de reposo intestinal.
- Estados hipercatabólicos extremos.
- Complicaciones metabólicas:

Hiperglucemia: cuando la hiperglucemia sea importante (mayor de 200 mg/dL) se puede disminuir la cantidad de glucosa de la nutrición parenteral interdialítica o intradialítica, añadir insulina a la solución, o administrarla de forma subcutánea. También se puede enlentecer el ritmo de infusión. El objetivo debe ser mantener la glucemia por debajo de 150 o 200 mg/dL. En pacientes con hiperglucemia grave críticamente enfermos, la mejor forma de controlar la glucemia es mediante infusión intravenosa continua de insulina. En caso de situación hiperosmolar, debe suspenderse la nutrición parenteral interdialítica.

Hiperlipemia. Solo se contraindican cuando se produce pancreatitis secundaria.

Alteraciones electrolíticas. Las necesidades de iones intracelulares (potasio, magnesio y fosfato) aumentan en estados catabólicos y en períodos de repleción nutricional. Es importante monitorizarlos al iniciar la alimentación en pacientes crónicamente desnutridos, para evitar su déficit (síndrome de realimentación).

Alteraciones del balance hídrico. Pueden ser necesarios ajustes en la composición de la Nutrición parenteral interdialítica/intradialítica para concentrar al máximo o aumentar el contenido de agua libre, según los requerimientos de cada paciente.

Alteraciones en la función hepática. Se puede producir elevación de las enzimas hepáticas, generalmente con un patrón de colestasis disociada, entre las primera y cuarta semanas del inicio de la nutrición parenteral interdialítica/intradialítica. Dichas alteraciones suelen ser moderadas y transitorias, si se retira la nutrición parenteral. Cuando esto ocurre, se pueden disminuir los carbohidratos, las calorías totales o pasar a una nutrición parenteral interdialítica cíclica (infusión nocturna en ciclos de 12 horas). Su suspensión sería la última opción.

Deficiencia de ácidos grasos esenciales. Puede ocurrir en pacientes que reciben fórmulas sin grasa (específicamente sin ácido linoléico) durante un mes o más. Produce dermatitis descamativa. Se puede prevenir administrando al menos 250 mL de emulsión de lípidos 20 %, dos veces en la semana.

Complicaciones metabólicas a largo plazo. Pueden producirse enfermedades metabólicas óseas por alteración de la homeostasis del calcio y la vitamina D. La deficiencia o el exceso de vitaminas y oligoelementos son raros.

Infecciosas. La más frecuente es la contaminación del catéter para hemodiálisis, que puede confirmarse por el cultivo de la punta del catéter y hemocultivos. Es más rara la contaminación de la bolsa de nutrición parenteral total, que puede deberse a contaminación con hongos durante su elaboración.

Mecánicas. Se derivan de la inserción del catéter. Entre ellas destacan neumotórax, hematoma.

Información a pacientes y familiares. A todo paciente o familiar se le informará sobre el tratamiento a realizar y los cuidados que debe tener antes y después del tratamiento. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento, se les hará el consentimiento informado por escrito, que se adjuntará a la historia clínica.

Referencias bibliográficas

1. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analisys of contemporary observational studies from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. J Ren Nutr. 2018;28(6):380-392. DOI: https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.006
2. Riobó Serván P, Moreno Ruiz I. Nutrición en la insuficiencia renal crónica. Nutr Hosp. 2019;36(3):63-69. DOI: http://dx.doi.org/10.20960/nh.02812
3. Chan W. Chronic kidney disease and nutrition support. Nutr Clin Prac. 2021;36(2):312-330. DOI: https://doi.org/10.1002/ncp.10658
4. Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero JJ, Cupisti A, De Waele E, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. Clin Nutr. 2021;40(4):1644-1668. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.028
5. Duerksen DR, Laporte M, Jeejeebhoy K. Evaluation of nutrition status using the subjective global assessment: Malnutrition, cachexia, and sarcopenia. Nutr Clin Pract. 2021;36(5):942-956. DOI: https://doi.org/10.1002/ncp.10613
6. Barreto J, Santana S, Martínez C, Espinosa Borrás A. Desnutrición hospitalaria: la experiencia del Hospital Hermanos Ameijeiras. Acta Méd. 2003;11(1):76-95.
7. Cárdenas D, Bermúdez C, Echeverri S, Pérez A, Puentes M, López L, et al. Declaración de Cartagena. Declaración internacional sobre el derecho al cuidado nutricional y la lucha contra la malnutrición. Nutr Hosp. 2019;36(4):974-980. DOI: http://dx.doi.org/10.20960/nh.02701
8. Jensen GL, Cederholm T, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the Global Clinical Nutrition Community. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(1):32-40. DOI: https://doi.org/10.1002/jpen.1440
9. Noce A, Marrone G, Ottaviani E, Guerriero C, Didaniele F, Pietroboni Zaitseva A, Di Daniele N. Uremic sarcopenia and its posible nutritional approach. Nutrients. 2021;13(1):141. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13010147
10. Sabatino A, Fiaccadori E. Diet and enteral nutrition in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a review foccusing on fat, fiber and protein intake. J Nephrol. 2017;30(6):743-754. DOI: https://doi.org/10.1007/s40620-017-0435-5



Manejo postoperatorio inmediato del trasplante renal en la unidad de cuidados intensivos

Leandro García Carrión, Armando B. Pardo Núñez, Alexis Martínez Valdés

En el receptor de trasplante renal deben tomarse en cuenta varios factores que pueden llevar a infeliz término la intervención quirúrgica, sobre todo si el órgano proviene de un donante vivo. Si bien la etapa posoperatoria no es muy diferente a la de una cirugía convencional, deben tomarse en cuenta factores como tiempo en régimen de depuración extracorpórea, condiciones de la víscera a trasplantar, tiempo quirúrgico de isquemia fría y caliente, así como la aparición de complicaciones durante el acto anestésico-quirúrgico. La viabilidad o funcionalismo de la víscera depende en muchas ocasiones de los cuidados en la etapa inmediata al trasplante. Por ello, se hace necesario protocolizar la actuación médica en este período, como un eslabón más de las acciones del Grupo Multidisciplinario de Trasplante.

Desde hace años y en la actualidad, el trasplante renal con éxito es la terapia de elección para la mayoría de las causas de insuficiencia renal en la que está indicado. Mejora la calidad de vida al prescindir de la dependencia de la diálisis y de las dietas rigurosas, aumenta la supervivencia de los pacientes y es el tratamiento más económico, cuando se compara con la diálisis. Es un procedimiento rutinario y su aplicabilidad viene limitada por la disponibilidad de riñones en relación con la demanda creciente de pacientes que lo precisan. Existen dos modalidades, el donante cadavérico y el donante vivo emparentado. La opción del trasplante donante vivo es una excelente alternativa, pues permite una cirugía reglada, puede llevarse a término en situación de prediálisis y preferentemente está indicada en personas jóvenes, donde los resultados son más beneficiosos.[1]

Manejo a la llegada a la unidad de cuidados intensivos

El paciente se mantendrá aislado durante su estancia en la unidad y la entrada a la habitación de aislamiento del trasplante se hará con bata, gorro, mascarilla y botas. Los responsables de la atención de forma conjunta son el médico intensivista y el nefrólogo del Grupo de Trasplante, que cumplimentsrán el protocolo que se detalla:

El paciente llega del quirófano con:

- Catéter arterial.
- Catéter venoso central.
- Tubo orotraqueal.
- Sonda naso-gástrica.
- Sonda urinaria.
- Drenaje en el sitio quirúrgico.

Monitorización de signos vitales y parámetros hemodinámicos:

- Tensión arterial: debe mantener una presión arterial media (PAM) mayor o igual a 90 mm Hg.
- Presión venosa central: debe encontrase entre 11 y 14 cm de H_2O.
- Frecuencia cardiaca dentro de parámetros normales.
- Frecuencia respiratoria dentro de parámetros normales.
- Temperatura.
- Saturación arterial de O_2 mayor de 95 %, relación PO_2/FiO_2 mayor de 250.
- Diuresis horaria.
- Débito por drenajes cada 1 hora durante primeras 24 horas.

El intervalo del control de constantes y drenajes se adecuará a las necesidades y circunstancias del paciente.

Exámenes complementarios al llegar a la unidad de cuidados intensivos:

- Hematocrito, coagulograma.
- Gasometría arterial y ionograma.
- Glucemia.
- Azoados.

Exámenes complementarios evolutivos:

- Cada 6 horas: ionograma, gasometría arterial y glucemia.
- Diarios: hematocrito, leucograma con diferencial, conteo de plaquetas, creatinina, urea, perfil hepático.
- A las 24 horas de realizado el trasplante: ultrasonido Doppler del injerto.

El intervalo de realización de complementarios, así como la realización de otros exámenes se adecuará a la evolución del paciente.

Tratamiento

Monitorización de la función del injerto. Control del volumen de diuresis, el cual debe seguirse horario y permite el reemplazo de volumen a través del siguiente esquema:[2-6]

Hidratación según diuresis:

- Si diuresis menor de 50 mL/h: dextrosa 5 % a 7 gotas/min, mantener vena.
- Si diuresis entre 50 y 200 mL/h: reponer igual cantidad a razón de:
  - ½ de dextrosa 5 %.
  - ½ de solución salina 0,9 %.
- Si diuresis mayor de 200 mL/h: reponer las $^{4}/_{5}$ partes a razón de:
  - ½ de dextrosa 5 %.
  - ½ de solución salina 0,9 %.
- Si el paciente orina, añadir 1 ámpula de gluconato de potasio (Polisal) por cada 1000 mL de solución administrada.
- Si el gasto urinario se mantiene menor a 50 ml/h, con un volumen intravascular adecuado, está indicado el uso de furosemida 100 mg/6horas vía intravenosa.

Control del drenaje perirrenal. El débito desproporcionado de un líquido seroso obligará a descartar una fístula urinaria o un linfocele. El débito hemático obligará a descartar una hemorragia.

Evaluación de la deshabituación a la ventilación mecánica asistida. De recibirse el paciente ventilado, se procederá a evaluar deshabituación precoz en las primeras 12 horas, si cumple con los criterios para ello (véase protocolo de deshabituación del servicio). Si la extubación acontece en el quirófano, se programarán medidas de fisioterapia respiratoria habituales para evitar las atelectasias posoperatorias.

Tratamiento inmunosupresor. Los diversos fármacos o agentes se agrupan de manera general en cinco grupos:[7]

- Corticoesteroides.
- Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrolimus.
- Inhibidores de la síntesis de nucleótidos: micofenolato mofetil (MMF), micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MFA) y azatioprina.
- Inhibidores del m-TOR o de la señal de proliferación: sirólimus o everólimus.
- Anticuerpos antilinfocitarios policlonales (ATG) o monoclonales anti CD3 (OKT3), o anti receptor de IL-2 (basiliximab, daclizumab).

En la institución se utilizan esteroides, inhibidores de la síntesis de nucleótidos, inhibidores de la síntesis de calcineurina y anticuerpos policlonales en diferentes combinaciones de esquemas, triples o cuádruples, de manera individualizada (véase protocolo de Grupo de Trasplante).

Profilaxis antimicrobiana:

- Ceftriaxona (bulbo 1 g): 1 g/día intravenoso.
- Sulfaprim (ámpulas 480 mg): 1 ámpula/día intravenoso.
- Metronidazol (frasco 500 mg): 500 mg/8 h intravenoso.
- Nistatina (suspensión 30 mL): por vía oral cada 6 horas.
- La profilaxis con antivirales, en este caso ganciclovir (5mg/kg peso) se realizará en los pacientes que reciban el esquema de inmunosupresión cuádruple secuencial.
- Protección gástrica: omeprazol 40 mg/día intravenoso.
- Nutrición: se usa la vía enteral, una vez restablecido el tránsito intestinal.

A las 12 h se inicia la ingesta de líquidos, posteriormente se instaura de forma progresiva una dieta líquida-blanda, según tolerancia y en condiciones de máxima esterilidad. En general, en la mayor parte de los pacientes la dieta es hiponatrémica y se controla desde el inicio la ingestión de proteínas y alimentos que contengan potasio, sobre todo en los pacientes con retardo en la función del injerto.

Complicaciones. Disfunción precoz del injerto, en el postoperatorio inmediato se denomina función renal retardada.[1,2,7] Las causas fundamentales son:

- Necrosis tubular aguda.
- Reacción inmunológica de rechazo agudo acelerado.
- Rechazo hiperagudo.
- Obstrucción del tracto urinario.
- Oclusiones vasculares del injerto.
- Hipovolemia.
- Toxicidad por drogas (ciclosporina A).

Elementos para el diagnóstico y tratamiento de estas entidades:

Ausencia de diuresis inmediata:

- Verificar permeabilidad de la sonda vesical.
- Comprobar estado de la volemia: si se comprueba déficit de la misma (presión venosa central menor de 8 cm H_2O, presión arterial media menor de 60 mm Hg, presión arterial sistólica menor de 80 mm Hg y signos clínicos de hipovolemia), administrar solución salina 0,9 %, hasta lograr los parámetros deseados.[8,9]
- Si ambas condicionales son satisfactorias pensar en:

1. Necrosis tubular aguda: En la etapa postrasplante se define como la necesidad de diálisis en la primera semana debido a un estado de oliguria/anuria con persistencia de la insuficiencia renal. Es una complicación relativamente frecuente en el trasplante renal donante de cadáver, sin embargo, es excepcional en el de donante vivo.

   Factores de riesgo:

   - Tiempo de isquemia fría prolongado (mayor de 24 horas).
   - Tiempo de isquemia caliente secundaria prolongado (mayor de 60 min).
   - Depleción de volumen (presión venosa central menor de 8 cm de H_2O).

- Edad avanzada del receptor (mayor de 60 años).
- Edad avanzada del donante (mayor de 60 años).
- Sangrado y/o inestabilidad del receptor durante el acto operatorio.
- Dificultades en la perfusión del órgano al desclampaje.[2,4]

2. Complicaciones vasculares (véase complicaciones quirúrgicas). Oclusiones arteriales o venosas se descartan con la realización del ultrasonido Doppler.
3. Complicaciones urológicas (véase complicaciones quirúrgicas). Deben descartarse con la realización del ultrasonido Doppler.
   Ambas condiciones deben valorarse y resolverse con el equipo quirúrgico integrado por cirujanos de trasplante y urólogos.
4. Reacción inmunológica de rechazo. El rechazo es la principal complicación tras el trasplante. Se puede clasificar en:
   Hiperagudo: ocurre en las 48 h tras la vascularización del injerto y obliga a su extirpación. Con la prueba cruzada que se realiza actualmente pretrasplante, la incidencia ha disminuido entre 0,1 y 1 %.

El rechazo agudo acelerado es muy parecido al hiperagudo, pero aparece en la primera semana postrasplante, también obliga a realizar la trasplantectomía. Si se sospecha en la clínica, debe realizarse una biopsia renal, sobre todo en pacientes hiperinmunizados (más de 50 % de sensibilidad en el momento del trasplante) o retrasplantados. En ambos casos y para su prevención, deben cumplimentarte los protocolos de inmunosupresión establecidos.

Sospechar rechazo del transplante en presencia de:

- Fiebre.
- Dolor y aumento de tamaño del órgano trasplantado.
- Caída de la diuresis.
- Ascenso o estabilización de las cifras de creatinina.

Complicaciones quirúrgicas:

- Sepsis de la herida quirúrgica: valoración a cargo del equipo quirúrgico.
- Trombosis arterial o venosa.
  - Ausencia de diuresis.
  - Hematuria (venosa).
  - Ausencia de pulsos en el miembro homolateral al trasplante (arterial).
  - Edema del miembro homolateral al trasplante (venosa).
- Fístula urinaria: debe sospecharse ante:
  - Salida de orina a través de la herida quirúrgica y/o los drenajes.
  - Presencia de colección en los ultrasonidos de seguimiento.
  - Disfunción del injerto.[6,10]
  - Ultrasonido Doppler con ausencia de vascularización (perfusión) del riñón trasplantado.

Profilaxis. Se basa en una adecuada técnica quirúrgica, por lo que su prevención corresponde al equipo quirúrgico.

Conducta. Trasplantectomia. Valoración por el equipo quirúrgico.

Diagnóstico. Análisis bioquímico del líquido drenado (dosificación de creatinina en valores superiores a los plasmáticos). No útil en situación de necrosis tubular aguda.

Conducta. Valoración por el equipo urológico para diagnóstico topográfico y tratamiento.

Complicaciones cardiovasculares:

Hipertensión arterial. Se tratará si la presión arterial media supera los 110 mm Hg. El tratamiento hipotensor se individualizará en función de las necesidades del paciente. De elección, uno de los siguientes y si es necesario combinaciones de ellos:

- Antagonistas del calcio (amlodipino, nifedipina).
- Diuréticos.
- Betabloqueadores.
- Alfabloqueadores.

En el posoperatorio inicial se intentará evitar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina IECA) o antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II), por el riesgo de disfunción renal. También evitar los anticálcicos, diltiazem y verapamilo, por interacción con ciclosporina/tacrolimus.

Otras complicaciones:

- Metabólicas: hiperglucemia. Complicación muy frecuente en postoperatorio inmediato que obedece a múltiples causas. Entre las más frecuentes están:
  - Uso de esteroides y anticalcineurinícos
  - Estrés metabólico.

Cuando la glucemia asciende por encima de 10 mmol/L, debe tratarse con insulina en forma de bolos a dosis convencionales. En caso de mala respuesta, se puede usar en infusión continua a dosis habituales. Se realizará seguimiento estricto de los niveles de glucemia.

Criterio de traslado. El alta del paciente se valora a las 48 horas de evolución, en decisión conjunta con Grupo de Trasplante.

Referencias bibliográficas

1. Borroto Díaz G, Barceló M, Guerrero C, Rodríguez H. Frecuencia y factores de riesgo de la necrosis tubular aguda en el postrasplante renal inmediato. Rev Cubana Med. 2002;41(6). Disponible en: https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=18681

2. Kamali K, Zargar MA, Zargar H. Early common surgical complications in 1500 kidney transplantations. Transplant Proc. 2003;35(7):2655-6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.09.084
3. Singer J, Gritsch A, Rosenthal JT. The transplant operation and its surgical complications. En: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 193-211.
4. Womer KL, Meier Kriesche HU, Kaplan B. Graft and patient survival. En: Weir MR, editor. Medical management of kidney transplantation. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; p. 1-17.
5. ALKouny A, AHarbi MK, ALTheaby AR, Aboalsamh G, Fayed A. Crystalloid fluids and delayed graft function in kidney transplant: A cohort study. Saudi J Anaesth. 2022;16(1):38-44. DOI: https://doi.org/10.4103/sja.sja_334_21
6. Kothari R, Tolles J, Adelmann D, Lewis RJ, Malinoski DJ, Niemann CU. Organ donor management goals and delayed graft function in adult kidney transplant recipients. Clin Transplant. 2022;36(2):e14528. DOI: https://doi.org/10.1111/ctr.14528
7. Morkane CM, Fabes J, Banga NR, Berry PD, Kirwan CJ. Perioperative management of adult cadaveric and live donor renal transplantation in the UK: a survey of national practice. Clin Kidney J. 2019;12(6):880-887. DOI: https://doi.org/10.1093/ckj/sfz017
8. Woodford SF, Miles LF, Lee DK, Weinberg L. A software guided approach to hemodynamic management in a renal transplant recipient: A case report. A A Pract. 2022;16(9):e01622. DOI: https://doi.org/10.1213/XAA.0000000000001622
9. Iqbal A, Zhou K, Kashyap SR, Lansang MC. Early post-renal transplant hyperglycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(2):549-562. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgab697
10. Van den Berg TAJ, Lisman T, Dor FJMF, Moers C, Minnee RC, Bakker SJL, et al. Antithrombotic management in adult kidney transplantation: A European survey study. Eur Surg Res. 2023;64(2):169-176. DOI: https://doi.org/10.1159/000521327

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 10

Enfermedades reumatológicas

Artritis reumatoide

Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Elena Kokuina SOA, Pedro Pablo González Rojas, Jorge Luis Hernández Castro, Bárbara Bernardo Salazar

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria articular que, desde el punto de vista clínico, da síntomas articulares con dolor e inflamación, pero también puede dar síntomas y signos en otros órganos y sistemas. Se llega al diagnóstico por el cuadro clínico y elementos de laboratorio, que hagan sospechar el proceso inflamatorio, así como hallazgos radiológicos. Es una enfermedad multifactorial, en cuya génesis intervienen factores genéticos y ambientales. Tiene una prevalencia mundial entre 0,2 y 1,2 %, con mayor frecuencia en el sexo femenino (relación 3:1).

Los signos y síntomas cardinales son el dolor y tumefacción de las articulaciones afectadas, con especial predilección por las manos y con un carácter simétrico. Además, se manifiesta mediante síntomas generales como fatiga, malestar general, rigidez matutina, debilidad, limitación funcional y depresión.[1]

Para mantener una buena calidad de vida y el menor daño articular, debe realizarse un diagnóstico temprano y tratamiento precoz, que permita mantener la enfermedad en remisión o con baja actividad y evitar complicaciones y comorbilidades.

Diagnóstico

El diagnóstico es esencialmente clínico y debe sospecharse en pacientes mayores de 18 años. Se presenta inflamación articular o derrame articular durante más de 6 semanas, de tres o más articulaciones. Existe preferencia por pies y manos (figs. 10.1 y 10.2).

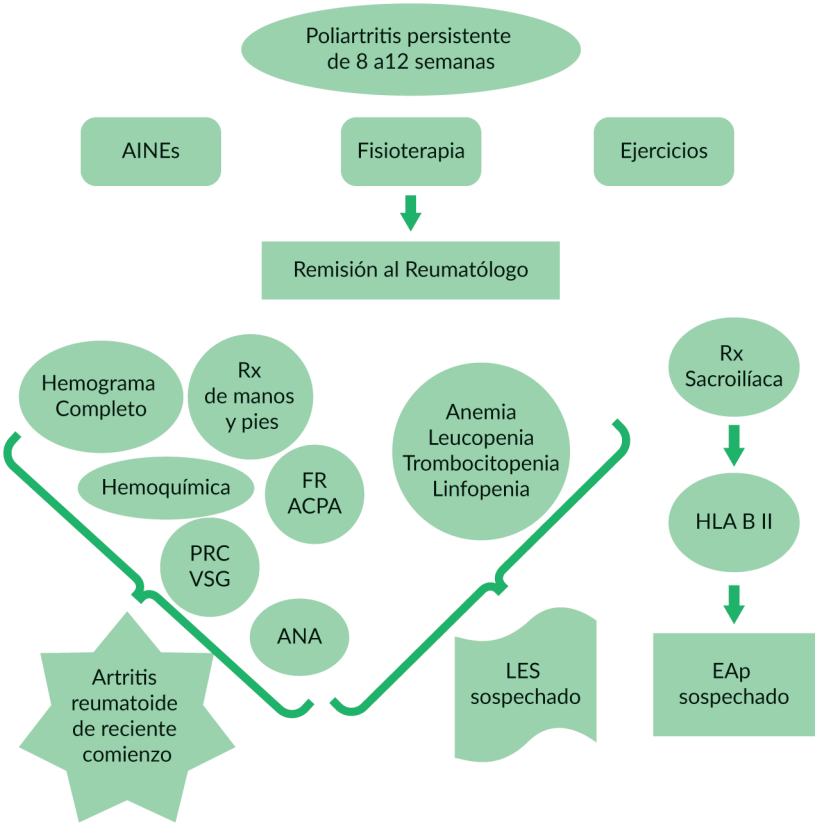


Fig. 10.1. Algoritmo diagnóstico en la artritis de reciente comienzo. *Leyenda:* AINE, antiinflamatorios no esteroideos. Rx, radiografía. ACPA, anticuerpos contra péptidos citrulinados. FR, factor reumatoide. PRC, proteína C reactiva. VN, valor normal. VSG, velocidad de sedimentación globular. LES, lupus eritematoso sistémico. EAp, espondilitis anquilopoyética. ANA, anticuerpos antinucleares. HLA, antígeno leucocitario humano.

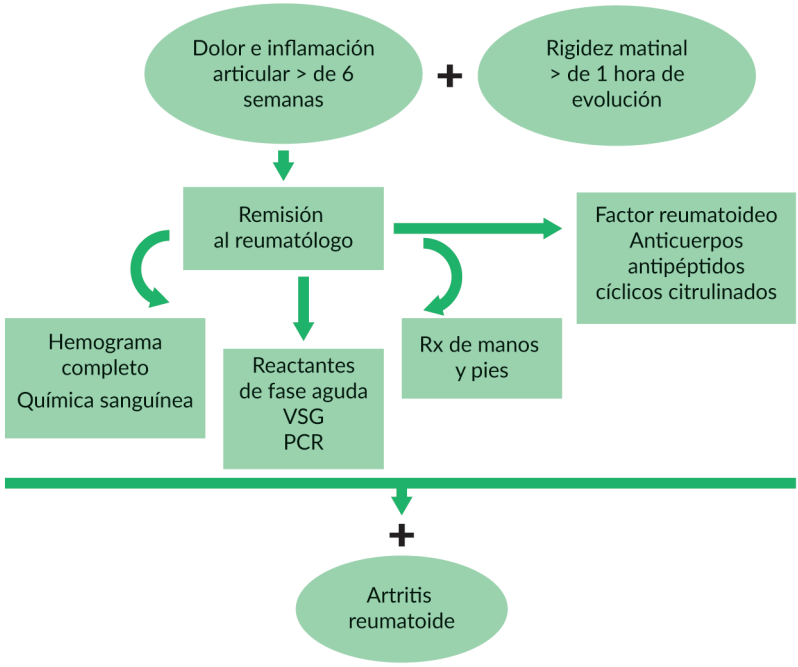


Fig. 10.2. Algoritmo diagnóstico en la artritis reumatoide. *Leyenda:* PCR, proteína C reactiva. Rx, radiografía. VSG, velocidad de sedimentación globular.

Criterios diagnósticos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en 1987:

- Rigidez matutina de más de 1 hora de duración, antes de la mejoría máxima, durante al menos 6 semanas consecutivas.
- Tumefacción articular o derrame articular durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por un médico, de tres o más de las siguientes áreas articulares del lado derecho o izquierdo: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalángicas.
- Tumefacción articular o derrame articular en muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por el médico.
- Tumefacción articular o derrame articular simétricos (lado derecho o izquierdo) de las áreas articulares referidas, durante al menos 6 semanas consecutivas, comprobado por el médico.
- Nódulos subcutáneos en zonas de prominencia ósea, superficies extensoras o regiones yuxtaarticular, comprobado por el médico.

- Presencia de factor reumatoide en suero detectado por un método que sea positivo en menos del 5 % de la población control.
- Evidencia radiográfica en las manos o en las muñecas de erosiones articulares u osteopenia en/alrededor de las articulaciones afectadas.

Criterios diagnósticos del 2010: estos criterios se aplicarán a una determinada población diana que debe tener las siguientes características:

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 10.1, se considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA), aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.[2]

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una artritis reumatoide evolucionada siempre que:

- Tengan erosiones típicas de artritis reumatoide.
- Presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.
- En escenarios de artritis de muy reciente comienzo, en individuos que no cumplan en un momento dado los criterios, pero que los cumplan con la evolución del tiempo.

Tabla 10.1. Criterios diagnósticos para la artritis reumatoide

Parámetro	Característica	Puntuación
Afectación articular	1 articulación grande afectada	0
	2 - 10 articulaciones grandes afectadas	1
	1 - 3 articulaciones pequeñas afectadas	2
	4 - 10 articulaciones pequeñas afectadas	3
	> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
Serología	FR y ACPA negativos	0
	FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
	FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	VSG y PCR normales	0
	VSG y/o PCR elevadas	1
Duración	< 6 semanas	0
	> 6 semanas	1
Puntuación total		
Clasificación de artritis reumatoide		≥ 6

Leyenda: ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados, FR: factor reumatoide, PCR: proteína C reactiva, VN: valor normal, VSG: velocidad de sedimentación globular.

Fuente propia.

Evaluación y seguimiento

La evaluación y el seguimiento de la artritis reumatoide deberán apoyarse en la valoración sistemática de un conjunto mínimo de parámetros que incluirán:

- Numero de articulaciones dolorosas.
- Numero de articulaciones inflamadas.
- Evaluación global del dolor.
- Evaluación del dolor por el paciente.
- Evaluación del dolor por el médico.
- Reactantes de fase aguda.
- Daño radiológico.

Los criterios de remisión clínica son:[3]

- Rigidez matinal ausente o no mayor de 15 minutos.
- Ausencia de cansancio.
- Ausencia de dolor articular en la anamnesis.
- Ausencia de dolor articular a la presión.
- Ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial.
- Velocidad de sedimentación normal.

Clinimetría:

Índice DAS28. Debido a que el recuento de 28 articulaciones demostró ser tan válido y confiable como los conteos articulares mayores, se desarrolló el índice DAS28 *(Disease activity score)*. Se precisa de una calculadora debido a que, al igual que el DAS, se aplica una fórmula matemática compleja que incluye recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas, valoración del paciente del estado de su enfermedad (de 0 a 100) y un reactante de fase aguda (VSG o PCR):

Donde NAD es el número de articulaciones dolorosas, de las 28 incluidas, NAT (NAI) es el número de articulaciones tumefactas/inflamadas, ln(VSG) es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular (eritrosedimentación) y ESG es la evaluación global que realiza el paciente de su estado de salud. Se puede acceder a esta fórmula a través del siguiente sitio de internet: www.dasscore.nl//index.html.

Índice SDAI. Debido a la dificultad observada en el cálculo del índice DAS, Smolen y colaboradores validaron un Índice simple de actividad de la enfermedad (*Simplified disease activity index*, SDAI). Este índice consta de la sumatoria de articulaciones dolorosas y tumefactas (recuento de 28), evaluación global de la enfermedad por escala visual analógica (EVA) realizada tanto por el paciente como por el médico (0 a 10 cm) y el valor de la polimerasa C reactiva (en mg/dL). Los puntos de corte establecidos para el este índice son:

- Mayor de 40: actividad severa.
- Entre 20 y 40: actividad moderada.
- Menor de 20: actividad leve.

Índice *CDAI*. Por lo expuesto, el mismo autor del índice SDAI desarrolló un Índice clínico de actividad (Clinical disease activity index, CDAI), compuesto por las mismas variables que el SDAI, pero que no incluye el valor de la polimerasa C reactiva. Su cálculo es inmediato, simple y demostró una buena correlación con el DAS28 y el SDAI.[4,5] Los puntos de corte propuestos fueron:

- Mayor que 22: actividad severa.
- Menor/igual que 22: actividad moderada.
- Menor/igual que 10: actividad leve.

Discapacidad funcional:

Cuestionario de discapacidad HAQ. Pincus fue uno de los primeros en utilizar instrumentos para obtener información cuantitativa de la capacidad funcional de los pacientes con artritis reumatoide. De esta manera, observó que los pacientes con discapacidad más severa presentaban menor sobrevida a largo plazo, lo que demostró que las pruebas funcionales permiten identificar pacientes con alto riesgo de enfermedad progresiva y mayor morbimortalidad. Actualmente, el HAQ (Health assessment questionnaire) es el instrumento de elección para objetivar la capacidad funcional de los pacientes con artritis reumatoide.

Calidad de vida. La evaluación de la calidad de vida sirve para determinar el estado de salud del paciente, objetivar los beneficios del tratamiento y evaluar costos de salud. La calidad de vida puede ser evaluada por medio de cuestionarios que brindan una aproximación sobre el estado de salud físico, psicológico y social. Dentro de los generales se destaca el SF-36 (Short Form 36) y como específico el RAQoL (Rheumatoid arthritis quality of life).

El cuestionario SF-36 evalúa el estado de salud en 8 dimensiones, tiene varias versiones, el tiempo promedio para realizarlo es de 20 minutos y requiere cálculo específico por personal entrenado y con licencia.

El RAQoL consta de 30 preguntas sencillas con respuestas de si o no, es fácil y rápido, se completa en 6 minutos.[5,7] El puntaje total es la suma del número de ítems afirmativos. Este cuestionario demostró ser sensible al cambio a los 6 meses.[6,7]

Tratamiento

El algoritmo para el manejo terapéutico de la artritis reumatoide se muestra en la fig. 10.3. Las líneas farmacológica y quirúrgica del tratamiento se desarrollan a continuación.

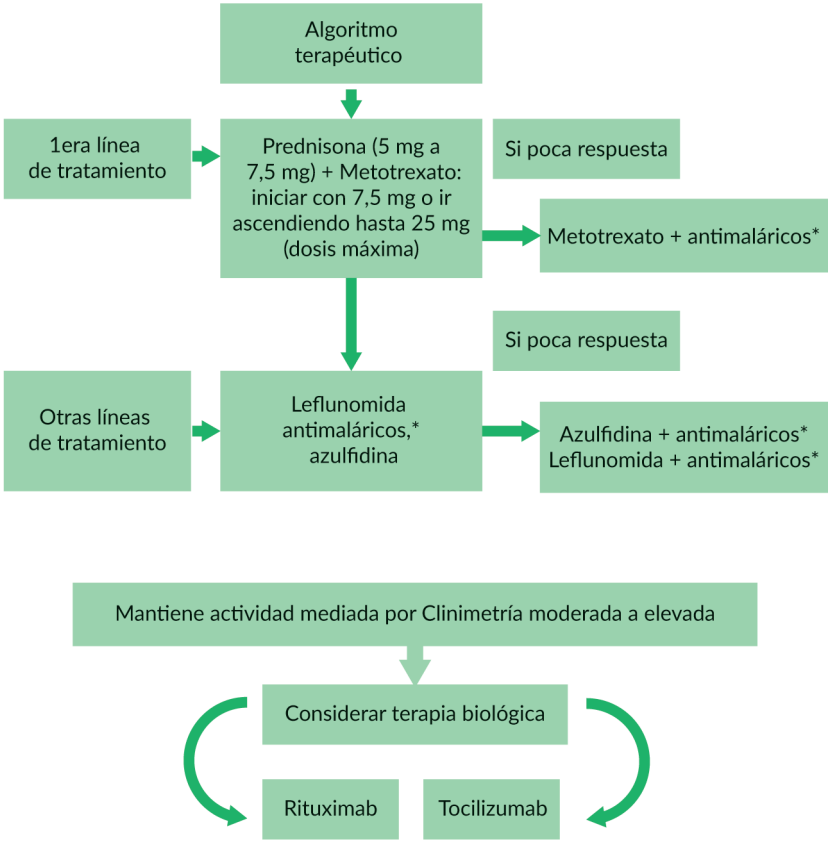


Fig. 10.3. Algoritmo terapéutico en la artritis reumatoide.
*antimaláricos: cloroquina e hidroxicloroquina.

Tratamiento farmacológico:

AINE:

- Indometacina: 75 a 150 mg/día.
- Ibuprofeno: 1200 a 2400 mg/día.
- Piroxicam: 20 mg/día.
- Naproxeno: 500 a 1000 mg/día.
- Diclofenaco: 75 a 150 mg/día.

Esteroides. Por vía oral, a dosis bajas, menos de 10 mg/día. Dosis de mantenimiento no mayor de 7,5 mg/día, tratando de utilizar la menor dosis hasta su suspensión.

Fármacos modificadores de la enfermedad:

- DMARDs
  - Metotrexato: 7,5 a 25 mg semanal, vía oral, subcutánea o intramuscular.
  - Cloroquina: 250 mg/día.
  - Hidroxicloroquina: 400 mg/día.
  - Leflunomida: 20 mg/día.
  - Sulfazalacina: 2 a 3 gr/día.
  - Ciclosporina: 2,5 a 5,0 mg/kg/día, vía oral.
  - Azatioprina: 1,5 a 2,5 mg/kg/día, vía oral.
  - Ciclofosfamida: 1,5 a 2,5 mg/kg/día, vía oral.
- DMARDb (Factor de necrosis tumoral -TNF):
  - Biosimilar (bs) DMARDs.
  - Sintéticos dirigidos (ts).
- Terapias biológicas –TB- Anti TNF (Factor de necrosis tumoral):
  - Infliximab - (Remicade): 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, luego cada 8 semanas. Vía intravenosa durante 2 h. Se administrará en combinación con metotrexato, o monoterapia si el metotrexato está contraindicado/intolerancia.
  - Etanercept - (Embrel): 25 mg dos veces a la semana, subcutáneo por 24 semanas, o 50 mg una vez a la semana.
  - Adalimumab - (Humira): 40 mg cada 2 semanas, subcutáneo.
  - Golimumab - (Simponi): 50 mg solo o en combinación con metrotexato, subcutáneo. En pacientes con menos de 100 kg, si no hay respuesta entre 12 y 16 semanas, valorar aumento de dosis va 100 mg cada mes. Si no hay respuesta, se suspende.
  - Certolizumab pegol- (Cinzia): 400 mg, semanas 0, 2, 4, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas, subcutáneo.
  - Rituximab: (1 bulbo contiene 100 mg) administrar de 500 a 1000 mg el primer día y repetir la dosis a los 14 días, vía intravenosa, con preparación previa con metilprednisolona, benadrilina y paracetamol. Después, repetir a necesidad del paciente, a los seis meses o al año.

Tratamiento quirúrgico:[8-10]

- Sinovectomía artroscópica.
- Sinovectomía por artrotomía.
- Artroplastia parcial.
- Artrodesis.

Referencias bibliográficas

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023-38. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8 Erratum in: Lancet. 2016 Oct 22;388(10055):1984
2. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2019;170(1):ITC1-ITC16. DOI: https://doi.org/10.7326/AITC201901010
3. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: Pathogenic Rrles of diverse immune cells. Int J Mol Sci. 2022;23(2):905. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23020905
4. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. Cells. 2020;9(4):880. DOI: https://doi.org/10.3390/cells9040880
5. Chico A, Uguña F, Estévez M, Rodríguez M, Hidalgo T. Riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide. Acta Méd. 2019; 20(2). Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/24
6. Cush JJ. Rheumatoid arthritis: Early diagnosis and treatment. Med Clin North Am. 2021;105(2):355-365. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.10.006
7. Dai Y, Wang W, Yu Y, Hu S. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. Clin Rheumatol. 2021;40(4):1211-1220. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-020-05320-z
8. Chico A, Bertoli L, Estévez M, Kokuina E, Casas N, Sánchez Y. Manifestaciones extrarticulares y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados en artritis reumatoide. Rev Cubana Med. 2021;60(4). Disponible en: https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2520
9. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. Cells. 2021;10(11):2857. DOI: https://doi.org/10.3390/cells10112857
10. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2020;110:102400. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400



Lupus eritematoso sistémico

Yeniset Sánchez Bruzón, Miguel Hernán Estévez del Toro,
Elena Kokuina SOA, Bárbara Bernardo Salazar

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune caracterizada por la pérdida de la autotolerancia y la formación de autoantígenos nucleares y complejos inmunitarios que resultan en la inflamación de múltiples órganos. La presentación clínica es heterogénea, se caracteriza por periodos de exacerbación y recidivas, puede afectar uno o más órganos incluidos la piel, los riñones, las articulaciones y el sistema nervioso. La prevalencia en adultos oscila entre 30 y 150 por 100 000 habitantes, es más alta en mujeres y en poblaciones no blancas. Su incidencia está entre 2,2 y 23,1 por 100 000 habitantes por año.[1]

Las manifestaciones y severidad de la enfermedad varían según las características geográficas, étnicas y el nivel socioeconómico de los pacientes. Los afrodescendientes desarrollan el lupus de manera más temprana y sufren una enfermedad más severa, con mayores niveles de actividad, acumulan mayor daño a los órganos y mortalidad. Fallecen principalmente debido a la actividad de la enfermedad o a infecciones.[2]

El mecanismo patogénico exacto del lupus eritematoso sistémico no se ha dilucidado por completo, sin embargo, la predisposición genética combinada con factores ambientales, como cambios hormonales e infecciones virales, perturban el proceso de equilibrio necesario del sistema inmunológico y la autoinmunidad.[3]

Es necesaria su identificación temprana. El reconocimiento se ve obstaculizado tanto por el carácter heterogéneo de la enfermedad como por la superposición de los síntomas con otras enfermedades, lo que a menudo resulta en un retraso en el diagnóstico. No existe una prueba molecular que sea patognomónica del lupus eritematoso sistémico, por lo que a lo largo de los años se han utilizado varios criterios clínicos e inmunológicos que permiten clasificar o no a un paciente con esta enfermedad.

No todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen la misma forma de presentación clínica. Por ese motivo, en los últimos años, varios grupos de expertos han trabajado en la obtención de criterios de clasificación, que en la práctica clínica se utilizan como de diagnóstico. Se busca una mayor sensibilidad y especificidad, para identificar a los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad y también con formas más leves. Este aspecto constituye un elemento relevante, lograr distinguir las formas graves y las más leves para diferenciar las conductas terapéuticas dado el impacto que pueden tener en la generación de daño en los enfermos. Adquiere importancia identificar a los pacientes con afectación renal.[4]

Establecer un protocolo de atención en pacientes adultos con esta enfermedad tiene entre los objetivos esenciales:

- Reducir la variabilidad en el manejo de la enfermedad.
- Disminuir la demora en efectuar el diagnóstico.
- Clasificar a los enfermos adecuadamente, según la severidad de la enfermedad.
- Lograr lo más rápido posible la remisión o el más bajo grado de actividad de la enfermedad por periodos de tiempo prolongados.
- Evitar que se instaure daño.
- Utilizar de forma adecuada los tratamientos disponibles, según la evidencia científica.
- Considerar las enfermedades asociadas que se pueden presentar.
- Mejorar la supervivencia de los pacientes y elevar sus niveles de calidad de vida.

Criterios de admisibilidad. La sospecha de la enfermedad debe considerarse cuando se presentan síntomas o signos en varios órganos o sistemas a la vez, sobre todo en mujeres jóvenes. Sin embargo, en una frecuencia menor puede afectar a hombres y a personas mayores de 60 años. Puede debutar con una sola de las manifestaciones que se mencionan a continuación: fiebre sin demostrar infección, artralgias, artritis, mialgias, astenia, fenómeno de Raynaud, lesiones dermatológicas, afectación de serosas, linfoadenopatias, hipertensión arterial, alteraciones en el sedimento urinario, manifestaciones neurológicas centrales o periféricas, eventos tromboembólicos sin factores de riesgo demostrados, falsos positivos de pruebas para sífilis (VDRL), presencia de anemia, leucopenia y/o trombocitopenia, alteraciones en la velocidad de sedimentación globular, entre otras.

Con los elementos anteriores se establece una sospecha, pero deben descartarse otras afecciones como: otras enfermedades del tejido conectivo, endocarditis infecciosa, sarcoidosis y síndromes paraneoplásicos.

Clasificación y diagnóstico

Para clasificar y diagnosticar la enfermedad, según sea la expresión clínica, deben realizarse un grupo de investigaciones que se relacionan a continuación:

- Laboratorio clínico: hemograma con diferencial, glucemia, creatinina, urea, transaminasas (TGP, TGO, GGT), fosfatasa alcalina (FAL), creatinfosfoquinasa (CPK),

deshidrogenasa láctica (LDH), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), dosificación de vitamina D, proteínas totales, albumina, perfil lipídico, coagulograma completo, test de Brewer, electroforesis de proteínas (EFP), filtrado glomerular.

- Estudios inmunológicos: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti SM, anticuerpos anti ADN, anticuerpo anti Ro/La, marcadores de actividad lúpica (anti nucleosoma, anti p ribosomal, anti C1q), factor reumatoide, anticoagulante lúpico (AL), anticuerpos anticardiolipinas y anti beta-2 glicoproteina I, dosificación de fracción C_3, C_4 y CH_{50} del complemento, inmunocomplejos circulantes (ICC) o dosificación de inmunoglobulinas, prueba de Coombs.
- Estudios serológicos para diferenciar de otras enfermedades: VDRL, serología para virus C, VIH, antígeno de hepatitis B.
- Estudios urinarios: conteo de Addis de 2 h, proteinuria de 24 h.
- Otras investigaciones:
  - Electrocardiograma (ECG).
  - Electromiografía, si sospecha de miositis (EMG).
  - Imagenología: radiografía de tórax, ultrasonido de hemiabdomen superior.
  - Ecocardiograma.
  - Radiografía articular según articulaciones afectadas y ultrasonido articular.
  - Biopsias de: piel sana por inmunofluorescencia directa (IFD), piel enferma para estudio por hematoxilina/eosina, músculo si se sospecha existencia de miopatía.[8,9]

Para efectuar la clasificación y el diagnóstico de la enfermedad se utilizan los siguientes criterios clínicos e inmunológicos.[5]

Criterios clínicos:

- Lupus cutáneo agudo:
  - *Rash* malar lúpico.
  - Lupus bulloso.
  - Variante lúpica de la necrolisis epidérmica tóxica.
  - *Rash* lúpico maculopapular.
  - *Rash* lúpico fotosensible.
- Lupus cutáneo subagudo (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuelven sin cicatriz, aunque con despigmentación posinflamatoria o telangiectasias). En ausencia de dermatomiositis.
- Lupus cutáneo crónico:
  - *Rash* discoide clásico (localizado por encima del cuello o generalizado, tanto por encima como por debajo del cuello).
  - Lupus hipertrófico (verrucoso).
  - Paniculitis lúpica (profunda).
  - Lupus mucoso.
  - Lupus eritematoso tumidus.

  - Sabañones lúpicos.
  - Concomitancia entre lupus discoide y liquen plano.
- Úlceras orales/nasales:
  - Paladar, boca, lengua.
  - Nariz (en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida).
- Alopecia no cicatricial:
  - Adelgazamiento difuso.
  - Fragilidad capilar con pelos rotos visibles (en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica).
- Sinovitis:
  - Inflamación de 2 o más articulaciones.
  - Artralgias de 2 o más articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina.
- Serositis
  - Dolor pleurítico típico más de 1día, líquido pleural, roce pleural.
  - Dolor pericárdico típico más de 1 día, líquido pericárdico, roce pericárdico, pericarditis en el ecocardiograma (en ausencia de otras causas como infección, uremia, pericarditis de Dressler).
- Nefropatía lúpica:
  - Índice albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a más de 500 mg/24 h.
  - Cilindros hemáticos en orina.
- Neurolupus:
  - Convulsiones.
  - Psicosis.
  - Mononeuritis múltiple.
  - Mielitis.
  - Neuropatía periférica o craneal.
  - Estado confusional agudo (en ausencia de otras causas como vasculitis, primaria del sistema nervioso central, infecciones, diabetes *mellitus*, uremia, drogas, intoxicación).
- Anemia hemolítica.
- Leucopenia: menos de 4000/mm^3. Linfopenia: menos de 1000/mm^3 (en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal).
- Trombocitopenia: menos de 100 000/mm^3 (en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trombótica trombocitopénica).

Criterios inmunológicos:

- Anticuerpos antinucleares (ANA) positivo (según el límite de referencia del laboratorio local).
- Anti-ADN de doble cadena positivo (según el límite de referencia del laboratorio local o 2 veces mayor al rango de referencia realizado por ELISA).

- Anti-Sm positivo.
- Anticuerpos antifosfolípido positivos:
  - Anticoagulante lúpico positivo.
  - VDRL falso positiva.
  - Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM).
  - Anti-beta-2-glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM).
- Hipocomplementemia:
  - C_3 bajo.
  - C_4 bajo.
  - CH_{50} bajo.
- Test de Coombs directo positivo (en ausencia de anemia hemolítica).

Para establecer el diagnóstico el paciente debe reunir:

- Cuatro criterios, con al menos uno clínico y otro inmunológico.
- Presentar nefritis lúpica demostrada mediante biopsia, en presencia de anticuerpos antinucleares o anti-DNA de doble cadena.

Después de considerado el diagnóstico de la enfermedad, debe evaluarse la actividad que presenta. Para ello se utiliza el instrumento MEX-SLEDAI[6], que se aplicará las veces que se considere, con un mínimo de dos veces al año. La finalidad es lograr una puntuación de baja actividad de la enfermedad o la remisión, que se traduce en el objetivo terapéutico de MEX-SLEDAI menor/igual que 4 puntos, con dosis de prednisona menores/iguales que 7,5 mg, aunque esté usando dosis estables de antimaláricos y/o inmunosupresores.[7]

Índice de actividad MEX-SLEDAI**.** Reciben una puntuación si están presentes las siguientes alteraciones en el momento de la evaluación o 10 días antes (tabla 10.2).

- Trastorno neurológico:[8]
  - Psicosis. Capacidad alterada para funcionar en una actividad cotidiana debido a trastorno grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, pérdida marcada de asociaciones, contenido pobre del pensamiento, notorio pensamiento ilógico, comportamiento bizarro, desorganizado, catatónico. Se debe excluir uremia, tóxicos y drogas que puedan inducir psicosis.
  - Evento vascular cerebral. Episodio nuevo. Se excluye ateroesclerosis.
  - Convulsiones. De inicio reciente, excluyendo causas metabólicas, infecciosas o secundaria a drogas.
  - Síndrome orgánico cerebral. Función mental alterada con pérdida en la orientación, memoria o en otra función intelectual. De inicio rápido, con características clínicas fluctuantes como alteración de la conciencia, con incapacidad para mantener la atención en el medio ambiente. En adición al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o somnolencia diurna, aumento o disminución de la actividad psicomotora. Deben excluirse causas metabólicas, infecciosas y secundarias a drogas.
  - Mononeuritis. Déficit sensorial o motor de inicio reciente en uno más nervios craneales o periféricos.

  - Mielitis. Paraplejía de inicio reciente y/o alteración del control de esfínteres, excluyendo otras causas.
- Trastorno renal. Cilindros granulosos o eritrocitarios, hematuria de más de 5 eritrocitos por campo. Excluir otras causas. Proteinuria de inicio reciente mayor de 0,5 g/L en una muestra al azar. Aumento de creatinina mayor de 5 mg/dL.[6]
- Vasculitis. Úlceras, gangrena, nódulos dolorosos en pulpejo de dedos, infarto periungueal, hemorragias en astillas. Biopsia o angiografía diagnóstica de vasculitis.[4]
- Hemólisis/trombopenia. Hemoglobina menor de 12 g/dL y con reticulocitos corregidos mayor del 3 %. Plaquetas por debajo de 100 000, no debida a drogas u otras causas.[3]
- Miositis. Mialgias y debilidad muscular proximal asociadas con elevación de CPK.
- Artritis. Más de dos articulaciones dolorosas con inflamación o derrame articular.
- Afección cutánea. Eritema malar, de inicio reciente o aumento en la recurrencia. Úlceras mucosas de inicio reciente o recurrencia (orales o nasofaríngeas). Áreas difusas de alopecia, o caída fácil del cabello.
- Serositis:
  - Pleuritis: historia de dolor pleurítico, roce pleural o derrame pleural.
  - Pericarditis: historia de roce pericárdico audible o derrame diagnosticado por ecocardiografía.
  - Peritonitis: dolor abdominal difuso con ascitis (excluyendo causas intraabdominales).
- Fiebre y/o fatiga: más de 38 °C después de la exclusión de proceso infeccioso. Fatiga inexplicable.
- Leucopenia o linfopenia: leucocitos menos de 4000/mm^3, no secundario al uso de drogas. Linfocitos menos de 1200/mm^3, no secundario al uso de drogas.

Tabla 10.2. Índice de actividad MEX-SLEDAI

Manifestación	Índice de daño	Puntuación
Ocular	Alteración de retina o atrofia nervio óptico	1
	Catarata	1
Neuropsiquiátrico	Compromiso cognitivo (memoria, concentración, lenguaje)	1
	Convulsiones que requieren terapia por más de 6 meses	1
	Accidente cerebro vascular (puntaje 2 si más de uno)	1 - 2
	Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica)	1
	Mielitis transversa	1
Renal	Tasa de filtración glomerular menor de 50 %	1
	Proteinuria mayor de 3,5 g/24 horas	1
	Enfermedad renal terminal (independiente de diálisis o trasplante)	3

Tabla 10.2. Continuación

Manifestación	Índice de daño	Puntuación
Pulmonar	Hipertensión pulmonar (sobrecarga derecha o R2 aumentado)	1
	Fibrosis pulmonar	1
	Pérdida del volumen pulmonar (radiografía)	1
	Fibrosis pleural	1
	Infarto pulmonar (radiografía)	1
Cardiovascular	Angina o *bypass* coronario	1
	Infarto del miocardio (puntaje 2 si más de uno)	1 - 2
	Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
	Enfermedad valvular (soplo mayor de 3/6)	1
	Pericarditis por 6 meses o pericardectomía	1
Enfermedad vascular periférica	Claudicación por más de 6 meses	1
	Pérdida de tejido menor (punta de dedos)	1
	Pérdida tejido mayor (dedo o miembro puntaje 2 si > uno)	1 - 2
	Trombosis venosa con inflamación, ulceración o éxtasis	1
Gastrointestinal	Infarto o resección de intestino delgado, hígado, bazo o vesícula por cualquier causa (2 si más de uno)	1 - 2
	Insuficiencia mesentérica	1
	Peritonitis crónica	1
	Estenosis o cirugía de tracto digestivo superior	1
Músculoesquelético	Debilidad o atrofia muscular	1
	Artritis deformante o erosiva reducible	1
	Osteoporosis con fractura o colapso vertebral	1
	Necrosis avascular (2 si más de una)	1 - 2
	Osteomielitis	1
Piel	Alopecia crónica cicatricial	1
	Cicatrización extensa fuera del cuero cabelludo o dedos	1
	Ulceración cutánea excluyendo trombosis por > 6 meses	1
Insuficiencia gonadal prematura		1
Diabetes		1
Neoplasias (2 si más de una)		1 - 2

Según los parámetros que se tienen en cuenta, mientras mayor puntuación se obtiene con el índice de actividad MEX-SLEDAI indica más actividad o severidad de la enfermedad. También se evalúa una vez al año la afectación irreversible y/o persistente, que no es más que el daño establecido, a través del instrumento SLICC/ACR.[7] El puntaje total que se obtiene, en la medida que aumenta, se asocia a más deterioro y complejidad de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas:

- *Manifestaciones menores:*
  - No suponen una amenaza para la función o la vida.
  - No generan un daño irreversible o una secuela relevante (ej. fatiga, fiebre, artralgias, artritis leve o intermitente, algunas manifestaciones cutáneas y serositis leve).[8,9]
- *Manifestaciones moderadas:*
  - No son una amenaza para la vida.
  - Generan limitación funcional (por ejemplo, artritis persistente, lesiones cutáneas graves o extensas, trombocitopenia leve y serositis moderada).[8,9]
- *Manifestaciones graves:*
  - Afectan a un órgano mayor y ponen en riesgo la vida o la función.
  - Tienen riesgo de daño crónico con secuela orgánica importante (por ejemplo, glomerulonefritis lúpica, afección neurológica grave, hemorragia pulmonar, vasculitis, lupus ampolloso, etcétera).
  - Índice de actividad mayor de 12 puntos por MEX-SLEDAI y/o presencia de daño.

Tratamiento

La fiebre, fatiga, anorexia, artralgias y artritis se tratarán de forma común. El tratamiento propio de la enfermedad, en dependencia de si las manifestaciones son menores, moderadas o graves, se resume a continuación.

- Manifestaciones menores:
  - Primera línea: antimaláricos y glucocorticoides (menor/igual 15 mg, vía oral).
  - Segunda línea: antimaláricos, glucocorticoides (menor/igual 15 mg, vía oral) y metrotexate/azatioprina.
- Manifestaciones moderadas:
  - Primera línea: antimaláricos, glucocorticoides (menor/igual 30 mg, vías oral o intravenosa), metrotexate/azatioprina, tracolimus/ciclosporina, mofetil micofenolato.
  - Segunda línea: antimaláricos, glucocorticoides (menor/igual 30 mg, vías oral o intravenosa), tracolimus/ciclosporina, mofetil micofenolato.
- Manifestaciones graves:
  - Primera línea: antimaláricos, glucocorticoides (mayor/igual 60 mg, vías oral o intravenosa), mofetil micofenolato, ciclofosfamida.
  - Segunda línea: antimaláricos, glucocorticoides (mayor/igual 30 mg, vías oral o intravenosa), ciclofosfamida, rituximab.

Para el tratamiento de las manifestaciones generales y articulares se tendrán en cuenta las dosis siguientes:

- Antimaláricos: sulfato de cloroquina 4mg/kg/día o hidroxicloroquina 6mg/kg/día.
- Analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE):
  - Ibuprofeno: de 1200 a 2400 mg/día.
  - Naproxeno: de 500 a 1000 mg/día.
  - Indometacina: de 75 a 150 mg/día.
  - Piroxicam: 20 mg/día.
  - Diclofenaco: de 50 a 150 mg/día.

Deben ser utilizados por corto periodo de tiempo y acompañarse de protección gástrica con omeprazol 20 mg/día y de vigilancia estricta de la presión arterial.

- Glucocorticoides, si no hay respuesta con AINE. Las dosis de prednisona o sus equivalentes no deben exceder los 15 mg diarios, utilizando dosis de mantenimiento de 5 a 7,5 mg diarios, hasta poder suspenderlos. Si estos serán por tiempo prolongado, superior a tres meses, hay que considerar la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides con densitometría ósea y, de ser posible, el uso de bifosfonatos.
- Si la artritis es persistente, se debe considerar el uso de metrotexate, leflunomida o azatioprina, para reducir el uso de glucocorticoides.

Tratamiento de las manifestaciones dermatológicas:

- Evitar exposición a sol.
  - Protectores solares: se recomienda utilizar preparados que bloqueen tanto la luz ultravioleta A como la B. Aplicación diaria 15 a 30 minutos antes de la exposición a la luz solar u otras fuentes, con factor de protección igual o superior a 50.
  - Esteroides tópicos: en la cara, de baja potencia como la hidrocortisona al 1 %, y en el resto de áreas del cuerpo pueden utilizarse de mediana o elevada potencia como la triancinolona y el clobetasol tres veces al día.
  - Esteroides intralesionales: son efectivos en las lesiones hiperqueratósicas del lupus discoide o en las refractarias a los agentes tópicos. Para las lesiones en la cara se puede utilizar acetónido de triamcinolona en concentraciones de 2,5 a 5 mg/mL y en otras zonas menos sensibles, a concentraciones de 5 a 10 mg/dL.
- Tacrolimus: es una alternativa, ha demostrado ser útil en pacientes con eritema malar, lupus discoide y lupus cutáneo subagudo. Se usa como crema al 0,1 % dos veces al día, por tres semanas.
- Antimaláricos: a la dosis recomendada para el tratamiento de manifestaciones articulares.
- Corticoides sistémicos: están indicados en lesiones agudas de fotosensibilidad, *rash* malar o en lesiones vasculíticas. La dosis puede oscilar entre 10 y 30 mg diarios o 0,25 mg/kg/día, con reducción según mejoría.

Si no se obtiene respuesta adecuada con los antimaláricos, está indicado el dapsone, 25 a 200 mg diario. En el caso del lupus bulloso puede ser la elección inicial antes de los antimaláricos, previa pesquisa de la existencia de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa mediante el test de Brewer.

Ante el fracaso a los tratamientos anteriores, podría usarse la talidomida, en dosis que oscilan entre 100 y 300 mg diarios, asegurando la prevención del embarazo por los efectos teratogénicos. La falta de respuesta adecuada justificaría la utilización de agentes inmunosupresores como metotrexate, la azatioprina, tracolimus oral o mofetil micofenolato.

- Retinoides sistémicos como isotretinoina (1 mg/kg al día) en lupus discoide hipertrófico o tópico.
- Otras opciones pueden ser la inmunoglobulina intravenosa 400 mg/Kg/día por 5 días y la ciclofosfamida para casos severos refractarios.

Se sugiere considerar candidatos a tratamiento con Belimumab a las personas con lupus eritematoso sistémico activo y ausencia de respuesta tras al menos 3 meses de tratamiento que incluya antipalúdico, prednisona y, al menos, un inmunosupresor a dosis adecuada.

Tratamiento de la serositis (pleuritis, pericarditis). Se indican AINE a dosis máximas, de elección indometacina o naproxeno por dos semanas y antimaláricos a las dosis habituales. Si fracasan estos tratamientos o el cuadro es severo, puede utilizarse prednisona a 0,5mg/kg diarios por 4 semanas con disminución gradual.

En pericarditis se utilizan AINE a dosis máxima hasta desaparición de los síntomas, en casos moderados usar prednisona 0,5 mg/kg/día combinado con antimaláricos y colchicina, en dosis de 1 mg/día, en función de la tolerancia gastrointestinal. Los casos en los que los antimaláricos no son suficiente para tener dosis de mantenimiento de prednisona inferiores a 10 mg, se debe considerar el uso de inmunosupresores. En pacientes con derrame pericárdico severo o formas constrictivas, metilprednisolona 15 a 30 mg/kg/día, por tres días y en taponamiento se debe realizar pericardiocentesis o cirugía.

Tratamiento de las manifestaciones hematológicas. Las manifestaciones hematológicas que necesitan con frecuencia tratamiento inmunosupresor son la trombocitopenia y la anemia hemolítica autoinmunitaria.

En fase aguda se indica:

- Pulsos de metilprednisolona intravenosa 15 a 30mg/kg/día, de tres a cinco días.
- Fármacos ahorradores de glucocorticoides: azatioprina, mofetil micofenolato, ciclosporina A.
- Inmunoglobulina intravenosa (cuando la respuesta a glucocorticoides no es adecuada).
- Ciclofosfamida o Rituximab, no responden a los glucocorticoides (incapacidad para alcanzar conteo de plaquetas superior a 50 000/mm^3) o con recaídas.
- Esplenectomía o agonistas de la trombopoyetina, cuando fracasan las alternativas terapéuticas.

- Anemia de trastornos inflamatorios crónicos: si no produce manifestaciones clínicas, no modificar el tratamiento de base, de lo contrario, aumentar dosis de antipalúdicos o glucocorticoides.
- En la trombocitopenia:
  - Si es leve (50 000 a 100 000) solo hay que realizar un seguimiento.
  - Moderada (30 000 a 50 000), tratar con prednisona 0,5 mg/kg/día con dosis progresivas descendentes según respuesta, más inmunosupresores.
  - Refractarias y severas: inmunoglobulinas intravenosas, rituximab, plasmaféresis, y considerar esplenectomía en casos extremos.
- Neutropenia: (descartar infección o toxicidad medicamentosa) Si hay menos de 500 neutrófilos, administrar prednisona 0,5 a 1 mg/kg/día, valorando añadir inmunoglobulinas intravenosas, azatioprina, rituximab o factor estimulante de colonias granulocíticas en casos graves.

Tratamiento de manifestaciones neurológicas:

- Tratamiento inmunodepresor (pulsos de metilprednisolona entre 500 y 750 mg/día, seguido por prednisona a 0,5 mg/kg día, o combinados con azatioprina de 2 a 3 mg/kg día, en los casos leves a moderados. Sobre todo, en pacientes que tienen priorizada la gestación o en las que las manifestaciones ocurren durante el embarazo.
- Ciclofosfamida intravenosa en los graves. Los regímenes recomendados son el de un régimen mensual entre 500 mg y 1g/m^2 de superficie corporal por seis meses. Se continúa con administración cada tres meses, por dos años. Está contraindicada en la gestación y la lactancia. Para casos menos graves, 500 mg quincenales, seis dosis, seguido por azatioprina de 2 a 3 mg/kg/día.
- Tratamiento antiagregante o anticoagulante se recomienda en acontecimientos relacionados con los anticuerpos antifosfolipídicos, especialmente para la enfermedad cerebrovascular trombótica.
- Mofetil micofenolato 3g/día, es una alternativa ante el fracaso del tratamiento con ciclofosfamida o intolerancia.
- Rituximab en dosis de un gramo intravenoso el primer día y al día 14, está indicado en el manejo de estas manifestaciones cuando fallen ciclofosfamida y mofetil micofenolato.

Tratamiento de las manifestaciones renales. El tratamiento de estas manifestaciones constituye la base del tratamiento de las manifestaciones severas extrarrenales.

- Indicaciones de biopsia renal percutánea.
- Proteinuria confirmada mayor de 0,5 g/día en orina de 24 horas.
- Sedimento activo (microhematuria/leucocituria/cilindruria).
- Cambios en el curso clínico-evolutivo de una nefritis lúpica conocida.
- Deterioro inexplicado de la función renal.
- Refractariedad con el tratamiento inmunosupresor.
- Incertidumbre en cuanto al grado de actividad y cronicidad para decidir cambio de tratamiento.

- Sospecha de nefropatía no relacionada con el lupus.
- Estudio anatomopatológico según la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal del 2003, con medición de la actividad, cronicidad, la determinación de cambios tubulointersticiales y de lesiones vasculares asociadas a síndrome antifosfolípidos. Con esta clasificar la nefritis lupica.

Medidas generales:

- Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina, es una estrategia útil para preservar la presión arterial con meta de 125/75 a 130/80 mm Hg.
- Dieta moderada, con restricción de sodio y proteínas.
- Corrección de alteraciones metabólicas, principalmente de riesgo cardiovascular.
- Evitar los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Realizar vacunación que no contenga microrganismos vivos: influenza y *Streptococcus pneumoniae*.
- Indicación de inmunosupresores: para la nefritis lúpica proliferativa clase III/IV activas o crónicas activas, clases III o IV + V y para las no proliferativas clase V con proteinuria en rango nefrótico el manejo es con inmunosupresión.

Tratamiento de inducción:

- Mofetil micofenolato o ciclofosfamida, combinados con dosis elevadas de glucocorticoides.
- Glucocorticoides: metilprednisolona intravenosa (0,25 a 1gr/día) de 1 a 3 días. Continuar con prednisona 1mg/kg/día, por cuatro semanas, con reducción gradual para entre cuatro y seis meses llegar a una dosis inferior a 10 mg diarios.
- Régimen a dosis altas de ciclofosfamida 0,5 a 1 gr/m^2 durante 6 meses.

• Ciclofosfamida oral a dosis de 1 a 1.5 kg/día durante 2 a 4 meses.
• Ciclofosfamida vía intravenosa 500 mg cada 2 semanas para 6 dosis total, para una dosis acumulada de 3 gr en total.

- Mofetil micofenolato a dosis de 2 a 3 gr/día durante 6 meses.

Terapia de mantenimiento:

- Mofetil micofenolato 1 a 2 g/día o azatioprina 1,5 a 2 mg/kg/día, durante 12 a 18 meses.
- En la clase V pura con proteinuria de rango nefrótico puede considerarse: tacrolimus o ciclosporina + mofetil micofenolato: 0,05 mg/kg/día de tacrolimus (nivel mínimo objetivo 4 a 6 ng/mL) o 3 a 5 mg/kg/día de ciclosporina + 500 a 1000 mg de mofetil micofenolato dos veces al día por seis meses.
- Rituximab se administran 1000 mg, dos dosis, los días 1 y 14.

Enfermedad refractaria. Se intercambia ciclofosfamida por micofenolato, o viceversa, y puede utilizarse Rituximab.[10]

Referencias bibliográficas

1. Ruiz G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. Rheumatology (Oxford). 2020;59(Supp l5):v69-v81. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa403
2. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. Rheumatology (Oxford). 2017;56(11):1945-61. DOI: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260
3. Karrar S, Cunninghame GDS. Abnormal B cell development in systemic lupus erythematosus: What the genetics tell Us. Arthritis Rheumatol. 2018;70(4):496-507. DOI: https://doi.org/10.1002/art.40396
4. Estévez M, Varela I, Chico A, Kokuina E, Sánchez Y, Casas N. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. Reumatol Clin (Engl Ed). 2022;18(9):513-7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.reumae.2021.08.003
5. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64(8):2677-86. DOI: https://doi.org/10.1002/art.34473
6. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. J Rheumatol. 1992;19(10):1551-8.
7. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The Systemic Lupus International Collaborative Clinics: development of a damage index in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1992;19:1820-1.
8. Calvo J, Silva L, Úcar E, Pego JM, Olivé A, Martínez C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. Reumatol Clin. 2013;9:281-96. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2013.04.001
9. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008;67(2):195-205. DOI: https://doi.org/10.1136/ard.2007.070367
10. Xibillé D, Pérez M, Carrillo S, Álvarez E, Aceves FJ, Ocampo MC, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. Reumatol Clin (Engl Ed). 2019;15(1):3-20. DOI: https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.011



Esclerosis sistémica

Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Elena Kokuina SOA, Pedro Pablo González Rojas, Bárbara Bernardo Salazar

La esclerosis sistémica es una enfermedad de causa desconocida, autoinmunitaria y crónica, caracterizada por fibrosis tisular, disfunción vascular y producción de anticuerpos específicos. Esta enfermedad involucra múltiples órganos y las manifestaciones clínicas son heterogéneas. De acuerdo con la extensión de la lesión se describen dos fenotipos: limitado y difuso.

En ambos tipos pueden afectarse múltiples órganos incluyendo pulmón, corazón, riñón y tracto gastrointestinal. La frecuencia de presentación de casos con manifestaciones por sistemas es la siguiente: cutáneas en el 95 %, digestivas entre el 75 y el 90 %, vasculares entre el 90 y el 95 %, osteomusculares entre el 45 y el 90 %. La afectación pulmonar es una de las manifestaciones más frecuentes, entre el 15 y el 30 %, y la cardiaca se asocia a mal pronóstico. La afectación renal se encuentra alrededor del 45 % y es silente en muchos casos.

Es más común en mujeres entre 45 y 65 años. En Estados Unidos, los hispanos y los afroamericanos tienen mayor afectación cutánea difusa, alteración de la pigmentación y úlceras digitales. La supervivencia a los 5 años tiene gran dependencia del subtipo de la enfermedad, en el tipo difuso es del 80 % y en la categoría limitada del 90 %. El síndrome de malabsorción incrementa la mortalidad en el 50 % entre pacientes con esclerosis sistémica en 8,5 años.[1]

El objetivo es realizar un diagnóstico temprano e identificar las comorbilidades para definir la mejor conducta terapéutica. En la fig. 10.4 se expone el algoritmo diagnóstico para esta enfermedad.

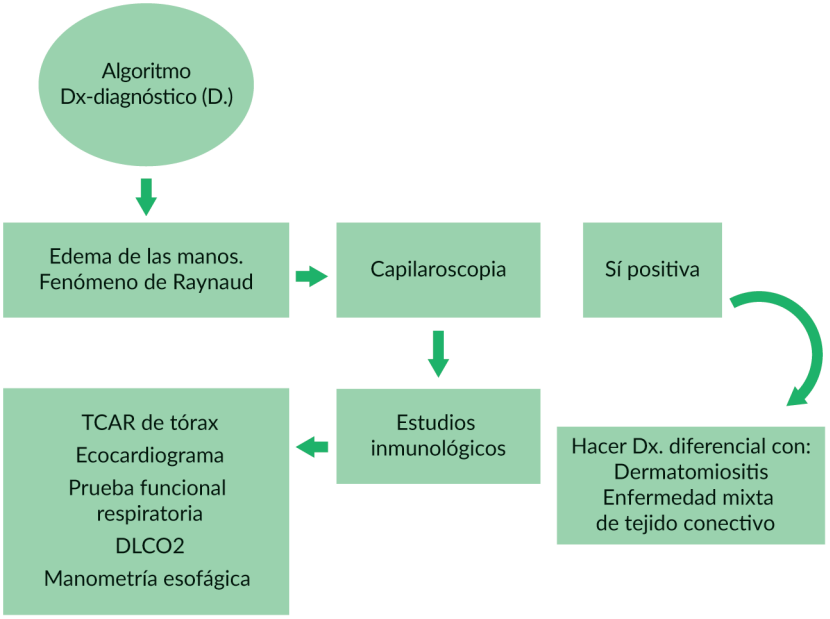


Fig. 10.4. Algoritmo de diagnóstico de la esclerosis sistémica. *Leyenda:* TCAR, tomografía computarizada de alta resolución. Dx, diagnóstico.

Criterios diagnósticos

El Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology, ACR) estableció en 1980 los criterios diagnósticos de la esclerosis sistémica. En ellos, para hacer el diagnóstico, deben estar presentes el criterio mayor o 2 criterios menores. En los nuevos criterios ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) se requiere una puntuación mayor o igual que 9.

Clasificación de la esclerosis:[2]

Esclerosis sistémica:

- Cutánea difusa.
- Cutánea limitada.
- Sin esclerodermia.

Esclerosis localizada/morfeas:

- Morfea en placas.
- Morfea en gotas.
  - Morfea queloidea.
  - Liquen escleroso y atrófico.
  - Atrofodermia de Pasini y Pierini.

- Morfea generalizada.
- Morfea bullosa.
- Morfeas lineares o en bandas.
  - Morfea en banda.
  - Morfea en "*coup de sabre*" (golpe de sable).
  - Hemiatrofia facial.
- Morfeas profundas:
  - Morfea subcutánea.
  - Fascitis eosinófila.
  - Morfea profunda.
  - Morfea panesclerosante invalidante del niño.

Síndromes esclerodermiformes:

- Inducidos por tóxicos o medicamentos (aceite de colza adulterado, cloruro de vinilo, sílice silicona, bleomicina, l-triptófano y otros).
- Enfermedades que pueden presentar lesiones esclerodermiformes: endocrinopatías, fenilcetonuria, porfiria, progeria, acrodermatitis crónica atrófica.
- Reumatismo fibroblástico.
- Liquen mixedematoso - escleromixedema.
- Escleredema (escleredema de Buschke, diabeticorum y asociado a mieloma).
- Enfermedad de injerto contra el huésped.
- Preesclerodermia.
- Síndromes de solapamiento (polimiositis, lupus eritematoso sistémico y Sjögren).

Escala de engrosamiento cutáneo (Rodnan modificado). Se trata de una versión modificada del índice de Rodnan en el que se incluyen menos áreas anatómicas, empleado en esclerodermia para evaluar el grado de afectación cutánea.

- Áreas anatómicas: 17
  - Zonas centrales: cara, superficie anterior del tórax y abdomen.
  - Zonas bilaterales: dedos, dorso de las manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas, dorso de los pies.
- El grado de induración cutánea se puntúa como:
  - 0: normal.
  - 1. Induración leve.
  - 2. Induración moderada que no permite pinchar o pellizcar.
  - 3. Induración extrema que no permite moverla.
- Rango: de 0 a 51.

Recomendaciones terapéuticas

Hasta el momento no hay un tratamiento general realmente efectivo para la enfermedad.

Principales avances en el manejo de ciertas manifestaciones viscerales. Es importante reconocer el grado de avance del compromiso cutáneo. Parece que una vez que cesa y empieza el retroceso, son menos probables las complicaciones viscerales.[1] Se utilizan dos grandes grupos de medicamento:

Modificadores de la enfermedad. Prolongan la vida y previene daño cardiopulmonar y renal.

- D–penicilamida: 62,5 mg/día. La tendencia es usarlo cada vez menos (750 mg antes). Disminuye la síntesis de colágeno y progresión a la fibrosis, mejora el compromiso cutáneo. Disminuye la frecuencia del compromiso renal, produce mejoría articular y ayuda a frenar la fibrosis pulmonar.
- Colchicina: Inhibe la acumulación de colágeno y, hoy en día, no se considera que frene la fibrosis.
- Tópico: Esclerosis localizada:
  - Inhibidores de la calcineurina (tacrolimus 0,5 %): 1 o 2 veces al día, llevar supervisión para evitar atrofia cutánea.
  - Calcipotriol (50 mg) crema: dos veces al día (con vendaje).
- Otros: clorambucilo, n-aceltilcisteína, resultados negativos.
- Medidas generales:
  - Antihistamínico: prurito.
  - Pregabalina: dolor punzante y quemante por atrapamiento de nervios.
  - Inmunoablación: seguida con reconstitución con trasplante de células madre periféricas autólogas.

Mejoría dramática: mayor del 25 % en los primeros 6 meses después del tratamiento. A los 2 años, disminuye a 19,9 el índice de Rodnan. Mejoría en la supervivencia.

Modificadores de síntomas o son órgano-específicos:

- Tratamiento modificador: En afectación cutánea severa (índice Rodnan mayor de 30) sin afectación visceral.
  - Azatioprina: (tabletas 50 mg) 2 mg/kg/día.
  - Prednisona: 5 mg a 10 mg/día vía oral.
- Si no hay respuesta favorable:
  - Ciclofosfamida: bolo 1 g mensual por 6 meses.
  - Metotrexato: 2.5 mg o bulbo 50 mg/2 ml. De elección para síndrome de superposición de esclerosis sistémica/polimiositis.
  - Micofenolato mofetil: 500 mg. Tiene menos efectos adversos, usado en casos refractarios de esclerosis y como primera línea.

Esclerosis sistémica inflamatoria

Neumopatía intersticial:

Tratamiento inmunosupresor:

- Ciclofosfamida: (bulbo 500 mg y 1 g) 2 mg/Kg/día vía oral o 600 mg/m^2 intravenoso, mensuales por 6 meses a 1 año. Previene progresión de la enfermedad fibrótica más que revertir la existente.

Si intolerancia o contraindicación de ciclofosfamida:

- Micofenolato: (tableta 500 mg) 3 gr/día vía oral durante 2 años. Continuar luego con disminución lenta de 500 mg cada 6 meses (siempre y cuando la prueba funcional respiratoria se mantenga estable). Previene progresión de la enfermedad fibrótica más que revertir la existente.
- Azatioprina: (tableta 50 mg) 1,2 mg/kg/día.[3]

Si no se alcanza remisión:

Terapia biológica:

- Rituximab: (bulbo 100 mg) dosis inicial 1 g (dosis 0) y a los 14 días 1 g (dosis 1). Evaluarse la respuesta en la semana 12 o 14. Solo se vuelve a administrar el fármaco en pacientes que respondieron en la fase inicial.[4]

Tratamiento antifibrótico:

- Nintedanib: (cápsulas 100 o 150 mg) 1 cápsula cada 12 h.
- Pirfenidona: (cápsulas 267, 534, 801 mg)
  - Día 1 al día 7: 267 mg/8 h vía oral.
  - Día 8 al día 14: 534 mg/8 h vía oral.
  - A partir del día 15: 801 mg vía oral cada 8 h.

Tratamiento con corticosteroides. No deben usarse dosis altas debido al riesgo de la crisis renal, sobre todo en la forma difusa.

- Prednisona: 10 a 15 mg/día.

Prevenir infección:

- Vacunación: contra influenza, neumococo.
  - *Medidas antirreflejo.*
  - *Rehabilitación pulmonar.*
  - *Afecciones cardiovasculares.*

Miocarditis inflamatoria: arritmia e insuficiencia cardiacas comprobada por ecocardiograma.

- Diuréticos.
- Inhibidores enzima convertidora de angiotensina (IECA):
  - Captopril: (tableta 25 mg) hasta 150 mg/día.
- Betabloqueantes
- Bloqueadores de los canales de calcio:
  - Nifedipino (tableta 10 mg).

- Inmunoglobulina endovenosa.
- Tratamiento inmunosupresor:
  - Ciclofosfamida.
  - Micofenolato.
  - Metotrexato.
  - Azatioprina.
- *Otros tratamientos:*
  - Abstenerse de tabaco y café.
  - Medidas térmicas en extremidades.
  - Uso de ropa protectora.
  - Nutricional: Omega 3, vitaminas antioxidantes.[5]

Fenómeno de Raynaud. Para los pacientes que presentan fenómeno de Raynaud, se propone un algoritmo de tratamiento representado en la fig. 10.5.

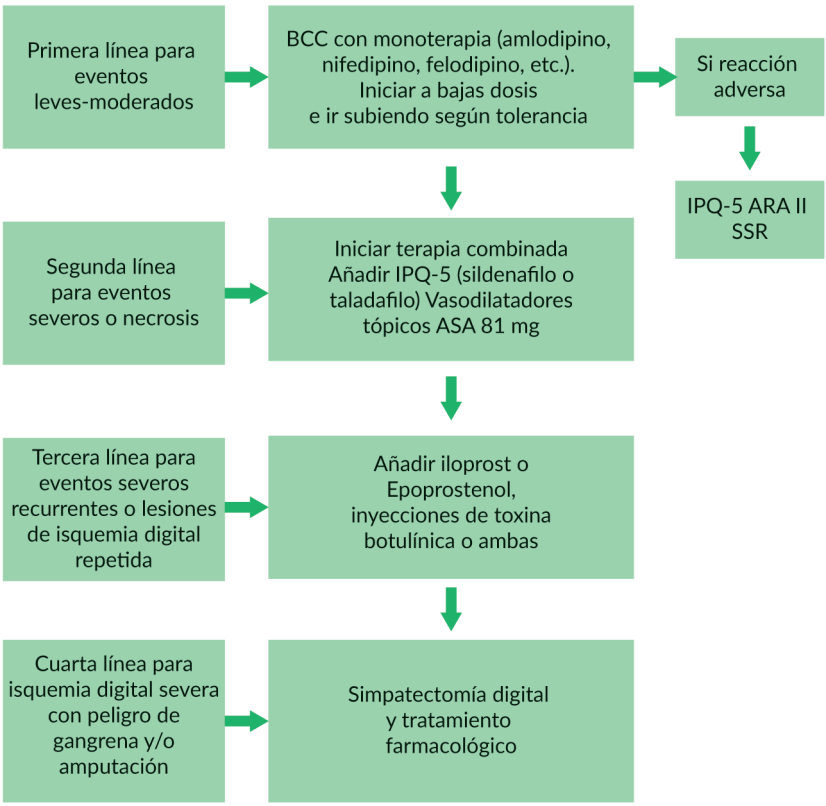


Fig. 10.5. Algoritmo de tratamiento en el fenómeno de Raynaud. Leyenda: BCC, bloqueadores de los canales de calcio. IPQ-5, inhibidores de la fosfodiesterasa-5. ARA II, antagonistas de los receptores de angiotensina II. SSR, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. ASA, ácido acetil salicílico.

Tratamiento no farmacológico. La primera línea del tratamiento se basa en evitar factores desencadenantes como la exposición al frío, cambios bruscos de temperatura, estrés, humo del cigarrillo e infecciones. Los pacientes deben vestirse abrigados, incluidos guantes y calcetines abrigados. Se han propuesto tipos diferentes de guantes para estos pacientes para reducir el riesgo de ataques, incluidos los guantes calentados por batería y específicamente los guantes impregnados de cerámica. Durante el vasoespasmo, se recomienda colocar las manos en agua tibia o frotar una mano contra la otra para intensificar el flujo sanguíneo.

Debido a que el estrés puede desencadenar un ataque, aprender a reconocer y evitar situaciones estresantes puede ayudar a controlar la cantidad de ataques. El ejercicio puede mejorar la circulación, entre otros beneficios para la salud. Se debe subrayar que los pacientes con fenómeno de Raynaud deben prevenir traumatismos repetidos en las yemas de los dedos y evitar la utilización de herramientas vibratorias, sobre todo en el inducido por vibración. Se debe asesorar a los pacientes sobre la importancia crítica de dejar de fumar, ya que la nicotina aumenta la vasoconstricción.

Ciertos medicamentos, como los bloqueadores beta, la ergotamina o el sumatriptán, y algunos tipos de quimioterapia (cisplatino y bleomicina), tienen más probabilidades de inducir el fenómeno de Raynaud. Si es posible, se deben considerar terapias alternativas que no alteren el flujo sanguíneo periférico. Se requiere tratamiento farmacológico cuando las medidas de adaptación para evitar la exposición al frío son ineficaces.

Tratamiento farmacológico:

- *Bloqueadores de canales de calcio.* Generalmente se consideran el tratamiento farmacoterapéutico de primera línea del fenómeno de Raynaud y son el grupo de medicamentos que se ha investigado más extensamente. En la actualidad son los fármacos prescritos con más frecuencia en estos casos. El nifedipino y el amlodipino se consideran los agentes más efectivos, ya que bloquean los canales de calcio ubicados en las membranas celulares del musculo liso vascular y el musculo cardiaco. En consecuencia, se inhibe la entrada de iones de calcio en las células, lo que resulta en la relajación de los vasos sanguíneos y mejora el suministro de sangre a los tejidos. Las dosis deben ajustarse según la tolerancia individual, con especial precaución en pacientes con presión arterial baja.
  - Nifedipino: 10 a 30 mg 3 veces/día vía oral.
  - Nifedipino de liberación prolongada: 30 a 120 mg/día vía oral.
  - Amlodipino: 5 a 20 mg/día vía oral.
  - Felodipino: 2,5 a 10 mg 2 veces/día vía oral.
  - Isradipino: 2,5 a 5 mg 2 veces/día vía oral.
  - Diltiazem: 30 a 120 mg 3 veces al día vía oral.
  - Diltiazem de liberación prolongada: 120 a 300 mg/día vía oral.
- *Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5).* Se usan comúnmente como un agente sistémico de segunda línea para controlar el fenómeno de Raynaud resistente a los blo-

queadores de los canales de calcio. La inhibición de la actividad de la *fosfodiesterasa-5* permite la acumulación de GMP cíclico dentro de las células endoteliales, lo que altera la respuesta celular a la prostaciclina o al óxido nítrico y a su vez, dilata los vasos sanguíneos. Sus efectos adversos incluyen sofocos, dolores de cabeza y mareos. Los efectos secundarios menos comunes incluyen hipotensión, arritmias, accidentes vasculares cerebrales y cambios en la visión.

- Sildenafil: 20 mg 3 veces/día o 50 mg 2 veces/día.
- Tadalanafil: 20 mg en días alternos.
- Vardenafil: 10 mg 2 veces/día.

– *Análogos de prostaglandinas.* Administrados por vía intravenosa muestran un fuerte efecto vasodilatador que mejora considerablemente la condición clínica, en particular en pacientes con úlceras y erosiones.
  - Iloprost: 0.5 a 2,0 µg/kg/min intravenoso por 6 a 24 h, durante 2 a 5 días.
  - Epoprostenol: 0,5 a 6 ng/kg/min intravenoso por 6 a 24 h, durante 2 a 5 días.

La dosificación debe determinarse de acuerdo con la tolerancia. Para lograr un efecto duradero, las infusiones deben repetirse regularmente. El epoprostenol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva debida a disfunción ventricular izquierda y en aquellos con antecedentes conocidos de reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Otros efectos adversos que deben monitorearse incluyen edema pulmonar, inestabilidad hemodinámica, infecciones de la línea y sangrado.

– *Antagonistas de los receptores de endotelina.* El bosentan es un antagonista de los receptores de endotelina que se utiliza principalmente para controlar la hipertensión pulmonar grave. Se indica una dosis inicial de 62,5 mg dos veces al día durante cuatro semanas, seguida de 125 mg dos veces al día durante 12 o 20 semanas.
– *Bloqueadores de los receptores de angiotensina II.* Se reservan como tratamiento de tercera línea para el fenómeno de Raynaud leve:
  - Losartán: 25 a 100 mg/día vía oral.
– Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina:
  - Fluoxetina: 20 a 40 mg/día.
– *Vasodilatadores tópicos.* Pueden usarse como terapia adyuvante para pacientes con fenómeno de Raynaud. La crema de nifedipino al 10 % y el gel de nitroglicerina al 10 % se han aceptado como opciones terapéuticas eficaces con efectos secundarios comparables al uso de un placebo. Los nitratos tópicos locales muestran una eficacia significativa en el tratamiento del fenómeno de Raynaud primario y secundario.
– Otras drogas vasodilatadoras:
  - Pentoxifilina: 400 mg 3 veces/día.
  - Toxina botulínica tipo A: máximo 400 UI en cada mano.

La toxina botulínica tipo A (BTX-A) es un polipéptido producido por la bacteria *Clostridium botulinum*. Es un inhibidor de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas periféricas de la placa motora y las glándulas sudoríparas. Inhibe la liberación de acetilcolina, lo que conduce a la inhibición de la vasoconstricción inducida por neurotransmisores y al alivio de otros síntomas, como el dolor.

- *Simpatectomía.* Las opciones de tratamiento quirúrgico que involucran simpatectomía o reconstrucción arterial pueden ser requeridas en pacientes que sufren de dolor incapacitante y úlceras con evolución tórpida. Sin embargo, estas técnicas conllevan el riesgo de comorbilidades y es posible que no siempre brinden resultados satisfactorios. Es necesaria una cuidadosa selección de pacientes con fenómeno de Raynaud y la simpatectomía torácica endoscópica debe reservarse como última opción, solo para pacientes que tienen síntomas graves que son resistentes al tratamiento con complicaciones graves y deterioro de la calidad de vida.[6]
- *Úlceras digitales:*
  - Iloprost: 0,5 a 2,0 µg/kg/min intravenoso por 6 a 24 horas, durante 2 a 5 días.
  - Bosentan: dosis inicial de 62,5 mg 2 veces/día, durante cuatro semanas, seguida de 125 mg 2 veces/día, durante 12 o 20 semanas.
- *Sesiones de cámara hiperbárica:* El oxígeno hiperbárico es una terapia menos invasiva que se utiliza para elevar la concentración de oxígeno disuelto arterial y aliviar la hipoxia del tejido de la piel, al colocar al paciente bajo una presión de oxígeno superior a la presión atmosférica. Los niveles elevados de oxígeno disuelto arterial aceleran la neovascularización al estimular el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos por parte de las células endoteliales locales. También mejora el reclutamiento y la diferenciación de células madre/progenitoras circulantes para formar vasos sanguíneos de *novo*. Los niveles de factores de crecimiento de heridas también están elevados, como el factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento de fibroblastos básico y la angiopintina, mientras que la síntesis de quimiocinas de monocitos se suprime y las respuestas inflamatorias crónicas disminuyen.
- Profilaxis de las infecciones sobreañadidas y tratamiento antibiótico, de ser necesario.[7]

Isquemia aguda sin enfermedad oclusiva:

- Medidas generales:
  - La prevención principal y más importante es evitar las bajas temperaturas ambientales, en particular la transición rápida de un entorno cálido o muy caliente a uno frío.
  - Varias capas de ropa holgada para mantener una temperatura corporal central cálida y no solo el calor en las extremidades afectadas.
  - Reducir al mínimo la angustia emocional y evitar los factores agravantes, como el consumo de tabaco, los fármacos simpaticomiméticos, fármacos para la migraña (agonistas de la serotonina) y los betabloqueantes no selectivos (propanolol).

- Tratamiento específico:
  - Analgésicos por vía parenteral a dosis necesaria: aspirina (125 mg)1 tableta/día.
  - El uso de heparinas de bajo peso molecular puede considerarse durante las crisis isquémicas agudas de los dedos.
  - Nifedipino (60 mg) o amlodipino (10 mg): a dosis máximas.
  - Iloprost intravenoso (igual dosis al de tratamiento de fenómeno de Raynaud).
  - No usar opiáceos para el dolor, emplear la simpatectomía digital mediante la inyección de lidocaína o bupivacaína como analgésico y vasodilatador (en valoración con la Clínica del Dolor). Se realizan inyecciones repetidas hasta encontrar alivio. De no ser posible, entonces simpatectomía quirúrgica.
  - Lesiones isquémicas digitales: han de tratarse con antibióticos tópicos y lavado diario con agua y jabón.
  - Estudios Imagenológicos: ecografía Doppler arterial o angiografía.

Hipertensión pulmonar. Trastorno fisiopatológico y hemodinámico definido por el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mm Hg, medida por cateterismo cardiaco derecho. Puede presentarse en distintos procesos clínicos.

Para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar se recomienda el cribado con ecocardiografía transtorácica en sujetos asintomáticos pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo:

- Pacientes con esclerosis sistémica.
- Familiares de primer grado de pacientes diagnosticados con hipertensión arterial pulmonar hereditaria.
- Pacientes con hipertensión portal candidatos de trasplante hepático.
- La ecocardiografía transtorácica constituye la herramienta fundamental para la detección y el cribado de la hipertensión pulmonar. La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión se empleará para descartar enfermedad tromboembólica.

Diagnostico hemodinámico con cateterismo cardiaco derecho. El objetivo del tratamiento es que el paciente se encuentre en una situación de bajo riesgo de mortalidad, con perfil que se caracteriza por buena tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y función ventricular derecha. El riesgo se definirá al inicio, antes de empezar el tratamiento y en los seguimientos periódicos. Se realiza en coordinación con los servicios de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Las medidas generales y de soporte se relacionan en la tabla 10.3.

Tabla 10.3. Medidas generales y de soporte

Categoría		Medidas
Clase I	Recomendadas	Evitar el embarazo
		Prevención de las infecciones
		Soporte psicosocial
Clase II-a	Que se deben tener en consideración	Entrenamiento supervisado
		Oxigenoterapia en los viajes de larga duración en avión
		Cirugía electiva mayor. Debe ser realizada en centros de referencia con experiencia en hipertensión pulmonar
Clase II-b	Que se pueden tener en consideración	Consejo genético en unidades especializadas en los casos o familiares con mutaciones asociadas a la hipertensión arterial pulmonar y enfermedad venooclusiva pulmonar
		Evitar los fármacos que pueden agravar la hipertensión pulmonar (descongestionantes nasales y betabloqueantes)
		Dieta: aconsejar una ingesta de sal diaria < 5 g (equivalente a 2 g de sodio), en particular en los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha Si esta es severa o existe hiponatremia es aconsejable reducir también la ingesta hídrica a < 1,5 a 2 L/día.
Clase III	Desaconsejadas	Actividad física extenuante
		Subir a altitudes superiores a los 1500/2000 m sin oxígeno suplementario

- Tratamiento específico:
  - Bloqueantes de los canales del calcio: indicados en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática y prueba vasodilatadora positiva.
  - Se recomienda emplear nifedipino, diltiazem o amlodipino a dosis elevadas.
  - Antagonistas de los receptores de la endotelina: incluyen ambrisentan, bosentan y macitentan. Los 2 primeros pueden producir toxicidad hepática, por lo que es obligatorio el control mensual de enzimas hepáticas. Con macitentan se recomienda medir periódicamente el nivel de hemoglobina por el riesgo de anemia.
  - Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafilo y tadalafilo) o estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (riociguat). Está contraindicada la administración conjunta de estos dos grupos de medicamentos.
  - Análogos de la prostaciclina: se dispone de epoprostenol (vía intravenosa en infusión continua), iloprost (vía inhalada) y treprostinil (vía subcutánea mediante bomba de microinfusión continua).
  - Agonistas de los receptores de la prostaciclina: selexipag (vía oral).

- Tratamientos invasivos:
  - Septostomía auricular: indicada en pacientes en clase funcional IV, con fallo del ventrículo derecho y sincope, o como tratamiento puente en espera de trasplante. Se realizará en centros con experiencia. Debe evitarse en pacientes con presión de la aurícula derecha mayor de 20 mm Hg o con saturación de oxígeno menor de 85 % respirando aire ambiental.
  - Trasplante pulmonar: habitualmente se realiza trasplante bipulmonar. Esta indicado en pacientes jóvenes sin comorbilidad asociada, cuando no existe respuesta al máximo tratamiento médico. Es el tratamiento de elección en la hipertensión arterial pulmonar y enfermedad venooclusiva pulmonar.
  - Anticoagulación: warfarina (tableta 2 y 5 mg) lograr ñindice internacional normalizado (INR) entre 2 y 3.
  - Trasplante de corazón-pulmón: si fallan los tratamientos médicos.

Tracto gastrointestinal. Se pude afectar hasta en el 90 % de los casos, alrededor del 50 % presentan síntomas y el esófago es la porción más se afectada.

Orofaringe: Microstomía, tirantez de la piel alrededor de la boca, periodontitis y enfermedad de las encías, sequedad de la boca, dificultad de la deglución, tos y broncoaspiración.

- Diagnóstico: exploración física, medición de la secreción salival, sialografía parotídea, gammagrafía de glándulas salivares.
- Tratamiento:
  - Cuidados dentales y periodontales con regularidad.
  - Saliva artificial.
  - Ejercicios dirigidos y rehabilitación para la deglución, uso de espesantes.
  - Pilocarpina: 5 mg cada 6 u 8 h.

Esófago: Reflujo ácido (pirosis), disfagia, hipomotilidad esofágica, hipotonía del esfínter esofágico estenosis, esófago de Barrett, hernia hiatal.

- Diagnóstico: endoscopia superior, manometría esofágica, esofagograma con bario o gammagrafía esofágica.
- Tratamiento higiénico dietético: evitar comidas 2/3 horas antes de acostarse, salsas picantes, elevar la cabecera de la cama 25/30 grados, ingerir la comida en pequeñas cantidades (papilla) y frecuente, evitar ropas ajustadas, suspender tabaco, chocolate y grasas.
- Tratamiento medicamentoso:
  - Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol (tableta 20 mg) 20 a 80 mg/día. Esomeprazol 20 a 40 mg cada 12 o 24 horas.
  - Procinéticos: metoclopramida (tableta 10 mg) o domperidona (tableta 10 mg) 1 tableta 30 minutos antes de desayuno, almuerzo, comida y al acostarse.
  - Antia-H2: cimetidina (tableta 200 mg) 1 tableta en desayuno, almuerzo, comida y al acostarse. Ranitidina (tableta 150 mg) 1 tableta/12 h.
  - Antiácidos: sucralfato o alusil, 1 tableta después de desayuno, almuerzo, comida y al acostarse.

- Dilataciones esofágicas con bujía en caso de estenosis.
- Ablación por radiofrecuencia en el caso del esófago de Barrett.

Estómago: gastroparesia y dispepsia, ectasia vascular del antro gástrico (estómago en sandia).

– Diagnóstico: endoscopia digestiva superior.
– Tratamiento:
  - Procinéticos (gastroparesia y dispepsia).
  - Inhibidores de la bomba de protones y reemplazo de hierro (estómago en sandia).
  - Láser endoscópico o crioterapia (estómago en sandía).
  - Transfusiones (estómago en sandía).
  - Cirugía (estómago en sandía).

Intestino delgado y grueso: hipomotilidad y estreñimiento, proliferación bacteriana y diarrea, seudoobstrucción, neumatosis intestinal, malabsorción, seudodivertículos colónicos.

– Diagnóstico: gammagrafía, radiografía de abdomen, test de hidrógeno espirado, tomografía axial computarizada de abdomen, colonoscopia, tacto rectal.
– Tratamiento:
  - Laxantes suaves.
  - Fármacos promotilidad.
  - Dieta FODMAP escasa (oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles).
  - Rotación de antibióticos.
  - Evitar la cirugía.
  - Apoyo nutricional enteral o parenteral.
  - Enemas de limpieza.

Ano y recto: incompetencia del esfínter.

– Diagnóstico: manometría ano-rectal y endoscopia rectal.
– Tratamiento:
  - Medidas dietéticas.
  - Ejercicios de rehabilitación.
  - Neuroestimulación sacra.
  - Cirugía.

Sistema musculoesquelético. Pueden estar presentes hasta en el 20 o 30 % de los pacientes.

– AINE: si presenta artralgias, artritis, mialgias, tendinitis.
  - Indometacina: 75 a 150 mg/día.
  - Ibuprofeno: de 1200 a 2400 mg/día.
  - Piroxicam: 20 mg/día.
  - Naproxeno: 500 a 1000 mg/día.
  - Diclofenaco: de 75 a 150 mg/día.

- Corticoides: si no hay mejoría con AINE, prednisona 10 mg/día. En los casos de artritis inflamatoria se pueden utilizar los fármacos modificadores utilizados en la artritis reumatoide.

La afectación muscular puede presentarse como: miopatía inflamatoria proximal o miopatía fibrosante. Para su diagnóstico es útil realizar el examen físico y el estudio de enzimas musculares (TGO, TGP, CPK, LDH y aldolasa), electromiografía, resonancia magnética nuclear y biopsia de musculo.

Miopatía inflamatoria:

- Prednisona: 1 mg/Kg/día por 4 o 6 semanas.
- Metotrexato: 15 a 25 mg por semana, si no hay buena respuesta a los corticoides o asociados a estos para mejorar la respuesta.
- Micofenolato mofetil: (tabletas de 500 mg) de 1 hasta 2 g.
- Inmunoglobulinas: 400 mg/kg/día.
- Rituximab (bulbo 100 mg/10 ml) 1 g dosis inicial, que se repite a los 15 días y luego cada 6 meses o cuando el paciente necesite, pero no antes de los 6 meses.[8-10]

Referencias bibliográficas

1. Firestein SG, Budd CR, Gabriel ES, Koretzky AG, McInnes BI, O'Del RJ, et al. Firestein & Kelley's Textbook of rheumatology. 11th ed. España: Elsevier; 2021.
2. Bukiri H, Volkmann ER. Current advances in the treatment of systemic sclerosis. Curr Opin Pharmacol. 2022;64:102211. DOI: https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102211
3. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;58(1):40-51. DOI: https://doi.org/10.1007/s12016-018-8718-8
4. Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Treatment of systemic sclerosis. Presse Med. 2021;50(1):104088. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104088
5. Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. Lancet. 2023;401(10373):304-18. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01692-0
6. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2022;87(5):937-54. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.10.065
7. Haque A, Kiely DG, Kovacs G, Thompson AAR, Condliffe R. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. Eur Respir Rev. 2021;30(161):210053. DOI: https://doi.org/10.1183/16000617.0053-2021
8. Lepri G, Orlandi M, Di Battista M, De Mattia G, Da Rio M, Codullo V, et al. Systemic sclerosis: one year in review 2022. Clin Exp Rheumatol. 2022;40(10):1911-1920. DOI: https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/3401fl
9. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Lancet Respir Med. 2020;8(3):304-320. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1
10. Guillevin L. Systemic sclerosis: What does the future hold? Presse Med. 2021:50(1):104106. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104106

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Araceli Chico Capote, Miguel Hernán Estévez del Toro, Nelsa Dalmis Casas Figueredo, Ana del Carmen Arguelles Zayas, Yeniset Sanchez Bruzón, Elena Kokuina SOA, Bárbara Bernardo Salazar

La enfermedad mixta del tejido conectivo es una entidad en la que los pacientes presentan rasgos clínicos sugestivos de lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis/dermatomiositis, artritis reumatoide y que tienen títulos altos de anticuerpos antirribonucleoproteína (anti-RNP).[1] El objetivo es poder realizar un diagnóstico temprano y certero, que permita implementar un mejor tratamiento con la menor cantidad de complicaciones. La fig. 10.6 muestra el algoritmo diagnóstico.

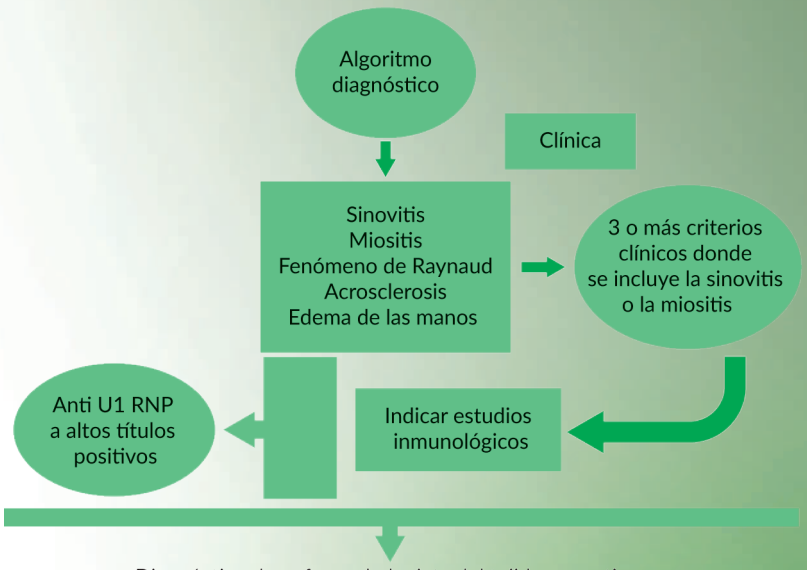


Fig. 10.6. Algoritmo diagnóstico en la enfermedad mixta del tejido conectivo. Leyenda: RNP, antirribonucleoproteína.

Protocolización DE LA ASISTENCIA MÉDICA ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Criterios diagnósticos

- Serológicos:
  - Anti-RNP por hemaglutinación: valores mayores de 1:1600.
- Clínicos:
  - Edema en manos.
  - Sinovitis.
  - Miositis.
  - Fenómeno de Raynaud.
  - Acrosclerosis.

Para el diagnóstico se requiere el criterio serológico más, al menos, 3 criterios clínicos que incluyan sinovitis o miositis. La enfermedad puede comenzar con cualquier tipo de manifestaciones clínicas de lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis/dermatomiositis, artritis reumatoide.

- Características más comunes: poliartritis, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, manos inflamadas, trastornos musculares e hipomotilidad esofágica.
- Características menos comunes: alopecia, *rash* malar, linfadenopatía o daño renal.
- Síntomas constitucionales no específicos: fiebre, fatiga, artralgias o mialgias, también son comunes en los pacientes.
- Manifestaciones clínicas más frecuentes: fenómeno de Raynaud, hipomotilidad esofágica y artropatía, junto a la clásica presencia de edema en las manos que da el aspecto característico de dedos en salchicha.[2]

Piel y vascular. El Fenómeno de Raynaud es una de las manifestaciones clínicas más consistentes, aparece en el 75 al 90 % de los pacientes y puede preceder a otras síntomas y signos en meses o años. Se correlaciona con enfermedad vascular en los vasos de mediano y pequeño tamaño. El 70 % de los pacientes desarrollan manos hinchadas y dedos con aspecto de salchichas. El *rash* semejante a una dermatomiositis, ulceración urogenital y síndrome sicca han sido reportados. El *rash* cutáneo similar al lupus eritematoso, ulceraciones orales y fotosensibilidad pudieran estar presentes. El aspecto histológico de la piel de las manos hace recordar los hallazgos vistos en la esclerodermia.

Músculoesquelético. La afectación articular varía desde artralgias mínimas, artritis en las pequeñas y grandes articulaciones con erosiones típicas de artritis reumatoide, hasta una artritis mutilante. Las poliartralgias como un síntoma temprano y común en la enfermedad ocurre en casi el 60 % de los pacientes y pudiera acompañarse por deformidades articulares con cambios en las radiografías. Pequeños nódulos peritendinosos en los antebrazos han sido reportados. Entre el 80 y el 90 % de los pacientes desarrollan algún grado de afectación muscular. Los músculos proximales son los afectados con mayor frecuencia, con elevación de enzimas musculares. La miositis suele presentarse de forma aguda, con fiebre y asociada a actividad, o de forma insidiosa y persistente.

Digestivo. La afectación gastrointestinal está presente en el 66 al 74 % de los pacientes y, a menudo, representa un aspecto principal de imbricación con la esclerosis sistémica. La disfunción esofágica es la manifestación más prevalente, de inicio es subclínica y se comporta asintomática, con disfagia como síntoma más común. La hipomotilidad esofágica y el reflujo ocurren con frecuencia. Otras manifestaciones gastrointestinales que han sido descritas son la vasculitis mesentérica, diarrea, hemoperitoneo, pancreatitis aguda y hepatitis crónica.

Pulmón. La afectación pulmonar puede observarse en el 85 % de los pacientes. Aunque varias alteraciones han sido descritas, como es el caso de la fibrosis, enfermedad intersticial e hipertensión arterial pulmonar, la mayoría de ellas tienen un curso asintomático. En estudios prospectivos, se ha observado que la hipertensión pulmonar, los fallos cardiacos congestivos y las infecciones son las causas más comunes de muerte en estos pacientes. Otras manifestaciones clínicas incluyen derrame pleural, infiltrados neumónicos, engrosamiento pleural. También se han reportado casos de neumonía intersticial aguda y hemorragia pulmonar.

Cardiovascular. La enfermedad cardiaca varía entre el 11 y el 85 %, en dependencia del método utilizado para detectar esta afectación. La manifestación más frecuente es la pericarditis (10 al 29 %), que por lo general es benigna. La miocarditis, los trastornos de conducción y los prolapsos valvulares han sido descritos. La vasculopatía por lo general es similar a la esclerodermia y se caracteriza por una proliferación de la íntima y una hipertrofia medial que afecta a los vasos pequeños y medianos.

Riñón. La afectación renal se ha observado en aproximadamente el 25 % de los pacientes y a menudo es asintomática. Es rara y la presencia de anticuerpos anti-U1-RNP pudiera ser protectora contra el desarrollo de una glomerulonefritis proliferativa difusa. La nefritis membranosa y mesangial son las más comunes. La nefropatía intersticial o la enfermedad vascular renal es menos frecuente. Algunos pacientes pueden desarrollar hipertensión acelerada, insuficiencia renal aguda y anemia hemolítica microangiopática, con hallazgos similares de histopatología a aquellos de la crisis renal esclerodérmica.

Neurológico. La manifestación más común del sistema nervioso periférico es la neuropatía del trigémino, que puede ser la primera manifestación de la enfermedad. La cefalea y las neuropatías periféricas han sido también reportadas, pero la mayoría probablemente se relacione con un origen vascular. En cuanto al sistema nervioso central, algunos pacientes pueden desarrollar meningitis aséptica con aumento de las concentraciones de interferón-gamma, interleucina-6 y mayores titulaciones de anticuerpos anti-U1-RNP en el líquido cefalorraquídeo que en el suero. Las titulaciones de los anticuerpos anti-U1-RNP en el líquido cefalorraquídeo se relacionan con la actividad nosológica. Otras manifestaciones reportadas son neurolupus, hemorragia intracraneal, mielitis transversa, neuritis óptica y vasculitis retiniana.

Manifestaciones hematológicas. Las manifestaciones más frecuentes son leucopenia, anemia de enfermedad crónica, hipergammaglobulinemia y prueba de Coombs positiva

sin hemólisis. Otras menos comunes incluyen trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica y aplasia de los eritrocitos. Aunque no son específicas de la enfermedad mixta del tejido conectivo, la anemia y la leucopenia tienden a correlacionarse con actividad clínica y, por lo general, mejoran con las terapias empleadas para tratar otras manifestaciones orgánicas.[3,4]

Otros síntomas. Pueden presentarse fiebre, fatiga y alopecia.

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias:

- Hemoquímica: reactantes de fase aguda, electroforesis de proteínas, anticuerpos antinucleares y especificidades (anti–RNP, anti-centrómero, anti-Scl-70, anti-PM-Scl, anti-Sm, anti-ADN), gasometría arterial, orina (conteo de Addis de 2 h, proteinuria de 24 h).
- Imagenología: radiografía de tórax, articular y de sistema digestivo. Tomografía axial computarizada de pulmón.
- Manometría esofágica.
- Prueba funcional respiratoria: espirometría y capacidad de difusión de monóxido de carbono.
- Electrocardiograma y ecocardiograma.
- Biopsia de piel sana expuesta al sol: banda lúpica [5,6]

Recomendaciones terapéuticas

En un inicio, se consideraba que los pacientes identificados como portadores, con diagnóstico temprano de enfermedad mixta del tejido conectivo, tenían un buen pronóstico y respondían, en gran medida, a la corticoterapia. Sin embargo, estudios posteriores a largo plazo han revelado que no todos los pacientes tienen un curso clínico benigno y que no todas las manifestaciones clínicas responden a los esteroides. Algunos pacientes pueden tener una enfermedad autolimitada, mientras que otros pueden desarrollar una severa afectación significativa de los órganos con manifestaciones que amenazan la vida. Desafortunadamente, no se han hecho ensayos clínicos controlados, por lo que la clave del tratamiento depende mucho de las terapias convencionales que se emplean para tratar manifestaciones clínicas similares en otras enfermedades reumáticas. En cualquier caso, la terapia debe individualizarse para cada paciente, discutir los órganos específicos afectados y la gravedad de la actividad nosológica subyacente.[7]

Tratamiento general. La fiebre y la fatiga, por lo general, responden a los antiinflamatorios no esteroides (AINE), cloroquina, dosis bajas de prednisona. Cuando un paciente debuta con fiebre, debe incluirse una búsqueda cuidadosa de infección oculta o neoplasia.

Tratamiento modificador:

Neumopatía intersticial (alveolitis):

- Ciclofosfamida: (bulbo 1 g) 750 mg a 1 g/m^2 en pulso mensual por 6 meses y luego cada 2 meses, hasta completar un año de tratamiento.
- Prednisona: 10 a 15 mg/día.

Evaluar terminado el año de tratamiento. Si hay mejoría clínica y de los complementarios. continuar con azatioprina 2 mg/kg/día por 1 o 2 años.

Otros tratamientos:

- Vasculopatía digital (fenómeno de Raynaud)
  - Medidas básicas: evitar la exposición al frio y utilizar guantes, abstenerse al tabaco y el café.
  - Nifedipino: (tableta 30 mg): 30 a 60 mg/día o amlodipino (Amlibon) (tableta 5 a 10 mg) hasta 10 mg/día.
- Fenómeno de Raynaud grave
  - Iloprost: (ámpula 5 ng) intravenoso, 0,5 a 2 ng/kg/min durante 6 horas al día, con máximo de 4 semanas.
- Úlceras digitales
  - Iloprost: igual dosis que en fenómeno de Raynaud.
  - Bosentan: 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento), para prevenir la recurrencia de las úlceras.
  - Antibióticos, es en caso de infección sobreañadida.
- Crisis isquémica aguda. Realizar ultrasonido Doppler. Si existe enfermedad oclusiva tiene indicación de tratamiento quirúrgico. En los pacientes con isquemia aguda sin enfermedad oclusiva se indica:
  - Reposo y un ambiente cálido, eliminar cualquier estimulo estresante.
  - Analgésicos por vía parenteral a dosis necesaria.
  - Aspirina: (tableta 81 o 125 mg) 1 tableta/día.
  - Nifedipino (60 mg) o amlodipino (10 mg): dosis máxima.
  - Iloprost: igual dosis que en fenómeno de Raynaud.

No usar opiáceos para el dolor, utilizar la simpatectomía digital mediante la inyección de lidocaína o bupivacaína como analgésico y vasodilatador (en valoración con la Clínica del Dolor). Se realizan inyecciones repetidas hasta encontrar alivio, de no ser posible, entonces se indica simpatectomía quirúrgica.

Hipertensión pulmonar:

- En coordinación con los servicios de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Se indica tratamiento combinado con una de las variantes siguientes: iloprost y bosentan o sildenafil y bosentan. Sildenafil (Viagra): (tableta 50 y 100 mg) 100 a 150 mg/día. Bosentan: 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento) y evaluar.
- Oxígeno suplementario.
- Anticálcicos: uno de los siguientes.
  - Nifedipino: hasta 120/240 mg

  - Diltiazem: (tab 80 mg) 240 a 720 mg
  - Amlodipino: 20 mg.
- Anticoagulación. warfarina (tableta 2 y 5 mg) lograr un INR entre 2 y 3.

Tracto gastrointestinal:

- Tratamiento higiénico dietético: evitar comidas antes de acostarse, elevar la cabecera de la cama, ingerir la comida en pequeñas cantidades (papilla) y frecuente, evitar ropas ajustadas, suspender tabaco, chocolate y grasas.
- Tratamiento medicamentoso: Combinar omeprazol/metoclopramida o domperidona, cimetidina/sucralfato/metoclopramida o domperidona, ranitidina/sucralfato/metoclopramida o domperidona, en las dosis siguientes:
  - Omeprazol: (tableta 20 mg) 20 a 80 mg/día, 30 minutos antes de desayuno, almuerzo, comida y al acostarse.
  - Metoclopramida: (tableta 10 mg) 1 tableta 30 minutos antes de desayuno, almuerzo, comida y al acostarse.
  - Domperidona: (tableta 10 mg) 1 tableta 30 minutos antes de desayuno, almuerzo, comida y al acostarse.
  - Cimetidina: (tableta 200 mg) 1 tableta en desayuno, almuerzo, comida y al acostarse.
  - Sucralfato (1 g) o alusil: 1 tableta después de desayuno, almuerzo, comida y al acostarse.
  - Ranitidina: (tableta 150 mg) 150 mg/12 h.

Sistema músculoesquelético:

- AINE: si artralgias, artritis, mialgias, tendinitis (ver protocolo artritis reumatoide).
- Corticoides: si no hay mejoría. Prednisona 10 mg/día, más tratamiento de rehabilitación.
- Si miositis:
  - Prednisona 1 mg/Kg/día por 4 o 6 semanas
  - Metrotexato: 15 a 25 mg/sem, si no hay buena respuesta a los corticoides o asociados a estos para mejorar la respuesta.

Enfermedad neurológica. En general, para tratar la afectación del sistema nervioso, se emplean corticosteroides en una dosis oral baja o alta, o regímenes de pulsos de alta dosis de acuerdo con la gravedad del posible daño. Los esfuerzos terapéuticos por tratar estas manifestaciones entran dentro de tres categorías: prevención del accidente cerebrovascular, inmunosupresión y tratamiento sintomático, si fuese necesario. La neuropatía del trigémino y las neuropatías periféricas responden menos al tratamiento; sin embargo, los intentos con un tratamiento sintomático tradicional intensivo son recomendados. Para el tratamiento de neurolupus, mielitis transversa, neuritis óptica, véase el protocolo de lupus eritematoso sistémico.

Deterioro renal. Como ya se mencionó, el deterioro renal puede ser asintomático y, aunque el síndrome nefrótico puede desarrollarse, este pudiera responder a la terapia con corticosteroides. Cerca del 70 % de los episodios nefróticos desaparecen o mejoran de

forma significativa con un bajo porcentaje de progresión hacia el fallo renal. Si un paciente presenta una crisis renal, se indica tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y prostaciclina intravenosa (Epoprostenol). Deben administrarse al comienzo de la crisis hipertensiva renal y se espera que mejoren las lesiones microvasculares, sin precipitar hipotensión. En caso necesario, a corto plazo puede realizarse hemodiálisis y, si a largo plazo se necesita sustitución renal, puede utilizarse diálisis peritoneal continua.[8-10]

Referencias bibliográficas

1. Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed connective tissue disease. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31194355.
2. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, Kameda H, Muro Y, Fujio K, et al. Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. Mod Rheumatol. 2021;31(1):29-33. DOI: https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1709944
3. Yoo H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. Eur J Radiol Open. 2020;8:100311. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100311
4. Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. Eur J Clin Invest. 2021;51(4):e13453. DOI: https://doi.org/10.1111/eci.13453
5. Marwa K, Anjum F. Undifferentiated connective tissue disease. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 34283427.
6. Fairley JL, Hansen D, Proudman S, Sahhar J, Ngian GS, Walker J, et al., Australian Scleroderma Interest Group. Clinical features of systemic sclerosis-mixed connective tissue disease and systemic sclerosis overlap syndromes. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021;73(5):732-41. DOI: https://doi.org/10.1002/acr.24167
7. Alves MR, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease: a condition in search of an identity. Clin Exp Med. 2020;20(2):159-166. DOI: https://doi.org/10.1007/s10238-020-00606-7
8. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016;30(1):95-111. DOI: https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002
9. Wanzenried A, Garaiman A, Jordan S, Distler O, Maurer B. The enigma of mixed connective tissue disease-challenges in routine care. Clin Rheumatol. 2022;41(11):3503-3511. DOI: https://doi.org/10.1007/s10067-022-06286-w
10. Ornowska S, Chojnowski M, Felis-Giemza A, Dudek Ł, Olesińska M. Microvascular damage-a marker of specific organ involvement in mixed connective tissue disease? Reumatología. 2021;59(2):115-120. DOI: https://doi.org/10.5114/reum.2021.105457



Espondilitis anquilopoyética

Nelsa Dalmis Casas Figueredo, María del Carmen Aguilar Callejo, Bárbara Bernardo Salazar, Suchiquil Rangel Velázquez

La espondilitis anquilopoyética es una enfermedad inflamatoria crónica asociada al antígeno leucocitario humano (HLA-B27), afecta fundamentalmente al esqueleto axial, en especial a las articulaciones sacroilíacas. Puede presentar compromiso de las articulaciones periféricas y estructuras extraarticulares con tendencia a la fibrosis y a la anquilosis. En su patogenia se ven implicados factores genéticos como el HLA-B27, la microbiota intestinal, las interleuquinas proinflamatorias y el estrés mecánico.[1]

El dolor lumbar tiene características inflamatorias, se asocia a rigidez que empeora en la mañana y puede despertar al paciente del sueño. En ocasiones, el dolor se percibe en el cuadrante superointerno de la región glútea y se irradia a la cara posterior del muslo, simulando una ciatalgia.

La presencia de entesitis es frecuente, que ocasiona dolor torácico por la afectación de las articulaciones costoesternal y manubrioestrenal. También se presentan talalgia o fascitis plantar. La artritis periférica es generalmente oligoarticular asimétrica y predomina en miembros inferiores. La uveítis es la complicación extraarticular más común y ocurre en el 25 al 30 % de los pacientes.

La afectación pulmonar es poco frecuente, la disminución de la movilidad condiciona el defecto ventilatorio restrictivo, la fibrosis apical lobular se desarrolla lentamente.[1-3] Una pequeña proporción de pacientes desarrolla insuficiencia valvular aórtica, fallo cardiaco o trastorno de la conducción. Otras manifestaciones que pueden presentarse son neuropatías, enfermedad intestinal, nefropatía, osteoporosis y amiloidosis.[1,2]

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y radiológico, se basa en los criterios de Nueva York modificados, de 1984.[4]

Criterios clínicos:
- Lumbalgia de 3 meses de duración como mínimo, que mejora con ejercicio, pero no con reposo.
- Limitación de la movilidad de la columna lumbar en los planos frontal y sagital.
- Disminución de la expansión torácica respecto a los valores normales por edad y sexo.

Criterios radiológicos:
- Sacroileítis bilateral de grados 2 o 4.
- Sacroileítis unilateral de grados 3 o 4.

Interpretación radiológica. La valoración de los cambios radiológicos en articulaciones sacroilíacas se hace en función del grado de afectación de los márgenes articulares, presencia de esclerosis, erosiones y pinzamiento (tabla 10.4). Se establece el diagnóstico de espondilitis anquilopoyética si se cumple el criterio radiológico y al menos uno de los clínicos.[4]

Tabla 10.4. Grados radiológicos de la sacroileítis

Grados	Interpretación	Características
0	Normal	Margen articular respetados, espacio articular uniforme
I	Sospechoso	Existen cambios inespecíficos
II	Sacroileítis mínima	Pérdida de la definición de los márgenes articulares, algo de esclerosis, mínimos cambios erosivos, pequeño estrechamiento articular
III	Sacroileítis moderada	Esclerosis de los márgenes articulares, borramientos, erosiones y estrechamiento articular
IV	Fusión completa	Con esclerosis residual o sin esta

La Sociedad Internacional para la valoración de la espondilitis anquilopoyética (*Assessment in Ankylosing Spondylitis International Society*, ASAS) estableció criterios que permiten incluir a pacientes en estadios precoces. Definen el grupo de pacientes con síntomas predominantemente axiales, pero que pueden tener también síntomas periféricos, como EspAax (axial) y los que presentan espondiloartritis periférica como EspA (periférica).[5] La clasificación EspAax incluye pacientes que presentan sacroileítis radiográfica, con diagnóstico de espondilitis anquilopoyética definido según criterios de Nueva York modificados, así como individuos con EspAax no radiográfica (EspAax nr).[5,6]

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias. No existe un marcador de laboratorio específico que permita establecer un diagnóstico, pero sí ayudan para descartar otras enfermedades y, durante el seguimiento, para detectar precozmente la toxicidad de los tratamientos.[1-3]
- Evaluación inicial:
  - Hemograma completo, hemoquímica, eritroedimentación, proteína C reactiva, conteo de Addis 2 h.

- Marcador genético: HLA- B27.
- Estudios de imagen: radiografía simple de columna vertebral por segmentos y articulaciones sacroilíacas. No permite observar cambios inflamatorios, sino lesiones estructurales, por lo que tiene poca sensibilidad en las primeras fases de la inflamación de las articulaciones sacroilíacas.
- Tomografía computarizada (TC) de las articulaciones sacroilíacas: para detectar las alteraciones estructurales crónicas. No se recomienda para el diagnóstico precoz.
- Resonancia magnética (RM): permite visualización precoz de las lesiones inflamatorias de las articulaciones sacroilíacas. Sólo las alteraciones claramente ostensibles de inflamación aguda (edema/osteítis) deben ser consideradas para el diagnóstico.
- Ecografía de alta resolución: permite una visualización muy detallada de la entesitis que puede estar presente en fases precoces. Detecta alteraciones en las entesis asintomáticas.
- Clinimetría: la evaluación de la actividad de la enfermedad debe reposar en cuatro puntos fundamentales: actividad inflamatoria, función física, evaluación del daño estructural y calidad de vida.[2,3]

– Instrumentos específicos validados para medición en espondilitis anquilopoyética:
  - Para evaluar actividad inflamatoria:
    1. Recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas.
    2. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI).
    3. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS).
  - Evaluación del dolor nocturno por escala visual análoga (EVA).
  - Función física:
    1. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI).
    2. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI).
    3. *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).
  - Daño estructural: Msasss (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score).

Factores de mal pronóstico:

– Sexo masculino.
– Edad de inicio menor a los 16 años.
– Elevación de la proteína C reactiva (PCR).
– Presencia de sindesmofitos en los primeros años.
– Afectación de caderas.
– Poca respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos.

Recomendaciones terapéuticas

El tratamiento de los pacientes con espondiloartritis se debe adaptar de acuerdo con las manifestaciones de la enfermedad actual (signos y síntomas axiales, periféricos, entésicos, extraarticulares).[7]

Objetivo terapéutico. Remisión de la enfermedad, o en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria.[7]

Tratamiento farmacológico. Se debe ajustar al tipo de afectación e incluye:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).
- Tratamiento combinado.
- Terapias biológicas (anticuerpo dirigido al factor de necrosis tumoral, anti-TNF).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Si no existe contraindicación, se recomiendan como tratamiento de primera línea para mejoría del dolor (axial y periférico), función y rigidez en estos pacientes. Para alcanzar una mejoría significativa de los síntomas y signos se recomienda mantener la mínima dosis eficaz. Antes de considerar un AINE como ineficaz, este debe haberse administrado durante al menos 2 a 4 semanas a las dosis máximas recomendadas o toleradas.[7,8]

- Ibuprofeno: (tableta 200, 400, 600, 800 mg) 1200 a 2400 mg/día, vía oral.
- Ketoprofeno: (tableta 100, 200 mg) 200 mg/día vía oral.
- Indometacina: (tableta 25, 50 mg) 75 a 200 mg/día vía oral.
- Naproxeno: (tableta 250, 500 mg) 500 a 1000 mg/día vía oral.
- Aceclofenaco: (tableta 100 mg) 200 mg/día vía oral o intramuscular.
- Diclofenaco: (tableta 50, 75,100 mg. Ámpula 75, 100 mg) 150 a 200 mg/día vía oral o intramuscular.
- Piroxicam: (tableta 10 mg, supositorio 20 mg) 20 mg/día vía oral o rectal.
- Celecoxib: (cápsula 50, 100, 200 mg) 200 mg/día vía oral.

Antiinflamatorios esteroideos:

Glucocorticoides: las infiltraciones de corticosteroides permiten un control sintomático en caso de afectación localizada (artritis, entesitis, dactilitis). Pueden ofrecer una opción de tratamiento para aquellos pacientes con intolerancia o que sean refractarios a los AINE y en caso de uveítis aguda que no respondan a las medidas locales.[7-9]

- Prednisona: (tableta 5, 20 mg) 20 a 40 mg/día vía oral.
- Triamcinolona acetónido: (bulbo 40 mg/mL) dosis según la articulación inflamada (pequeña o grande). Vía de administración intraarticular.
- Betametasona: (ampolletas 6mg/mL) dosis según la articulación inflamada (pequeña o grande). Vía de administración intraarticular.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Inhiben la hiperactividad del sistema inmunológico y/o inflamatorio, por tanto, tienen efecto modificador del curso de la enfermedad. No son efectivos para las formas axiales. Se utilizan en pacientes con afectación articular periférica, manifestaciones extraarticulares o refractarios a los AINE.[7,8,10]

- Sulfasalazina (Salazopirina): (tableta 500 mg) 1 a 3 g/día vía oral.
- Metotrexate: (tableta 2,5, 5 mg, vial inyectable 50 mg/2 mL) 7,5 a 15 mg/sem. Se pueden utilizar hasta 25 mg. Vía de administración oral, subcutánea o intramuscular.
- Leflunomida: (tableta 10, 20 mg) 10 o 20 mg una vez al día vía oral.

Tratamientos biológicos. Son fármacos indicados para la terapia de las artropatías inflamatorias que actúan sobre dianas terapéuticas específicas dentro del proceso patogénico de cada enfermedad. Tienen indicación en la espondilitis anquilopoyética activa y grave que no haya obtenido un control adecuado con la terapia convencional. Se comenzará con un anti-TNF; en caso de ineficacia o fallo secundario, se podrá emplear un segundo anti-TNF o pasar a la vía de la interleucina (IL-17).[7,9]

- Terapias biológicas –TB- Anti TNF
  - Infliximab (Remicade): (vial 100 mg) 3 a 5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6. Luego, cada 8 semanas. Vía de administración endovenosa (perfusión a durar 2 horas).
  - Etanercept (Embrel): (bulbo 25, 50 mg) 25 mg 2 veces por semana o administrar 50 mg una vez a la semana, durante 6 semanas. Vía subcutánea.
  - Golimumab (Simponía): (ampolleta 50 mg) 50 o 100 mg 1 vez al mes. Vía subcutánea.
  - Adalimumab (Humira): (ampolleta 20 y 40 mg) 40 mg cada 2 semanas. Vía subcutánea.
  - Certolizumab pegol-(Cimzia): (jeringa 200 mg) 400 mg en semanas 0, 2, 4, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. Vía subcutánea.
- Bloqueadores de IL-17 (citoquina proinflamatoria producida por Th-17):
  - Secukinumab (Cosentyx): (jeringa 150 mg) 300 mg en semanas 0, 1, 2, 3, 4, luego 300 mg mensual. Vía subcutánea.

Tratamiento rehabilitador. Debe individualizarse en función de las características sociolaborales del paciente y la gravedad de la enfermedad. Además de los ejercicios, son fundamentales las normas de higiene postural, el desarrollo de estrategias para controlar mejor el dolor y prevenir las deformidades.[10]

Tratamiento quirúrgico. Indicado cuando el dolor persiste como síntoma incapacitante, cuando hay afectación neurológica. Para corregir deformidades y en los casos con artritis persistente tienen indicación de artroscopia, sinovectomía.[7]

Referencias bibliográficas

1. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. Bone Res. 2019; 5:7-22. DOI: https://doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8
2. Arévalo M, Gratacós J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, et al. Influence of HLA-B27 on the ankylosing spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. Arthritis Res Ther. 2018;20(1):1-6. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-018-1724-7
3. Blanco BA, Pijoan C, Valero M, Villalobos-Sánchez L, Vázquez M. Espondiloartitis axial. Espondilitis anquilosante. Medicine. 2021;13(29):1611-22. DOI: https://doi.org/10.1016/j.med.2021.03.019

4. Van der Linden S, Valkenburgh HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Aproposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum.1984;27(4):361-8. DOI: https://doi.org/10.1002/art.1780270401
5. García R, Aguilar G. Resonancia magnética: su papel actual en las espondiloartritis. Rev Argent Reumatol. 2019; 29(2):43-5. DOI: https://doi.org/10.47196/rar.v29i2.530
6. Mathew AJ, Ostergaard M. Magnetic resonance imaging of entesitis in spondyloarthritis, including psoriatic arthritis – Status and Recent Advances. Front Med. 2020;7:296. DOI: https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00296
7. Hannah AB. Secukinumab: A review in ankylosing spondylitis. Drugs. 2019;79:433-43. DOI: https://doi.org/10.1007/s40265-019-01075-3
8. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS. Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2019;71(10):1599-1613. DOI: https://doi.org/10.1002/art.41042
9. Gratacós J, Díaz P, Fernández C, Juanola X, Linares FF, Mendieta EM, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. Reumatol Clín. 2018;14(6):320-33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.08.008
10. Regnaux JP, Davergne T, Palazzo C. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2019;10(10):1-82. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD011321



Artropatía psoriásica

Nelsa Dalmis Casas Figueredo, María del Carmen Aguilar Callejo, Bárbara Bernardo Salazar, Suchiquil Rangel Velázquez

La artritis psoriásica se define como una enfermedad sistémica crónica de características inflamatorias, que se manifiesta en pacientes con psoriasis. Habitualmente es seronegativa para el factor reumatoide.[1] Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, de curso remitente y en su mayoría independientes de la afectación cutánea. Suele ser una artritis severa, de rápida evolución y puede producir invalidez.[1,2]

La prevalencia de artritis en la población general está entre el 2 y el 3 %, mientras que en los pacientes con psoriasis se eleva entre el 6 y el 42 %. Por el contrario, la prevalencia de psoriasis entre los pacientes con artritis es del 2,67 %, mientras que en la población general es del 0,1 al 2,8 %.

La etiología de la artritis psoriásica no se conoce bien, se cree que el proceso inflamatorio es perpetuado por la interacción de una serie de factores genéticos, inmunológicos y medioambientales. Es frecuente la asociación con el marcador genético antígeno leucocitario humano (HLA-B27).[1-4]

El 70 % de los casos presentan psoriasis como primera manifestación de la enfermedad. El tiempo promedio entre la aparición de la artritis en personas con psoriasis es de 10 años, aunque en el 10 al 15 % de pacientes comienzan simultáneamente. En el 5 al 10 %, la artritis inicia antes de la afectación cutánea.[2,3]

El comienzo de las manifestaciones es insidioso, aunque puede presentarse de forma aguda. Afecta el esqueleto axial (presencia de sindesmofitos asimétricos, sacroileítis) y periférico (artritis, dactilitis, entesitis). La forma espondilítica está más ligada al HLA-B27, puede coexistir con artropatía periférica, pero no es frecuente. En ocasiones, se produce una artritis destructiva grave, fundamentalmente en pequeñas articulaciones de manos y pies. El

patrón articular se caracteriza por ser asimétrico con predominio de miembros inferiores, la dactilitis y la entesítis son características típicas.

La onicopatía psoriásica, del 80 al 90 % de los casos, es mejor marcador de la artritis que la extensión o tipo de la enfermedad cutánea. En ocasiones puede ser la única manifestación psoriásica.[1] La incidencia de uveítis es 3,5 veces más alta que en la población general, relacionada en el mayor por ciento de los casos, con el HLA-B27.[2,4]

Hasta el 40 % de los pacientes presentan tres o más comorbilidades.[5] Diversas enfermedades se han asociado de manera directa y otras con el tratamiento. Las comorbilidades más frecuentes incluyen obesidad, tabaquismo, alcoholismo, diabetes, dislipidemia, hígado graso no alcohólico, hipertensión, aterosclerosis e infarto del miocardio.[4,5]

Diagnóstico

Se recomienda seguir el criterio clínico del reumatólogo o los criterios CASPAR (*Clasification Criteria for Psoriatic Arthritis*). Un paciente debe tener artropatía (inflamación articular periférica, axial o de las entesis) y tres o más puntos de alguna de las manifestaciones clínicas, serológicas o radiológicas de la enfermedad (tabla 10.5, fig. 10.7).[4,6]

Tabla 10.5. Criterios de clasificación para la artritis psoriásica (criterios CASPAR)

Criterios	Categorías		Puntos
Artropatía inflamatoria	Articular periférica, vertebral o entesis		
≥ 3 puntos de las siguientes categorías	Psoriasis activa actual en piel o en cuero cabelludo		2
	Antecedente de psoriasis	personal	1
		familiar	1
	Distrofia psoriásica de uñas		1
	Factor reumatoide negativo por cualquier método (cualquier técnica, excepto látex)		1
	Dactilitis	Actual	1
		Antecedente registrado por un reumatólogo	1
	Evidencia radiográfica de formación de nuevo hueso yuxtaarticular, excluyendo formación de osteofitos en radiografías simples de manos o pies		1

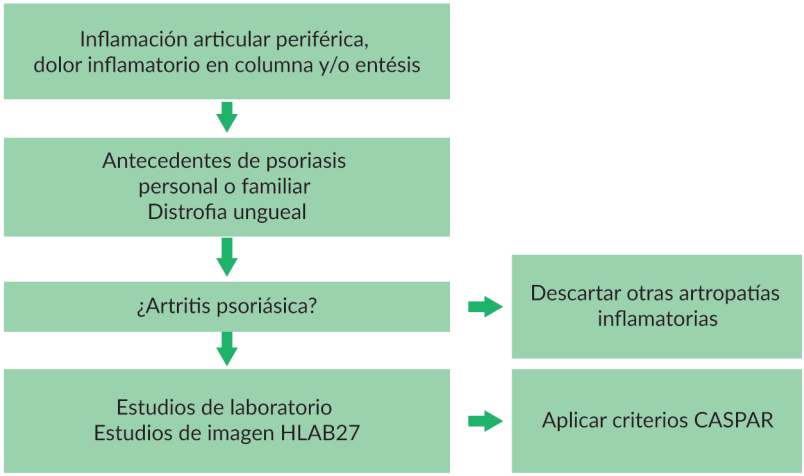


Fig. 10.7. Algoritmo diagnóstico en la artritis psoriásica. *Leyenda:* HLA, antígeno leucocitario humano. CASPAR, criterios de clasificación de la artritis psoriásica.

Clinimetría. Instrumentos utilizados en la evaluación del paciente en la práctica clínica:

- Actividad de la enfermedad:
  - Recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas (66/68 articulaciones).
  - *Disease Activity for Psoriatic Arthritis* (DAPSA).
  - *Endorsed Disease Activity Score* (ASDAS).
  - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI).
  - *Psoriasic Arthritis Response Criteria* (PsACR).
- Función física:
  - *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI).
  - *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI).
  - *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).
- Evaluación del compromiso cutáneo:
  - *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI).
  - *Body Surface Area* (BSA).
- Calidad de vida:
  - *Psoriatic Arthritis Quality of Life* (PsAQoL).

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias. No existen marcadores característicos. Los exámenes básicos ayudarán al diagnóstico, a un correcto seguimiento de la enfermedad, a la detección precoz de complicaciones y de los eventos adversos al tratamiento.[4,7]

- Estudios de laboratorio:
  - Hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, urea (a veces hiperuricemia por el compromiso celular cutáneo).

- Factor reumatoide (FR).
- Anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA).
- Marcador genético HLA-B27.

– Estudios imagenológicos:
- Radiografías de manos, pies, columna vertebral y articulaciones sacroilíacas.
- Tomografía axial computarizada (TAC): útil para el estudio de estructuras axiales (columna vertebral, pelvis, articulaciones esternoclaviculares y caderas).
- Ultrasonografía: refleja cambios inflamatorios tempranos y tardíos de los tejidos blandos perientésicos, es sensible y precoz para erosiones.
- Resonancia magnética (RM): para detectar edema de médula ósea y erosiones no visibles en la radiología simple, adecuada sensibilidad en la detección de cambios erosivos tempranos, modificaciones de los tejidos blandos.

Recomendaciones terapéuticas

Pueden utilizarse analgésicos, antinflamatorios no esteroideos (AINE) o glucocorticoides como medicación sintomática (fig. 10.8). En las formas axiales puras, los AINE pueden producir un gran beneficio sintomático.[2-4]

Objetivo del tratamiento. Conseguir la remisión de la enfermedad y, en su defecto, reducir al mínimo la actividad inflamatoria para que se produzca una mejoría significativa de los síntomas y signos (inflamación articular, dolor y rigidez), preservar la capacidad funcional y mantener una buena calidad de vida.[8]

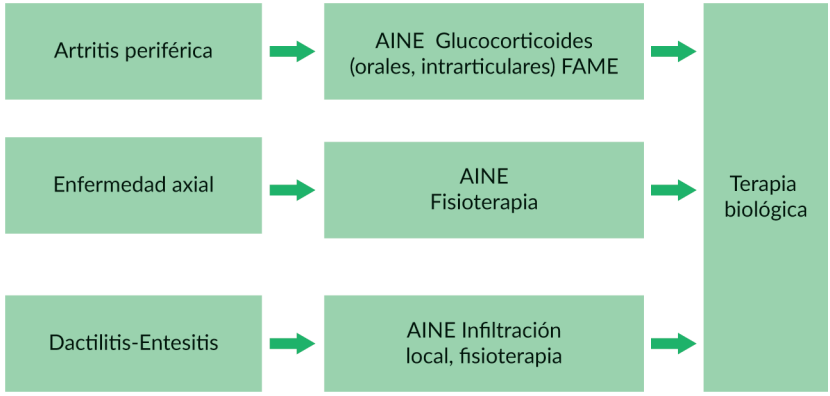


Fig. 10.8. Algoritmo terapéutico en la artritis psoriásica. Leyenda: AINE, antiinflamatorios no esteroideos. FAME, fármacos modificadores de la enfermedad.

En los pacientes con afectación periférica:

- Antinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Valorar las infiltraciones locales en monoartritis u oligoartritis leve.
- Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Inhiben la hiperactividad del sistema inmunológico y/o inflamatorio, tienen efecto modificador del curso de la enfermedad. Se utilizan en pacientes que presentan signos de mal pronóstico o refractarios a los AINE.[9]
- Metotrexate: en escalada rápida 7,5 mg/ em durante el primer mes. Si persiste la artritis en cualquier localización, se aumentará a 15 mg/sem. Al mes siguiente y posteriormente, aumentar a 20 o 25 mg/semana, en caso de mantenerse el cuadro inflamatorio articular. Si tras dos meses con una dosis de 20 o 25 mg semanales (o en caso de intolerancia igual a la dosis máxima tolerada) no se ha alcanzado el objetivo terapéutico, se indica el cambio de tratamiento. En caso de ineficacia con metotrexate oral, considerar, por su mayor biodisponibilidad, cambiar la vía de administración para subcutánea.
- Añadir suplemento de ácido fólico (5 mg/sem).
- Sulfasalazina (Salazosulfapirina – SSZ): 2 a 3 g/día durante, al menos, 3 o 4 meses. Puede utilizarse solo o combinado.
- Leflunomida (ARAVA-LEF): 20 mg/día durante tres meses. No es necesaria una dosis inicial de carga de 100 mg/día durante los 3 primeros días. En caso de intolerancia o efectos adversos a esta dosis estándar, se puede disminuir a 10 mg/día.
- Ciclosporina A: 3 a 5 mg/kg/día durante 3 meses o, en caso de efectos adversos, la dosis máxima tolerada.
- Si la artritis es persistente, tiene indicación de sinovectomía.
- Terapias biológicas: fármacos indicados para la terapia de las artropatías inflamatorias que actúan sobre dianas terapéuticas específicas dentro del proceso patogénico de cada enfermedad.[8,10]

En la artropatía psoriásica de predominio periférico, se considerará su uso cuando no exista respuesta adecuada a fármacos modificadores de la enfermedad, o a la combinación entre ellos durante al menos 3 meses. De ellos, al menos 2 meses deben ser a dosis plena (salvo que problemas de tolerancia o toxicidad limiten la dosis).[4,10]

- Terapias biológicas – anti-TNF (Factor de necrosis tumoral):
  - Infliximab (Remicade): (vial 100 mg) 3 a 5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas. Vía intravenosa (perfusión a durar 2 h).
  - Etanercept (Embrel): (bulbo 25 y 50 mg) 25 mg 2 veces por semana, o 50 mg una vez a la semana por 6 semanas. Vía subcutánea.
  - Golimumab (Simponía): (ampolleta 50 mg) 50 o 100 mg 1 vez al mes. Vía subcutánea.
  - Adalimumab (Humira): (ampolleta 20 y 40 mg) 40 mg cada 2 semanas. Vía subcutánea.

- Certolizumab pegol (Cimzia): (jeringa 200 mg) 400 mg en semanas 0, 2, 4, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. Vía subcutánea.

– Inhibidores de la fosfodiesterasa- 4: Han demostrado eficacia clínica en artropatía psoriásica refractaria a los FAME y/o terapia biológica.
  - Apremilast (Otezla): (tableta de 10, 20 y 30 mg) vía oral. Dosis:
    1. Día 1: 10 mg.
    2. Día 2: 20 mg, 10 mg en la mañana y 10 mg en la noche.
    3. Día 3- (30 mg) 10 mg en la mañana y 20 mg en la noche.
    4. Día 4- (40 mg) 20 mg en la mañana y 20 mg en la noche.
    5. Día 5- (50 mg) 20 mg en la mañana y 30 mg en la noche.
    6. Día 6-(60 mg) 30 mg en la mañana y 30 mg en la noche.
    7. Continuar con 60 mg diarios.

– Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad común P40 de la IL-12/23:
  - Ustekinumab (Stelara): dosis inicial 45 mg, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Vía subcutánea.
  - Como alternativa se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con peso superior a 100 kgs.

– Bloqueadores de IL-17 (citoquina proinflamatoria producida por Th 17):
  - Secukinumab (Cosentyx): iniciar con 300 mg en semanas 0, 1, 2, 3, 4, luego 300 mg mensual. Vía subcutánea.
  - Ixekizumab (Taltz): iniciar con 160 mg en semana 0. Continuar con 80 mg en semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, momento que finaliza la fase de inducción. Luego, mantener 80 mg mensual. Vía subcutánea.

Pacientes con afectación axial. En formas axiales, se considerará el uso de terapias biológicas ante el fallo de, al menos, dos AINE con potencia antinflamatoria demostrada, durante un periodo de 4 semanas, a la dosis máxima recomendada o tolerada. Excepto que haya evidencia de toxicidad o contraindicación a los AINE.[10]

Tratamiento no farmacológico. Todos los pacientes se pueden beneficiar de un programa fisioterapéutico adaptado a las necesidades individuales.[8-10]

Referencias bibliográficas

1. Puig L, Fernández LR, Burgos R, Gómez I, Peral C, Gómez S, et al. Economic impact of etanercept in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Spain: A systematic review. Dermatol Ther (Heidelb). 2019;9(3):479-96. DOI: https://doi.org/10.1007/s13555-019-0301-6

2. Elisondo JÁ, Arredondo FM, Martínez JD. Actualidades en artritis psoriásica. Dermatol Ver Mex. 2020;64(6):685-700. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.10.020
3. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1):251-65. DOI: https://10.1016/j.jaad.2018.06.027
4. Pérez ME, Cardiel MH. Epidemiología de la arthritis psoriásica. En: Alba FR, Muñoz LR, Espinoza L, Reveille J, editores. Libro de artritis psoriásica. República Dominicana: Editora Corripio; 2019. p. 21-36. Disponible en: https://www.academia.edu/40765684/Libro_Texto_Artritis_Psori%C3%A1sica
5. Cañete JD, Pinto CJA, Rebollo LFJ, Gómez CS, Queiro R. The impact of comorbidity on patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: A systematic literature review. Rheumatol Ther. 2020;7:237-57. DOI: https://doi.org/10.1007/s40744-020-00202-x
6. Taylor W. Classification criteria for psoriatic arthritis development of new criteria from a large international study. Arth Rheum. 2006;54(8):2665-73. DOI: https://doi.org/10.1002/art.21972
7. Crespo RAM, Sanz J, Freites D, Rosales Z, Abasolo L, Arrazola J. Role of diagnostic imaging in psoriatic arthritis: how, when, and why. Insights Imaging. 2021;12(1):121. DOI: https://doi.org/10.1186/s13244-021-01035-0
8. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes L, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-712. DOI: https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159
9. Simon D, Kleyer A, Bayat S, Tascilar K, Kampylafka E, Meinderink T, et al. Effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs on bone structure and strength in psoriatic arthritis patients. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):3-8. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-019-1938-3
10. Sociedad Española de Reumatología. Guía práctica para el tratamiento de la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica. 2018. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_577_ESPOGUIA-actualizaci%D0%B2n-2017_rapida.pdf



Miopatía inflamatoria idiopática

Ana del Carmen Argüelles Zayas, Elena Kokuina,
Cecilia María Viera Alemán, Ernesto Arteaga Hernández

La miopatía inflamatoria idiopática, también conocida como miositis, es un grupo heterogéneo de trastornos autoinmunitarios con manifestaciones clínicas, respuestas al tratamiento y pronósticos variables. La debilidad muscular suele ser la manifestación clínica clásica, pero otros órganos pueden verse afectados, como la piel, las articulaciones, los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal, e incluso pueden convertirse en las manifestaciones predominantes, lo que respalda que las miopatías inflamatorias idiopáticas son trastornos inflamatorios sistémicos.

Se han identificado diferentes autoanticuerpos específicos de miositis y se puede clasificar en varios subgrupos, sobre la base de las características clínicas, histopatológicas y serológicas:

- Dermatomiositis (incluida la dermatomiositis amiopática).
- Síndrome antisintetasa.
- Miopatía necrosante inmunomediada.
- Miositis por cuerpos de inclusión.
- Polimiositis.
- Miositis superpuesta.

El pronóstico, la respuesta al tratamiento y las manifestaciones orgánicas varían entre estos grupos, lo que implica diferentes mecanismos fisiopatológicos en cada subtipo. Para mejorar los resultados es crucial una comprensión más profunda de las vías moleculares que subyacen a la patogénesis y la identificación de los autoantígenos de las reacciones inmunitarias en estos subgrupos. Los subgrupos nuevos y más homogéneos definidos por autoanticuerpos pueden ayudar a definir los mecanismos de la enfermedad y también serán importantes en futuros ensayos clínicos, para el desarrollo de terapias dirigidas y la identificación de biomarcadores para guiar las decisiones de tratamiento para cada paciente.[1]

Espectro clínico de las miopatías inflamatorias idiopáticas. El espectro clínico de las miopatías inflamatorias idiopáticas cubre una amplia gama de signos, síntomas y características clínicas. Los pacientes pueden presentar síntomas relacionados con lesiones musculares, como debilidad muscular o dolor. Las manifestaciones extramusculares pueden desarrollarse sincrónicamente con los síntomas musculares o pueden ser los únicos signos clínicos al inicio de la enfermedad, e incluso durante el seguimiento. Las manifestaciones extramusculares incluyen cambios en la piel (por ejemplo, erupción en heliotropo, manos mecánicas o fenómeno de Raynaud), molestias respiratorias (disnea de esfuerzo o tos) y signos articulares (artralgia o artritis), con o sin síntomas constitucionales. Además, algunos pacientes tienen una malignidad subyacente.

La mayoría de estas características clínicas no son específicas. La miositis puede ser la única manifestación de una enfermedad autoinmune muscular específica, como en la miopatía necrosante inmunomediada. Puede presentarse constitutiva de un fenotipo sistémico de miopatías inflamatorias idiopáticas, como en el síndrome antisintetasa, o como una parte del espectro de enfermedades sistémicas, como en la esclerosis o enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Clasificación. La dermatomiositis se define como miositis con cambios característicos en la piel, y la polimiositis por debilidad muscular proximal, enzimas musculares elevadas, presencia de alteraciones inflamatorias en la biopsia muscular y características miopáticas en la electromiografía, sin erupción cutánea de dermatomiositis.

Con base en la patología muscular, las manifestaciones extramusculares y la presencia de atrofia muscular espinosa (MSA), es posible delinear cuatro grupos principales de miopatías inflamatorias idiopáticas:

- Dermatomiositis.
- Miositis superpuesta que incluye principalmente el síndrome antisintetasa.
- Miopatía necrotizante inmunomediada.
- Miositis por cuerpos de inclusión.

Subtipos de miopatías inflamatorias idiopáticas:

Dermatomiositis. Este grupo se caracteriza por una erupción cutánea que incluye el signo o pápulas de Gottron, eritema periungueal, signo de V (signo de chal o eritema en capelina) y edema liliáceo del párpado (erupción en heliotropo). El espectro de afectación muscular varía desde debilidad proximal simétrica grave hasta ausencia de déficit muscular.

En la dermatomiositis clínicamente amiopática, un tercio de los pacientes tiene un nivel normal de creatina quinasa. Las manifestaciones miopatológicas son características, combinando la atrofia perifascicular con vasculopatía. Sin embargo, la dermatomiositis sigue siendo un grupo heterogéneo ya que, además de las variaciones musculocutáneas entre los fenotipos, algunos pacientes presentan poliartritis, enfermedad pulmonar intersticial grave y rápidamente progresiva o malignidad. Estos subtipos están asociados con MSA específicos.

Síndrome antisintetasa. Se caracteriza clínicamente por la tríada de miositis, enfermedad intersticial pulmonar y artritis, a menudo en un patrón poliarticular simétrico. Esta tríada puede acompañarse de fenómeno de Raynaud, manos de mecánico y fiebre. El fenotipo ASS está relacionado con la presencia de anticuerpos antisintetasa, también denominados anticuerpos anti-aminoacil-ARNt sintetasa (anti-ARS). Las manifestaciones miopatológicas son características, con la presencia de una miositis necrotizante perifascicular. Existen variaciones en el fenotipo ASS según el tipo de anti-ARS.

Miopatía necrotizante inmunomediada. A diferencia de las anteriores, este es un subgrupo sin manifestación clínica autoinmune extramuscular. Se caracteriza por una debilidad muscular severa de inicio subagudo. Los hallazgos de la biopsia muscular demuestran una necrosis de miofibras característica con una inflamación mínima, si la hay. Los pacientes a menudo presentan niveles elevados de creatina cinasa resistentes a las estrategias inmunosupresoras. Algunos pacientes pueden tener una forma lentamente progresiva que simula una distrofia muscular. El diagnóstico se basa en criterios serológicos (presencia de MSA) o patológicos. Algunos pacientes también tienen un mayor riesgo de malignidad y los MSA son cruciales para determinar este riesgo.

Miositis por cuerpos de inclusión. Este tipo de miopatía tiene un fenotipo limitado a los músculos. Una característica clave es que ocurre solo después de los 40 años, es el subtipo más frecuente después de los 50 años. A diferencia de otras miopatías inflamatorias idiopáticas, se caracteriza por debilidad muscular con curso lentamente progresivo y una distribución asimétrica, que involucra músculos proximales y distales (principalmente músculos cuádriceps y flexores de los dedos). La patología muscular también es característica, combinando inflamación muscular con células T-CD8+ que invaden fibras musculares no necróticas y signos de degeneración muscular (presencia de vacuolas con borde). Este subtipo también es único y no responde a los fármacos inmunosupresores como todos los demás.[1,2]

Diagnóstico

Para el diagnóstico se tienen en cuenta criterios clínicos y resultados de estudios complementarios entre los que destacan pruebas de laboratorio, anamopatológicas y electromiográficas (fig. 10.9).

Criterios clínicos. Debilidad simétrica de grupos musculares proximales, con evolución progresiva en el curso de semanas o meses, con disfagia o sin ella, o con afectación de los músculos respiratorios. Manifestaciones cutáneas de dermatomiositis: en párpados eritema en heliotropo y signo de Gottron.

Criterios de laboratorio. Elevación plasmática de enzimas, en particular la creatinfosfocinasa y con frecuencia la aldolasa, la transaminasa glutámica oxalámica, la transaminasa glutámica pirúvica y la deshidrogenasa láctica.

Criterios anatomopatológicos. Biopsia muscular con demostración de necrosis de las fibras tipos I y II, fagocitosis, regeneración con basofilia, vesícula sarcolémicas de los

núcleos grandes y nucléolos prominentes, atrofia con destrucción perifascicular, variación en el tamaño o infiltrado inflamatorio, con frecuencia perivascular.

- *Biopsia muscular en dermatomiositis.* Depósitos de complemento en las fibras musculares y en los capilares endomisiales. Infiltrados inflamatorios (linfocitos T-CD4 y B) en zonas perimisiales y perivasculares. Fagocitosis de fibras musculares por macrófagos. Atrofia perifascicular. Expresión MHC-I (fibras perifasciculares).
- *Biopsia muscular en la polimiositis:*
  - Predomina respuesta de la inmunidad celular.
  - Linfocitos T CD 8 invaden y destruyen fibras musculares.
  - Expresión difusa de MHC-I.
  - Fibras musculares presentan antígenos a los linfocitos a través de la molécula MHC-I y de la proteína BB1.
  - Expresión aumentada MHC-I fibras normales.
  - Infiltrados inflamatorios linfocitos T CD8, macrófagos.
  - Fibras sanas fagocitadas.

Criterios electromiográficos. Hallazgos característicos en la electromiografía: potenciales de unidades motoras polifásica de corta duración y amplitud pequeñas, denominadas unidades miopáticas. Demostración de irritación por inserción, fibrilaciones y ondas pronunciadas, descargas de altas frecuencia, bizarras, de inicio y suspensión súbitos denominadas descargas sindromiotónicas.

Diagnóstico definitivo. Se realiza el diagnóstico de polimiositis con 3 o 4 criterios en la dermatomiositis, que debe incluir manifestaciones cutáneas.[3]

Exámenes complementarios:

- Electromiografía. El estudio neurofisiológico del músculo permite diferenciar los trastornos miopáticos de los neuropáticos, conocer la distribución y gravedad de la enfermedad y seleccionar la localización más idónea para la realización de biopsias musculares. Los hallazgos electromiográficos típicos de la miopatía inflamatoria idiopática son el incremento de la actividad insercional con potenciales polifásicos de poca amplitud y corta duración, la fibrilación espontánea y las descargas repetitivas.

  El patrón electromiográfico se modifica con la progresión de la enfermedad, de modo que en las formas crónicas los potenciales polifásicos se hacen de mayor duración y amplitud en las fibras reinervadas y tanto el reclutamiento como la actividad insercional se reducen en proporción al número de unidades motoras dañadas o reemplazadas por tejido graso o fibroso. En ocasiones es difícil distinguir entre una miositis crónica y una atrofia neurógena crónica. Sin embargo, del 10 al 30 % de los pacientes puede tener un electromiograma normal o no concluyente y, por otra parte, hallazgos similares pueden verse en otras enfermedades musculares.
- Biopsia muscular**.** La biopsia muscular es esencial para establecer un diagnóstico definitivo y para excluir otras enfermedades neuromusculares. Se considera el estándar de

oro de las pruebas diagnósticas. Generalmente, la biopsia se realiza en la musculatura proximal de extremidades, en áreas con afectación muscular moderadamente débil, evitando las zonas atróficas. Los músculos más afectados son habitualmente los de las cinturas escapular y pélvica y los de las raíces de las extremidades. Se trata de evitar las zonas en las que la afectación es muy severa, ya que el músculo suele estar muy dañado, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Como la enfermedad suele ser simétrica, a menudo el músculo se localiza mejor mediante la electromiografía del lado contralateral (por lo que no contamina el sitio de la biopsia con la aguja electromiográfica). En ocasiones es guiada por los hallazgos en resonancia magnética para aumentar el grado de precisión. Es preferible una biopsia muscular abierta sobre una biopsia con aguja, pues proporciona una cantidad adecuada para la evaluación inmunohistoquímica, ultraestructural, bioquímica y genética.

La distribución de las lesiones en la miopatía inflamatoria idiopática es parcheada, y técnicas como la resonancia magnética nuclear o los ultrasonidos pueden ayudar a localizar la zona muscular inflamada. Sin embargo, a pesar de realizar la selección del músculo para biopsia siguiendo las recomendaciones anteriores, hasta el 10 % de los casos presentan biopsias musculares normales o con cambios inespecíficos.

La miopatía inflamatoria idiopática se caracteriza por presentar una combinación de tres procesos histopatológicos básicos: necrosis segmentaria de fibras musculares, inflamación intersticial y vasculopatía. Los cambios miopáticos incluyen variaciones en el tamaño de las fibras, internalización de los núcleos, fibrosis, necrosis asociada con fagocitosis, infiltrado de células inflamatorias endomisial y perimisial y sustitución por tejido graso o fibrótico. La combinación de técnicas histológicas e histoquímicas usualmente establece el diagnóstico diferencial entre un proceso miopático y uno neuropático.

Los hallazgos característicos de la dermatomiositis son atrofia perifascicular, infartos musculares y necrosis con depósito del complejo de ataque de membrana en las paredes del vaso. Los resultados de la biopsia también revelan infiltrados inflamatorios en los septos, alrededor de los vasos o dentro de los fascículos, aunque a veces la inflamación puede no ser significativa, en cuyo caso el diagnóstico se basa en la presencia de atrofia perifascicular y disminución de la densidad capilar. Los hallazgos característicos de la polimiositis son la invasión parcial de las fibras musculares no necróticas por las células T citotóxicas CD8 y macrófagos activados. También se observa la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I en las superficies de las fibras musculares, que no se ve alterado por el uso de tratamiento inmunosupresor.

Los rasgos característicos de las miositis por cuerpos de inclusión incluyen vacuolas ribeteadas subsarcolémicas ricas en amiloide y puestas de manifiesto mediante la tinción de rojo Congo o la presencia de filamentos de amiloide en la microscopia electrónica. Los cambios histopatológicos en polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión, especialmente los cambios inflamatorios, pueden ser muy similares y las

vacuolas o las inclusiones pueden no ser evidentes en la histología. En estos casos, un exceso de fibras COX-negativo orienta en la biopsia a un diagnóstico de miositis por cuerpos de inclusión.

- Resonancia magnética nuclear. La resonancia magnética es considerada el estándar de oro entre las pruebas de imagen, pues aporta una visualización detallada de la extensión y del grado de daño muscular, detecta la inflamación muscular de forma precoz y distingue el tipo de lesión, ya sea edema, fibrosis, grasa o calcificación. No es una prueba invasiva, no emite radiaciones ionizantes y ofrece la posibilidad de localizar la zona muscular inflamada para la realización de biopsias musculares guiadas, aumentando así el rendimiento de estas. Sin embargo, la utilidad en el seguimiento de la enfermedad es controvertida, fundamentalmente debido a la afectación parcheada de la enfermedad y al elevado coste de la técnica.[5]

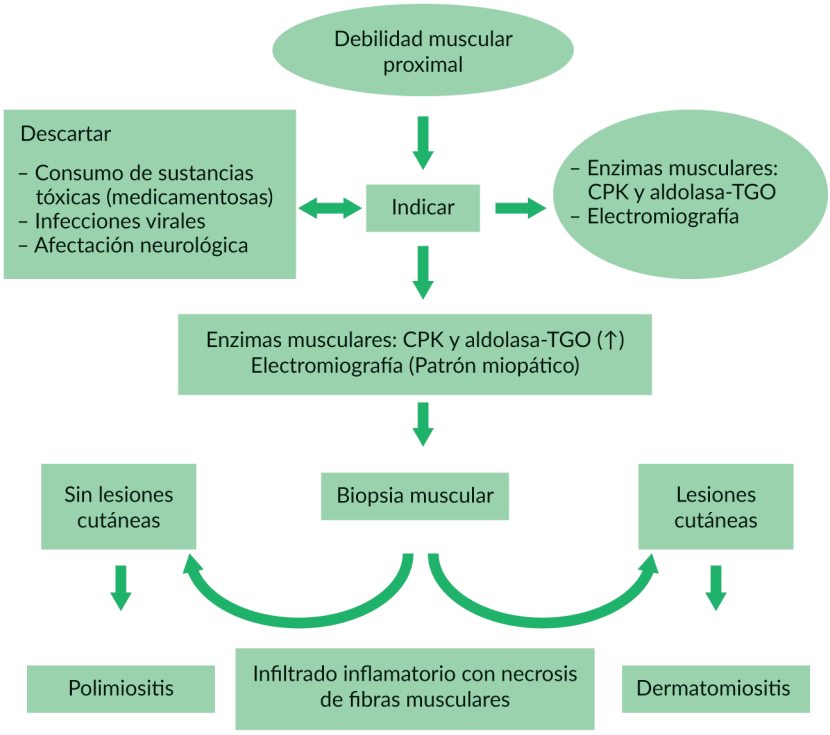


Fig. 10.9. Algoritmo diagnóstico en la miopatía inflamatoria idiopática. Leyenda: CPK, creatinin fosfoquinasa.

Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento dietético. Si hay afectación de la región del cuello y el esófago, suspender vía oral y pasar sonda de Levine.

Tratamiento medicamentoso:

Terapia de inducción: se realizará un tratamiento de inducción escalonado de acuerdo con la respuesta y al compromiso clínica de cada paciente:

- Paso 1:
  - Prednisona: (tableta 5 o 20 mg) dosis inicial 1 mg/Kg/día en dosis matinal, vía oral, durante cuatros semanas, después de alcanzar la inactividad clínica y enzimática. Si hay evidencia de respuesta al tratamiento sin aparición de efectos adversos, se continúa con la pauta de reducción de 5 mg por semana y la dosis de mantenimiento.
  - Si hay afectación pulmonar o miocárdica: iniciar tratamiento con metilprednisolona 15 a 30 mg/kg/día administrada en bolos, por 3 o 5 días.
- Paso 2:
  - Añadir inmunosupresores: en ausencia de respuesta favorable a pesar de mantener la dosis de 1 mg/kg/día de prednisona durante 1 o 2 meses.
    Necesidad de disminuir rápidamente la dosis de prednisona a pesar de tener una buena respuesta debido a la aparición de efectos adversos graves.
- En caso de compromiso sistémico:
  - Azatioprina (Inmuran): (tableta 50 mg) 2 mg/Kg/día. Dosis máxima 200 mg/día repartida en 2 dosis.
  - Metotrexate: (tableta 2, 5 mg) 7,5 mg una vez por semana y aumentar 12,5 mg/semana. Si no hay respuesta, 25 mg por semana.
  - Ácido fólico: (tableta 5 mg) 5 mg/día vía oral, menos el día de administración de metotrexate.
  - Si no hay respuesta, se pueden combinar metotrexate más inmuran.
- Paso 3: en caso de no respuesta a los tres meses de iniciado el tratamiento:
  - Inmunoglobulina: 400 mg/kg/día por 5 días, durante al menos tres meses.
- Paso 4: en caso de no respuesta al medicamento anterior.
  - Ciclofosfamida: 0,5 mg a 1 g mensual, por 6 meses.
  - Micofenolato mofetil: (tableta 500 mg) 1 a 3 g/día repartidos en dos dosis.
  - Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina-A de 2 a 5 mg/kg/día. Dosis máxima 5 mg/kg/día.
- Paso 5: casos refractarios a estos medicamentos.
  - No utilizar los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) adalimumab, etanercept, infliximab.
  - Utilizar anti-CD20 rituximab (bulbo 100 mg) 1 g en infusión y repetir a los 14 días. Previo, administrar metilprednisolona 100 mg endovenoso. paracetamol 1000 mg oral, benadrilina 50 mg oral.
  - Primera infusión de rituximab (bulbo 100 mg): 5 bulbos en 450 mL de solución salina:
  - 50 mg - 25 mL - 30 minutos goteo 16 gotas.
  - 100 mg – 50 mL -30 minutos goteo 32 gotas.
  - 150 mg – 75 mL - 30 minutos goteo 48 gotas.

- 200 mg – 100 mL - 30 minutos goteo 64 gotas.
- 250 mg – 125 mL - 30 minutos goteo 112 gotas.
- 300 mg – 150 mL - 30 minutos goteo 96 gotas.
- 350 mg – 175 mL - 30minutos goteo 112 gotas.
- 400 mg – 200 mL - 30 minutos goteo 128 gotas.

Terapia de mantenimiento:

- Prednisona en pauta de reducción, con descenso en la dosis de 5 mg por semana hasta llegar a 20 mg. Disminuir 2,5 mg cada una o dos semanas hasta llegar a 10 mg/día.
- En fase de mantenimiento o en casos de difícil control, utilizar inmuran o metotrexate.
- En aquellos pacientes que han hecho terapia de inducción combinada con inmunosupresores, se mantendrá hasta completar un año con dosis baja de glucocorticoides.
- Repetir dosis de rituximab a los seis meses o al año, en dependencia del paciente, ya que si a los seis meses esta inactivo la próxima dosis se pondrá al año.

Situaciones especiales:

- Afectación pulmonar intersticial. Tratamiento de inducción con glucocorticoides:
  - Metilprednisolona: 1 gramo diario por 3 a 5 días y después pasar a prednisona 1 mg/kg/día, más ciclofosfamida 1 g/mensual por 6 meses. Después, tres bolos más bimensuales, en total 9 bolos.
  - Rituximab: 1 g, si no hay respuesta con la ciclofosfamida.
- Tratamiento lesiones cutáneas:
  - Evitar el sol.
  - Protector solar con filtro mínimo de 30.
  - Antipalúdico: cloroquina 250 o 500 mg/día, o hidroxicloroquina 200 a 400 mg/día.
  - Hidrocortisona crema: aplicar en lesiones de piel.
  - Tracolimus en crema: en lesiones de piel, si no hay respuesta con la hidrocortisona.
- Tratamiento de la calcinosis:
  - Colchicina: (tableta 0,5 mg) 1 mg/día.
  - Diltiazem: (tableta 120 mg) 240 mg/día en dos dosis.
  - Cirugía: según localización y tamaño de la lesión.
  - Bisfosfonato.
  - Inmunoglobulinas.
  - Ceftriaxona.
  - Litotricia.
- Afectación articular:
  - AINE de uso más frecuente.
  - Si refractariedad a todos los tratamientos anteriores, realizar transplante de médula
- Tratamiento rehabilitador: remitir a fisioterapia. Ejercicios pasivos de las articulaciones, si el paciente está activo. Después de la fase aguda realizar ejercicio contra resistencia y fisioterapia respiratoria, para mejorar la capacidad respiratoria.

- Criterio de alta. Con disminución de los niveles de creatinin fosfocinasa y sin afectación de los músculos del cuello, del esófago, ni músculos respiratorios.
- Criterio de reingreso. Si se activa la enfermedad, con niveles de creatinin fosfocinasa elevados, acompañado de debilidad muscular comprobada por el médico. Ante la sospecha de neuropatía intersticial. Si hay sospecha de un proceso anarcoproliferativo.[7-10]

Complicaciones. Entre las complicaciones inmediatas que se pueden presentar se encuentran broncoaspiración y neumonía aspirativa cuando existe afectación de los músculos de cuello y el esófago. Si se afectan los músculos respiratorios, puede presentarse depresión respiratoria, por lo que hay que realizar evaluación y determinar si es necesaria la ventilación mecánica.

Infecciones. Una gran parte de los pacientes con miopatía inflamatoria idiopática presentan infecciones graves. Las más frecuentes son las neumonías por bacterias grampositivas y anaerobios. Se ven favorecidas por las alteraciones esofágicas, la disfunción de los músculos torácicos que predisponen a la aspiración y al desarrollo de atelectasias e insuficiencia respiratoria, así como por la administración de esteroides y medicación inmunosupresora. Las infecciones están descritas en el 33 % de los pacientes y son responsables hasta del 30 % de los fallecimientos; constituyen una de las principales causas de muerte en la miopatía inflamatoria idiopática. La calcinosis se relaciona con el desarrollo de infecciones cutáneas y de partes blandas por *Staphilococcus aureus*, mientras que el herpes zoster es frecuente debido al uso de tratamientos inmunosupresores. Hay una mayor frecuencia de infecciones oportunistas, la mayoría de ellas se producen durante el primer año del diagnóstico, localizadas a predominio de pulmones y tracto gastrointestinal.

Malignidad. Existe una asociación entre miopatía inflamatoria idiopática y neoplasias, con una incidencia muy variable que depende de los criterios de inclusión empleados. Se describen frecuencias del 8 al 32 %. La incidencia de cáncer se incrementa en las dermatomiositis, sugiriendo una relación patogénica entre ambas entidades. De hecho, la dermatomiositis ha sido considerada por algunos autores como un síndrome paraneoplásico debido a la predisposición a la aparición de cáncer previo al desarrollo de síntomas musculares, a diferencia de las polimiositis. La asociación entre malignidad y polimiositis está menos establecida, mientras que no se ha encontrado asociación con la miositis por cuerpos de inclusión o la miopatía inflamatoria idiopática juvenil, con reportes de casos aislados. Sin embargo, las neoplasias aparecen en pacientes adultos con miopatía inflamatoria idiopática de todas las edades, pueden preceder, coexistir o aparecer tras el diagnóstico de miositis, que es más frecuente en los primeros años de la enfermedad.

El tipo de cáncer desarrollado en pacientes con miopatía inflamatoria idiopática está relacionado con la edad de los pacientes, por lo que cualquier síntoma o signo anormal, no relacionado con el cuadro de miopatía, debe guiar una búsqueda selectiva de una neoplasia. Existe mayor riesgo de padecer cáncer de ovario, de pulmón, neoplasias linfoproliferativas, especialmente linfoma no Hodgkin, y cáncer colorrectal. En pacientes asiáticos hay mayor frecuencia de carcinoma nasofaríngeo, mientras que los pacientes afroamericanos tienen una mayor predisposición a padecer cáncer de próstata. El descubrimiento del

anticuerpo anti-155/140 se ha relacionado con una mayor predisposición a la aparición de malignidad, especialmente en pacientes con negatividad para otros anticuerpos específicos o asociados con miositis, sugiere una entidad y patogenia diferentes en relación con la miopatía inflamatoria idiopática no paraneoplásicas.[4]

Referencias bibliográficas

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, Mammen AL, Miller FW. Idiopathic inflammatory myopathies. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):86. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-021-00321-x
2. Damoiseaux J, Vulsteke JB, Tseng CW, Platteel ACM, Piette Y, Shovman O, et al. Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: Clinical associations and laboratory evaluation by mono- and multispecific immunoassays. Autoimmun Rev. 2019;18(3):293-305. DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.10.004
3. Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, Nishino I. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? Curr Opin Neurol. 2020;33(5):590-603. DOI: https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000855
4. Arguelles AC, Chico A, Kokuina E, Casas N. Características clínicas, inmunológicas y daño de órganos en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas. Rev Cubana Med. 2021;60(2):e1345. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000200015&lng=es
5. Marasco E, Cioffi E, Cometi L, Valentini V, Zanframundo G, Neri R, et al. One year in review 2018: idiopathic inflammatory myopathies. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(6):937-947. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30526764/
6. Gregory WJ, Saygin D. Assessment of physical activity and muscle function in adult inflammatory myopathies. Curr Rheumatol Rep. 2022;24(3):54-63. DOI: https://doi.org/10.1007/s11926-022-01059-5
7. Acosta I, Matamala JM, Jara P, Pino F, Gallardo A, Verdugo R. Miopatías inflamatorias idiopáticas: una mirada actualizada al diagnóstico y el manejo. Rev Méd Chile. 2019;147(3):342-355. DOI: http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000300342
8. Cobo T, Mora GM. Enfermedad pulmonar intersticial difusa en las miopatías inflamatorias idiopáticas. Rev Patol Respir. 2019;22(Supl. 1):S139-40. Disponible en: https://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/PR_22-S1_S139-S140.pdf
9. Iturburu AI. Nuevos conceptos del síndrome antisintetasa [Tesis]. España: Universitat Autonoma de Barcelona; 2013. Disponible en: http://www.tdx.cat/bitstream/10803/129321/1/alir1de1.pdf
10. González MR. Miopatías inflamatorias idiopáticas. Rev Clin Esp. 2002;202:500-8. Disponible en: http://www.tdx.cat/bitstream/10803/129321/1/alir1de1.pdf



Vasculitis sistémica

Ana del Carmen Argüelles Zayas, Miguel Estévez del Toro,
Yeniset Sánchez Bruzón, Ernesto Arteaga

Las vasculitis son grupo de procesos complejos caracterizados por inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos que pueden provocar isquemia y daño orgánico. Una vasculitis se considera primaria cuando no se identifica una etiología subyacente como infección, enfermedad del tejido conjuntivo, origen farmacológico o neoplasia maligna, y secundaria cuando se considera consecuencia de una de estas comorbilidades o exposiciones. La naturaleza heterogénea y abigarrada de la evolución clínica como resultado de la inflamación vascular, así como la falta de una única prueba de referencia para el diagnóstico o la clasificación, han supuesto un gran esfuerzo para desarrollar criterios útiles tanto para la atención clínica como para la investigación.

Un proceso vasculítico debe ser sospechado en pacientes que presenten evento isquémico sin causa que lo justifique o sin factores de riesgo para el mismo, compromiso de varios órganos, síntomas o signos de mialgia, glomerulonefritis, mononeuropatías, artropatías, alteraciones inflamatorias, pulmonares, lesiones cutáneas (púrpuras palpables, úlceras, livedo reticularis) o fiebre de origen desconocido.

El sistema de clasificación más utilizado comienza con la separación de las vasculitis según el tamaño del vaso predominantemente afectado. Vaso grande hace referencia a la aorta y sus ramas principales, y a las venas correspondientes. Vaso medio incluye las principales arterias y venas viscerales, como las arterias renales, mesentéricas y coronarias. Vaso pequeño hace referencia a las arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas intraparenquimatosas.

A pesar de la determinación del tamaño de vaso predominantemente afectado, las vasculitis en todas las categorías principales pueden afectar a arterias de cualquier tamaño. Además, es posible que un subconjunto de pacientes (como en la enfermedad de Behçet) no presente una afectación vascular perceptible, aunque existe la posibilidad de que sufra una verdadera vasculitis.

Se utiliza la terminología aceptada para las vasculitis en la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill, 2012, sobre la nomenclatura de las vasculitis. Según el tamaño de los vasos se clasifican en:[1,2]

- Vaso de pequeño tamaño
- Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA):
  - Granulomatosis con poliangitis.
  - Poliangitis microscópica.
  - Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss).
- Vasculitis de vaso pequeño mediada por inmunocomplejos:
  - Vasculitis por IgA (Schönlein-Henoch).
  - Vasculitis crioglobulinémica.
  - Vasculitis urticarial hipocomplementémica (vasculitis anti-C1q).
  - Enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-GBM, de Goodpasture).
- Vaso de mediano tamaño:
  - Panarteritis nudosa.
  - Enfermedad de Kawasaki.
- Vaso de gran calibre:
  - Arteritis de células gigantes.
  - Arteritis de Takayasu.
- Vaso variable:
  - Enfermedad de Behçet.
  - Síndrome de Cogan.
  - Vasculitis de un solo órgano.
  - Vasculitis secundaria.

Diagnóstico y tratamiento

Se tratará el diagnóstico y tratamiento según la categoría de vasculitis que se presente. Se muestran los algoritmos de diagnóstico precoz de arteritis de células gigantes en las figs. 10.10 y 10.11.

Vasculitis de grandes vasos

Arteritis de células gigantes. Es la forma más frecuente de vasculitis sistémica en los adultos. Afecta a las ramas extracraneales de la arteria carótida en los pacientes mayores de 50 años. La complicación más temida es la pérdida irreversible de la visión. Se desconoce su causa, se han usado varios nombres como arteritis temporal, arteritis craneal y arteritis granulomatosa. Las designaciones arteritis temporal y arteritis craneal, por ejemplo, transmiten con qué frecuencia se ven afectadas las arterias temporales u otras arterias craneales, pero no captan la naturaleza más generalizada. Aunque los términos arteritis granulomatosa y arteritis de células gigantes reconocen un hallazgo anatomopatológico

importante, no es tan relevante porque las células gigantes faltan, aproximadamente, en la mitad de los casos y pueden estar presentes en otras formas de vasculitis.[1]

Manifestaciones clínicas: fiebre, pérdida de peso, astenia, síntomas visuales, anorexia, claudicación mandibular, polimialgia reumática, artralgias, pérdida de visión unilateral, pérdida de visión bilateral, vértigo, diplopía. La cefalea es el síntoma más frecuente, está presente en casi tres cuartas partes de los pacientes. El dolor es de carácter perforante, de intensidad moderada, en la zona temporal.[2,3]

Manifestaciones atípicas de la arteritis de células gigantes: en el 40 % de los pacientes se presentan manifestaciones de la enfermedad consideradas atípicas. En ellos no aparecen la cefalea, la claudicación mandibular, los síntomas visuales ni la polimialgia reumática, o son menos llamativos. Se encuentra fiebre de origen desconocido, síntomas respiratorios (especialmente tos), manifestaciones otolaríngeas, glositis, infarto lingual, dolor faríngeo, hipoacusia. La enfermedad de arterias grandes puede cursar con aneurisma aórtico, disección aórtica, claudicación de las extremidades, fenómeno de Raynaud. Dentro de las manifestaciones neurológicas se encuentra neuropatía periférica, crisis isquémica transitoria, accidente cerebrovascular, además de demencia y delirio. Se deben tener en cuenta los criterios de clasificación de la arteritis de células gigantes del colegio Americano de Reumatología:[1,4,5]

- Edad en el comienzo de la enfermedad menor de 50 años.
- Cefalea de nueva aparición.
- Anomalía en la arteria temporal.
- Velocidad de sedimentación globular elevada.
- Biopsia de arteria anómala.

Resultados de las pruebas analíticas para arteritis de células gigantes y polimialgia reumática. Anemia normocrómica de leve a moderada en las dos enfermedades en fases activas, los recuentos de leucocitos y diferencial son generalmente normales. Con elevación acentuada de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva (PCR), disminución de la concentración de albúmina con incremento de alfa-2-globulinas, fibrinógeno y otros reactantes proteínicos de fase aguda. Ligeros incrementos de las ganmaglobulinas. Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide negativos. Aumento de la concentración de fosfatasa alcalina, aumentos en la aspartato transaminasa y una prolongación del tiempo de protrombina. Las concentraciones séricas de creatinacinasa son normales. Los electromiogramas suelen ser normales y la biopsia muscular muestra características histológicas normales. Las concentraciones séricas de IL-6 están elevadas en los pacientes con polimialgia reumática y arteritis de células gigantes en actividad inflamatoria, al igual que las concentraciones del factor VIII o del factor de von Willebrand.

Recomendaciones prácticas y aspectos clave en el diagnóstico de la arteritis de células gigantes. El clásico término arteritis temporal podría ser confuso e inducir a errores, ya que prácticamente cualquier arteria grande o mediana puede verse afectada. La arteritis de células gigantes puede presentarse con afectación extracraneal aislada. La polimialgia

reumática puede estar presente antes, durante o después del diagnóstico de arteritis de células gigantes, y viceversa. La evaluación clínica completa debe incluir la palpación de las arterias temporales, así como la palpación y la auscultación de las áreas vasculares extracraneales, arterias axilares y subclavias, para detectar cualquier estenosis vascular unilateral.

La biopsia de arteria temporal es el estándar para el diagnóstico de la arteritis de células gigantes con manifestaciones craneales. Sin embargo, el rendimiento de la biopsia disminuye significativamente en pacientes con arteritis de células gigantes extracraneal. Esta biopsia es positiva en pacientes con manifestaciones craneales varias semanas tras iniciar tratamiento con glucocorticoides. Cuando hay un cuadro clínico claro y pruebas de imagen positiva, se puede establecer un posible diagnóstico de arteritis de células gigantes, sin recurrir a la biopsia de arteria temporal.

El tratamiento esteroideo debe iniciarse inmediatamente en pacientes con alta sospecha clínica de arteritis de células gigantes, antes de confirmación histológica o disponer de pruebas de imagen. Si aparecen síntomas oftalmológicos, se recomienda glucocorticoides en altas dosis. Una vez establecido el diagnóstico, es aconsejable utilizar una angiografía por tomografía computarizada o una fluorodesoxiglucosa F-18- tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada, para detectar afectación de los grandes vasos. Las complicaciones de los grandes vasos (aneurisma y disección) pueden desarrollarse varios años tras el diagnóstico inicial de arteritis de células gigantes, por lo que debe hacerse seguimiento estrcho a largo plazo.[1-3]

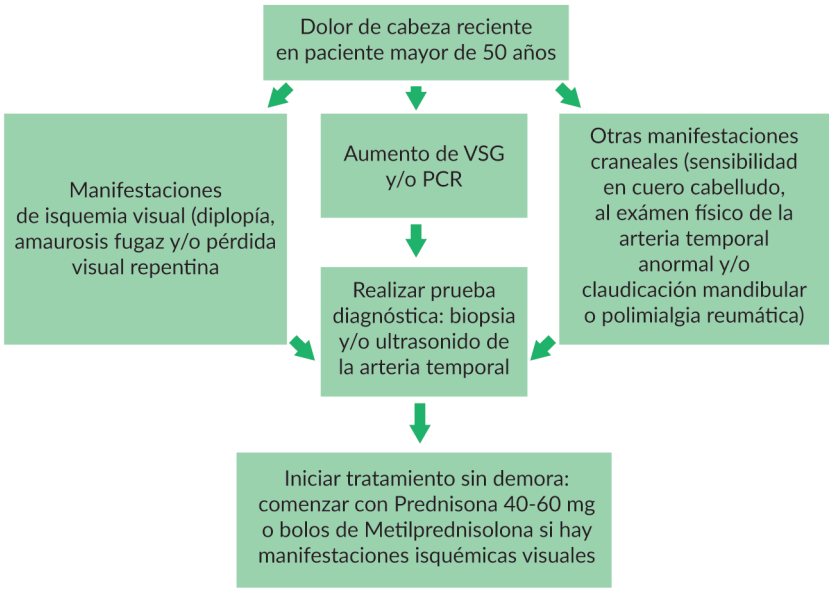


Fig. 10.10. Algoritmo de diagnóstico precoz de arteritis de células gigantes en pacientes que presentan patrón craneal típico. *Leyenda:* VSG: velocidad de sedimentación globular, eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva.

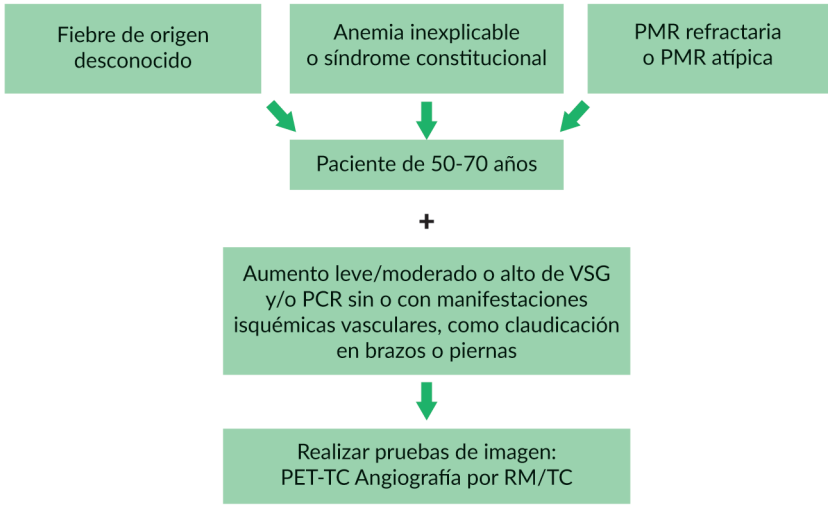


Fig. 10.11. Algoritmo de diagnóstico precoz en pacientes con arteritis de células gigantes. *Leyenda:* PMR: polimialgia reumática. VSG: velocidad de sedimentación globular, eritrosedimentación. PCR: proteína C reactiva. PET: tomografía por emisión de positrones. TC: tomografía computarizada.RM: resonancia magnética.

Tratamiento:

- Tratamento de inducción:
  - Prednisona: (tab 5 y 20 mg) 0,5 a 1 mg/kg/día, vía oral, al remitir la enfermedad.
  - Si síntomas visuales: comenzar con pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3 días y continuar prednisona a 1 mg/kg/día por 4 semanas con reducción según respuesta hasta 5 mg/día, En algunos casos deben mantenerse por más de 2 años
  - Si reacción adversa a esteroides, iniciar tratamiento con metotrexate (tableta 2,5 mg, bulbo 50 mg/2 mL, vía subcutánea. Comenzar con 7,5 mg hasta 25 mg semanales o Azatioprina (tableta 50 mg) 2 mg/kg/día, vía oral, y/o cloroquina (tableta 250 mg) 250 mg/día vía oral, previa valoración con oftalmología, con bajas dosis de prednisona.
- Tratamiento de mantimento, se mantienen dosis bajas de prednisona más:
  - Metotrexate: (tableta 2,5 mg, bulbo 50 mg/2 mL) vía intravenosa o subcutánea. Comenzar con 7,5 a 10 mg semanal. Puede ser útil en casos que, para estar libre de síntomas, necesitan más de 10 mg diarios de prednisona. Otras opciones:
  - Azatioprina: (tableta 50 mg) 2 mg/kg/día, vía oral.
  - Antimaláricos: cloroquina (tableta 250 mg) 250 mg/día vía oral, previa valoración con oftalmología.

Polimialgia reumática. Síndrome caracterizado por dolor en porciones proximales de las extremidades y tórax. No hay pruebas diagnósticas ni observaciones anatomopatológicas específicas, se define por sus manifestaciones clínicas. Las manifestaciones más

frecuentes son: dolor y rigidez matutinas que duran 1,5 h o más en el hombro, la cintura pélvica, el cuello o una combinación de estos; duración de estos síntomas de 1 mes o más; edad del paciente mayor de 50 años; y velocidad de sedimentación globular elevada con rápida respuesta a pequeñas dosis de glucocorticoides.[4]

Criterios de clasificación provisionales de la EULAR/ACR4, 2012 (American College of Rheumatology, ACR; European League against Rheumatism EULAR):[4] elementos requeridos para el diagnóstico:

- Edad de 50 años o más.
- Dolor bilateral en los hombros.
- Proteína C reactiva y/o velocidad de sedimentación globular alteradas.

Arteritis de Takayasu. La arteritis de Takayasu es una enfermedad sin pulso o tromboaortopatía oclusiva, de causa desconocida, afecta a la aorta y a sus ramas principales sobre todo y es más frecuente en mujeres jóvenes. La enfermedad recibe su nombre del oftalmólogo japonés que, en 1908, describió el caso de una joven con anastomosis retinianas peculiares causadas por isquemia retiniana debida a una vasculitis de vasos grandes.

Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología:

- Comienzo antes de los 40 años.
- Claudicación de las extremidades.
- Reducción del pulso en la arteria braquial.
- Presión arterial desigual en los brazos (mayor de10 mm Hg).
- Soplo subclavio o aórtico.
- Prueba angiográfica de estrechamiento u oclusión de la aorta o sus ramas primarias, o arteritis de arteria grande de una extremidad.

La presencia de tres o más de estos seis criterios es sensible (91 %) y específica (98 %) del diagnóstico de la arteritis de Takayasu.[5,6]

Características clínicas:

- Cardiovasculares: soplo, claudicación (extremidad superior o inferior). Hipertensión, presiones arteriales desiguales en los brazos, carotidinia, insuficiencia aórtica, angina, insuficiencia cardiaca congestiva.
- Sistema nervioso central: mareo, anomalía visual, accidente cerebrovascular.
- Osteomusculares: dolor en la pared torácica, dolor articular, mialgias.
- Generales: malestar, fiebre, pérdida de peso.

Resultados de las pruebas analíticas. La eritrosedimentacion globular se eleva con más frecuencia (80 %) que la proteína C reactiva (50 %). Son frecuentes la anemia leve y la hipergammaglobulinemia. El recuento de leucocitos es normal o está ligeramente elevado. El conteo de plaquetas está elevado y puede superar las 500 000/µl en los que tienen la

enfermedad activa. La creatinina sérica y orina son normales. Cualquier anomalía renal es debido a la hipertensión.

Pruebas de imagen. Angiografía tradicional, que puede encontrar engrosamiento de la pared vascular por la inflamación como primera anomalía detectable. La resonancia magnética, la ecografía en menor grado y la angiografía por tomografía computarizada pueden detectar este engrosamiento temprano de la pared vascular.

Tratamiento:

- Tratamiento de inducción:
  - Prednisona: (tableta 5 o 20 mg) 1 mg/kg/día, vía oral. Por seis semanas y después reducir hasta llegar entre 10 y 7,5 mg diarios. Si no hay respuesta, se indican inmunosupresores.
  - Ciclofosfamida: (bulbo 1 g) 0,75 a 1g/m² de superficie corporal, intravenoso, por seis meses. Máximo 12 meses.
  - Azatioprina: (tableta 50 mg) 2 mg/kg/día, vía oral.
  - Metotrexate: (tableta 25mg, bulbo 50 mg/2 mL) comenzar con 7,5 mg semanal hasta llegar a 25 mg.
- Tratamiento de mantenimiento:

Si tratamiento de inducción con ciclofosfamida, el de mantenimiento será con azatioprina o metotrexate en iguales dosis descritas antes, por dos años.

- Tratamiento para la enfermedad refractaria:
  - Tocilizumab: (jeringa 162 mg) 162 mg/semana, vía parenteral o subcutánea.
- Tratamiento quirúrgico en la enfermedad inactiva. La cirugía de injerto de derivación es más invasiva, pero con mayor duración de la permeabilidad arterial. La angioplastia percutánea con balón de tratamiento para lesiones de aparición reciente, mientras que los stents convencionales estan asociados con altas tasas de fracaso.[3]

Vasculitis de vasos medianos

Poliarteritis nodosa. Es más frecuente la forma idiopática, pero puede asociarse a crioglobulinemia, artritis reumatoide, síndrome Sjögren, hepatitis. Afecta cualquier órgano, más frecuente en la edad media de la vida.

Manifestaciones más comunes: neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, isquemia renal (surge hipertensión arterial), isquemia intestinal, dolor abdominal, sangrados, dolor testicular, livedus reticularis.[7]

Criterios diagnósticos: deben estar presentes tres o más criterios.

- Perdida peso. Mayor de 4 kg.
- Livedus reticularis.
- Dolor o molestias testiculares.
- Mialgias.

- Debilidad muscular/molestias en las piernas.
- Mono o polineuropatía.
- Hipertensión arterial (diastólica mayor de 90 mm Hg).
- Urea o creatinina elevadas.
- Antígeno de hepatitis B positivo.
- Biopsia de pequeñas y medianas arterias: conteniendo polimorfonucleares.
- Arteriografía patológica: micro aneurisma o trombosis.

Tratamiento:

- Tratamiento de inducción:
  - Prednisona: (tableta 5 o 20 mg) 1 mg /kg/día, vía oral.
  - Inmunosupresores: ciclofosfamida (bulbo 1 g) 0,75 a 1 g/m² de superficie corporal, intravenoso, durante 6 a 12 meses o azatioprina (tableta 50 mg) 2 mg/kg/día, vía oral. Si está asociada con virus de hepatitis B, tratarla y evitar el tratamiento inmunosupresor por su toxicidad hepática.
- Tratamiento de mantenimiento:

Tratamiento con azatioprina, vía oral, por dos años.

Enfermedad de Kawasaki. Vasculitis aguda de pequeño/mediano vaso, autolimitada, ocurre predominantemente en niños de 6 meses a 5 años de edad. La proporción entre sexos es de de 1,5 a 2:1 (varón/mujer). La principal complicación es la afectación de las arterias coronarias. Es la causa más común de cardiopatía adquirida en niños de países desarrollados. Más frecuente en países asiáticos. Cursa con fiebre, conjuntivitis, linfoadenopatías, *rash* eritematoso descamativo, mucositis oral, artritis. Pueden presentarse miocarditis, aneurismas, infarto del miocardio.

Criterios diagnósticos. La fiebre de 5 días o más es el elemento principal para el diagnóstico, en conjunto con cuatro de los siguientes criterios:

- Cambios en extremidades:
  - Fase aguda: eritema de palmas y plantas, edema de manos y pies.
  - Fase subaguda: descamación periungueal en dedos de manos y pies.
- Exantema polimorfo.
- Inyección conjuntival bilateral no exudativa.
- Cambios en labios y mucosa oral: labios eritematosos y fisurados, lengua aframbuesada e hiperemia oral y faríngea.
- Adenopatía cervical (más de 1,5 cm de diámetro) habitualmente unilateral Exclusión de otras enfermedades con características clínicas similares.

Los pacientes con al menos 5 días de fiebre y menos de cuatro criterios principales (Kawasaki incompleto) pueden diagnosticarse cuando se detecten:

- Anomalías coronarias. En presencia de 4 criterios principales o menos, se puede realizar el diagnóstico el cuarto día de enfermedad. Apoyan el diagnóstico, marcadores

de inflamación elevados (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, tomografía por emisión de positrones, leucocitosis con neutrofilia), hiponatremia e hipoalbuminemia, transaminasas elevadas y piuria estéril. En la segunda semana desde el inicio de la fiebre es común la trombocitosis.

Tratamiento en fase aguda:
- Aspirina: (tableta 500 mg) 80 a 100 mg/kg/día.
- Si arteritis coronaria:
- Inmunoglobulina humana (Intacglobin, bulbo 0,5 g/10 mL, 1 g/20 mL, 2,5 g/50 mL) 400 mg/kg/día, vía intravenosa, durante 4 o 5 días; o 2 g/kg/día en dosis única.

Mientras se sospeche aneurisma coronario, se mantendrá el tratamiento con aspirina.

Poliarteritis nodosa cutánea. Es una forma de poliarteritis nodosa que afecta las arteriolas pequeñas cutáneas, las vénulas poscapilares o ambas. A menudo se asocia con infecciones estreptocócicas. Las manifestaciones cutáneas son habitualmente nódulos dolorosos y livedo reticulares. Pueden aparecer manifestaciones osteomusculares inespecíficas como artralgias y mialgias. Algunos pacientes responden bien al tratamiento solo con AINE, mientras que la mayoría necesita tratamiento con prednisona. Aunque benigna, suele tener un curso crónico recidivante.

Vasculitis de pequeños vasos asociada a ANCA

Granulomatosis con poliangeitis. También llamada granulomatosis de Wegener. ANCA-c positivo. Caracterizada por destrucción del tabique nasal, estenosis traqueal. Puede presentarse glomerulonefritis, sinusitis, epistaxis, úlceras en mucosas, sospecha de hemorragia pulmonar, otitis media, tos, hemoptisis, disnea, epiescleritis, uveítis, destrucción ocular, poliartralgia o artritis simétrica, uveítis o proptosis ocular, mononeuritis múltiple.[8]

Criterios de clasificación. Deben estar presentes al menos 3 de los 6 criterios siguientes:
- Hispatología: inflamación granulomatosa en la pared arterial peri o extravascular
- Afectación de la vía aérea superior: secreción nasal crónica purulenta o sanguinolenta o epistaxis/costras recurrentes; perforación del septo nasal o deformidad de la nariz en silla de montar; sinusitis crónica o recurrente.
- Afectación laríngeo/traqueo/bronquial: estenosis subglótica, traqueal o bronquial.
- Afectación pulmonar: presencia de nódulos, cavidades o infiltrados fijos en la radiografía o tomografía de tórax.
- ANCA positivos por inmunofluorescência o ELISA (ANCA o PR3/c).
- Afectación renal: proteinuria mayor de 0,3 g/24 h o cociente albúmina/creatinina mayor de 30 mmol/mg en muestra de orina de primera hora de la mañana; hematuria (mayor de 5 hematíes/campo, o cilindros hemáticos en el sedimento de orina, o mayor o igual de 2+ en tira de orina); glomerulonefritis necrosante pauciinmune.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis. Anca-p positivo. Características distintivas: rinitis alérgica, asma, eosinofilia, sinusitis e infiltrados pulmonares. Son comunes la

neuropatía periférica, arteritis coronaria, afectación gastrointestinal. Menos frecuente los nódulos y cavidades en el pulmón. No suele existir glomerulonefritis.[8]

*Criterios diagnósticos***.** De tener cuatro o más de los siguientes:

- Historia de asma bronquial.
- Eosinofilia periférica mayor del 10 %. Historia de alergia excepto a medicamentos.
- Mono/polineuropatía atribuible a vasculitis.
- Infiltrados pulmonares migratorios transitorios en radiografía. Anormalidad clínica.
- Historia de dolor agudo o crónico perinasal o por radiografía de senos perinasales.
- Histología: infiltrados de eosinófilos en áreas extravasculares y granulomas. En arteria, arteriola o vénula.
- ANCA p positivo.

Poliangeítis microscópica. Características distintivas: hemorragia pulmonar y glomerulonefritis. ANCA p positivo.[8]

Criterios diagnósticos:

- Histológico: infiltración panmural por neutrófilos y menos frecuente por células mononucleares y eosinófilos. Necrosis fibrinoide y destrucción de la pared del vaso. Trombosis y aneurismas en sitios bifurcación de los vasos con inmunodepósitos escasos o ausentes. Afecta vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas).
- Puede existir arteritis necrotizante con afección de arterias de pequeño y mediano calibre.
- Presencia de glomerulonefritis necrotizante y capilaritis pulmonar.
- Presencia de p ANCA.

Tratamiento de inducción en vasculitis asociadas a ANCA. Para los tres tipos de vasculitis asociadas a ANCA descritos, se utiliza de forma sistémica:

- Prednisona: (tableta 20 mg) de 0,5 o 1 mg/kg/día, vía oral, durante un mes y disminución ulterior. La dosis de mantenimiento es entre 10 y 15 mg para el control de los síntomas.

Si deterioro renal o hemorragia pulmonar utilizar:

- Pulsos de metilprednisolona: (bulbo 500 mg) 15 a 30 mg/kg/día, intravenoso, durante 3 a 5 días, seguidos de prednisona (tableta 20 mg) 1 mg/kg/día, vía oral, durante 4 a 6 semanas, con reducción ulterior progresiva hasta dosis de mantenimiento de 0,25 mg/kg/día durante 1 o 2 años.
- Ciclofosfamida: (bulbo 1 g) 0,75 a 1g/m² de superficie corporal, intravenoso, por 6 a 12 meses.

En los casos graves sin respuesta al tratamiento antes señalado puede ser beneficioso el empleo de:

- Inmunoglobulina humana: (Intacglobin, bulbo 0,5 g/10 mL, 1 g/20 mL, 2,5 g/50 mL). 400 mg/kg/día, vía intravenosa, inicialmente lento, durante 5 días.
- Sesiones de plasmaféresis: están indicadas si es necesario.

En casos refractarios utilizar:

- Rituximab (bulbo 100 mg) 500 mg a 1 gramo, día 0 y 14.

Tratamiento mantenimiento. Durante 2 años. Después de terminar el tratamiento con ciclofosfamida, se cambia a:

- Azatioprina (tableta 50 mg) 2 mg/kg/día, vía oral.
- Methotrexate comenzar con 7,5 mg semanal hasta llegar a 25 mg semanal o micofenolato.

Vasculitis de pequeños vasos mediada por inmunocomplejos (arteriolas y vénulas poscapilares)

Angeítis leucocitoclástica cutánea. Vasculitis de vasos pequeños con afectación fundamentalmente cutánea, con muy escasa afectación sistémica. Dentro de la clasificación de Chapel Hill aparece como una vasculitis de órgano único (la piel). Los agentes precipitantes son infecciones de vías aéreas superiores, fármacos (antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y cualquier otro).[9]

Diagnóstico. Lesiones cutáneas simétricas (100 %), púrpura palpable o lesiones en forma de urticaria, úlceras, nódulos, vesículas o pústulas, localizadas en zonas declives como extremidades inferiores, espalda y glúteos. Puede haber varios brotes, pero lo habitual es que solo haya un episodio con lesiones que duran alrededor de 1 semana, no más de 1 mes. La mitad de los casos tienen artralgias o artritis no erosiva, malestar general, fiebre, anorexia o mialgias. La analítica de rutina y elevación de los reactantes de fase aguda son inespecíficos. Los anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, crioglobulinas y ANCA son negativos. Tras la realización de biopsia cutánea, los criterios de clasificación resultan muy útiles para diferenciar una angeítis leucocitoclástica cutánea de la púrpura de Schölein-Henoch.

Vasculitis por IgA (Schölein-Henoch). Es una enfermedad benigna autolimitada. La duración media de los síntomas es de 3 a 4 semanas. El signo característico es la púrpura palpable sin trombopenia (96%), artralgia y/o artritis (64 %), dolor abdominal (66 %), hemorragia gastrointestinal (28 %), afectación renal (39 %), edema subcutáneo (42 %) y orquitis (5 %). Las púrpuras aparecen en miembros inferiores y glúteos. Los criterios de clasificación de la púrpura de Schönlein-Henoch son los de EULAR.[9] Si al menos se cumplen 3 criterios, se clasifica de púrpura de Schölein-Henoch (87,1 %) y con 2 criterios o menos, de vasculitis de hipersensibilidad (74,2 %).

Tratamiento. Identificar un anfígeno como desencadenante y eliminar otras causas como medicamentos, infección, entre otras. Con su sola eliminación, el cuadro suele resolverse. Se utilizará tratamiento sintomático con analgésico o antihistamínico:

- Dipirona: (tableta 300 mg) 300 mg/8 h, vía oral, si dolor articular.

En casos graves con afectación cutánea diseminada o afectación en algún órgano:
- Prednisona: (tableta 5 o 20 mg) 0,5 mg/Kg/día, vía oral, dosis única o fraccionada. Disminución progresiva de la dosis según resolución del cuadro.

En los casos refractarios se puede utilizar:
- Dapsone: (tableta 50 mg) 50 a 200 mg/día, vía oral.

Si no existiera respuesta se añadirá inmunosupresores:
- Azatioprina: (tableta 50 mg) 2 mg/kg/día, vía oral, dos veces al día, hasta lograr remisión del cuadro o:
- Ciclofosfamida: (bulbo 1 g) 0,75 a 1 g/m² de superficie corporal, intravenoso, por 6 meses.

Vasculitis por crioglobulinas. Vasculitis caracterizada por presencia de crioglobulinas, que son inmunoglobulinas que precipitan con el frio y se disuelven con el calor. Se distinguen tres grupos de crioglobulinemia, según la clonalidad y el tipo de inmunoglobulina: Tipo I (monoclonal), tipo II (monoclonal y policlonal), tipo III (policlonal).

La vasculitis por crioglobulina tipo I está integrada por un solo tipo de inmunoglobulina (IgG o IgM), incluye entre el 10 y el 15 % de los casos. Se asocia a procesos linfoproliferativos de células B. A los tipos II y III también se les denomina mixtas, porque están integradas por IgG. Las crioglobulinemias mixtas se asocian con procesos infecciosos (60 al 90 % con infección por virus de hepatitis C), autoinmunes (síndrome de Sjögren y lupus) y neoplásicos. El 10 % de los casos son idiopáticas, crioglobulinemia mixta esencial.

Diagnóstico. La manifestación cutánea más habitual son los episodios intermitentes de púrpura palpable en extremidades inferiores (50 al 80 %), con un criocrito mayor del 5 %, complemento C_4 bajo con C_3 normal y presencia de factor reumatoideo. La púrpura es más frecuente en tipo II, que presenta un criocrito más elevado y consumo de complemento, en comparación con el tipo III. El 70 % presenta artralgias y, en menor frecuencia, artritis, linfoadenopatía y hepatoesplenomegalia. La clínica neurológica más frecuente es la neuropatía periférica sensitivo motora o mononeuritis múltiple, ictus, convulsiones y coma. La nefropatía va desde la microhematuria hasta insuficiencia renal. La presencia de crioglobulinas es el dato de laboratorio característico.[9] Para el diagnostico de crioglobulinemia los hallazgos típicos son: criocrito menor de 1 %, factor reumatoideo positivo y descenso del C_4.

Tratamiento de inducción. Los pacientes sin infección por virus C y B recibirán, tratamiento con:
- Prednisona: (tableta 5 y 20 mg) 1 mg/kg/día, vía oral. Reducción progresiva después de 4 semanas de tratamiento.

Los casos sin respuesta o con manifestaciones graves (glomerulonefritis) reciben:
- Azatioprina: (tableta 50 mg) 2 mg/kg/día.
- Se utiliza plasmaféresis para los casos severos.

Si infección viral C y B, se trataran con drogas antivirales.

Si afectación severa (gastrointestinal, cardiaca, del sistema nervioso, renal):

- Prednisona: (tableta 5 y 20 mg) 1 a 2 mg/kg/día, vía oral, por 4 a 8 semanas, con dosis decrecientes si hay respuesta.

En casos refractarios utilizar:

- Ciclofosfamida: (bulbo 1 g) 0,75 a 1 g/m² de superficie corporal, intravenoso, por 6 meses, máximo 12 meses.

Vasculitis urticariforme hipocomplementémica. Son lesiones cutáneas urticariformes de más de 24 h de duración, acompañadas de hipocomplementemia de anticuerpos IgG anti-C1q. La etiología es desconocida, a veces se presenta aislada y otras asociadas a lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero, síndrome de Sjögren, vasculitis necrosante sistémica, infecciones (virus de hepatitis B, mononucleosis, coxsackie, enfermedad de Lyme), gammapatía monoclonal IgM, crioglobulinemias, neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, Guillain-Barre, síndrome de Muckle Wells y exposición solar, al frio, fármacos e incluso el ejercicio. La patogenia es mediada por inmunocomplejos.[9]

Diagnóstico. Clínicamente, la vasculitis urticariforme hipocomplementémica va desde solo lesiones cutáneas hasta una enfermedad sistémica grave. Las lesiones cutáneas cursan con ardor y dolor, pueden acompañarse de angioedema en cara, manos, artralgias o artritis, dolor abdominal, nefropatía, entre otras. También puede ser normocomplementémica.[9]

La vasculitis urticariforme hipocomplementémica, a diferencia de la normocomplementémica, se caracteriza por presencia de anticuerpos anti célula endotelial y anti-C1q, con un cuadro clínico más sistémico. En la analítica, tienen factor reumatoideo positivo, descenso del CH50, C_3 y C_4. Si los anticuerpos antinucleares resultan positivos, hay que descartar lupus eritematoso sistémico.

Tratamiento. Identificar anfígeno como desencadenante, para poder eliminarlo (medicamento, infección, etc.). Con su eliminación, el cuadro suele resolverse. Utilizar tratamiento sintomático con:

- Analgésico: dipirona (tableta 300 mg) 300 mg/8 h, vía oral, si dolor articular.
- Antihistamínico: benadrilina (tableta 25 mg) 25 mg/8 h, via oral.

Los casos más graves con afectación cutánea diseminada o afectación en algún órgano deben recibir:

- Prednisona: (tableta 5 o 20 mg) 0,5 mg/Kg/día, vía oral, dosis única o fraccionada. Disminución progresiva de la dosis según el cuadro se resuelva.

Vasculitis de vaso de tamaño variable

Síndrome de Cogan. Entidad rara, de origen desconocido, es una asociación de una queratitis intersticial no luética y síntomas audiovestibulares que semejan un síndrome

de Ménière. Afecta a adultos jóvenes de raza caucásica, a ambos sexos por igual. La queratitis intersticial ocasiona dolor ocular, fotofobia u ojo rojo. Otras formas de afección ocular son epiescleritis, escleritis, retinitis, neuritis óptica, glaucoma o edema de papila. En ocasiones, la afección ocular puede llevar a amaurosis. En la mayor parte de los casos se afectan ambos ojos en el curso de la enfermedad y los síntomas oculares son la primera manifestación en el 37 al 45 % de los pacientes.

Las manifestaciones audiovestibulares incluyen síntomas similares al síndrome de Ménière (inicio brusco de náuseas, vómitos, tinnitus y vértigo), acompañados de pérdida auditiva gradual. La afección suele ser bilateral y, en ausencia de tratamiento, la pérdida auditiva se torna irreversible en el curso de 3 a 5 años.[7] Se distinguen dos formas de presentación.

Criterios diagnósticos:

- Síndrome de Cogan típico. Queratitis no sifilítica sin iritis ni conjuntivitis y síntomas audiovestibulares similares a los del síndrome de Ménière, intervalo entre ambas manifestaciones de menos de 2 años.
- Síndrome de Cogan atípico (incluye a los pacientes con manifestaciones oculares). Epiescleritis, escleritis, coroiditis, trombosis de la arteria retiniana, síntomas audiovestibulares diferentes del síndrome de Ménière, intervalo entre síntomas oculares y audiovestibulares superior a los 2 años.

Enfermedad de Behçet. Enfermedad multisistémica crónica, de causa desconocida, caracterizada por un curso recurrente. Evoluciona en brotes y provoca proceso inflamatorio de los vasos sanguíneos de todos los calibres, de lo que depende su sintomatología. Afecta principalmente a adultos jóvenes entre 30 y 40 años. Predomina el sexo femenino en países de América y el sexo masculino en Asia. La presencia de aftas o úlceras dolorosas, orales y/o genitales, es la manifestación más frecuente, seguidas de otras afectaciones cutáneas como eritemas nudosos, lesiones acneiformes y pseudofoliculares. Entre las lesiones oculares se incluyen uveítis anterior y/o posterior. Pueden encontrarse, en menor por ciento, manifestaciones neurológicas, vasculares, cardiorrespiratorias, digestivas, renales y psicológicas.

En los estudios diagnósticos se puede encontrar: hemoquímica dentro de la normalidad. Prueba de patergia positiva (el médico inserta una aguja estéril en la piel y examina el área 1 o 2 días después), se formará un pequeño bulto rojo debajo de la piel en el lugar donde se introdujo la aguja.[4,7]

Tratamiento:

- Tratamiento local: crema, gel y ungüento para la piel.
- Tratamiento sistémico:
  - Prednisona: 1mg/Kg/día. Si uveítis o manifestación neurológica, reducir hasta llegar a 7,5 mg/día. Si no hay respuesta utilizar:
  - Azatioprina: (tableta 50 mg) 2 mg/kg/día

- Ciclofosfamida (bulbo 1 g) 0,75 a 1 g/m² de superficie corporal, intravenoso, por 6 meses.

– Tratamiento a pacientes refractarios o graves, utilizar medicamentos que bloquean factor de necrosis tumoral. Estos pueden ser el infliximab (Remicade) y el adalimumab (Humira).

Referencias bibliográficas

1. Montiel D, Sobarzo P, Centurión C, Montiel C, Torres R. Clinical characteristics and mortality of patients with vasculitis systemic. Rev Parag Reumatol. 2020;6(2):60-9. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/pdf/rpr/v6n2/2413-4341-rpr-6-02-60.pdf
2. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-what do we have to know? A review of literature. Int J Low Extrem Wounds. 2018;17(4):218-26. DOI: https://doi.org/10.1177/1534734618804982
3. Chércoles LE, Fong JA. Algunas especificidades sobre las vasculitis. Medisan. 2016; 20(11):2395-2409. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-829186
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1-11. Disponible en: http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/mxmlui/bitstream/handle/11655/ 14109/Jennette_et_al-2013-Arthritis_&_Rheumati sm.pdf?sequence=2
5. Hernández J, Espígol G, Prieto S, Alba MA, Xutglá MC. Vasculitis sistémicas. Vasculitis de gran vaso: arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu. Arteritis de pequeño vaso: vasculitis crioglobulinémica y vasculitis por IgA. Medicine. 2017;12(29):1690-1703. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/ science/article/pii/S0304541217300586
6. Pillajo B, Sanango W, Osorio W. Vasculitis en adultos mayores. A propósito de dos casos y revisión de la literatura. Rev Colomb Nefrol. 2019; 6(1):57-62. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo. php?script=sci_arttext&pid=S2500-5006201 9000100057
7. Paradela J, Domínguez L, Uez ME, Zamora M, Motta EL. Vasculitis asociadas a ANCA en pacientes ANCA positivos en el Hospital Dr. Oscar Alende de Mar del Plata. Rev Bioquím Patol Clín. 2021;85(1):31-4. Disponible en: http://revista.aba-online.org.ar/index.php/bypc/ article/download/62/130
8. Muratore F, Pazzola G, Soriano A, Pipitone N, Croci S, Bonacini M, et al. Unmet needs in the pathogenesis and treatment of vasculitides. Clin Rev Allergy Immunol. 2018; 54:244-60. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ 28895041/
9. Alvarez-Troncoso J, Gracia-Tello B, Freire M, Sopeña B. Vasculitis de gran vaso: arteritis de células gigantes y arteritis de Takayasu. Medicine. 2021;13(4):1985-1994. DOI: https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.011

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 11

Enfermedades neuromusculares

Mielopatías

Dania Ruiz García, Irma Regla Olivera Leal

Mielopatía es un término genérico referente a afectación medular de diferentes causas (tabla 11.1). Constituye un grupo de condiciones patológicas que dañan o generan disfunción de la médula espinal, sus meninges y espacio perimeníngeo del canal espinal. Tienen como rasgo distintivo la paraparesia o cuadriparesia, comúnmente acompañada por trastornos sensitivos y autonómicos.[1]

No debe confundirse con el término mielitis, aunque ambos indican afección de la médula espinal, este se reserva, fundamentalmente para procesos inflamatorios o infecciosos, mientras que las mielopatías incluyen además un grupo de procesos más heterogéneo. Entre ellos se pueden mencionar: traumatismos, tumores, enfermedades vasculares, infecciones, enfermedades autoinmunes, así como causas tóxicas, nutricionales y hereditarias.[2]

Con la aplicación de la mielografía por Sicard y Forstier en 1921, las mielopatías fueron divididas teniendo en cuenta si existe obstrucción del espacio subaracnoideo o aracnoiditis en dos grupos: mielopatías no compresivas y mielopatías compresivas; estas últimas tratadas por cirugía. Según el tiempo de evolución e instauración se clasifican en agudas (menos de dos semanas), subagudas (entre dos y seis semanas) y crónicas (más de seis semanas).[3]

Con la introducción de la resonancia magnética de imagen (RMI) se amplió el conocimiento de la imagen anatómica de la médula y las estructuras adyacentes. Esta técnica ha desplazado todas las demás empleadas para el diagnóstico de las afecciones de la médula espinal.[4]

Las características del Hospital Hermanos Ameijeiras, como centro terciario de referencia nacional, con disponibilidad de resonancia magnética de imagen y alto volumen de actividad asistencial, favoreció la atención de un grupo numeroso de pacientes con mielopatías. Un estudio realizado a estos pacientes sirvió de base para la propuesta del protocolo de actuación que favorece el diagnóstico precoz, tratamiento adecuado, mejora la calidad de vida de los pacientes y disminuye los costos por las discapacidades físicas que generan estas enfermedades.

Tabla 11.1. Clasificación de la mielitis según la causa

Clasificación	Tipos				
Compresivas	Mielopatía espondilótica				
	Tumores	Extradurales	Benignos		Quiste sinovial, osteoma, osteoblastoma, tumor células gigantes, hemangioma, granuloma eosinófilo, schwannoma, meningioma
			Malignos	Metástasis óseas, mieloma múltiple, linfoma, condrosarcoma	
		Intradurales	Extramedulares		Neurofibroma, meningioma, lipoma, Schwanoma, quiste aracnoideo
			Intramedulares	Astrocitoma, ependimoma, heman-gioblastoma, metástasis	
	Fractura o luxación vertebral				
	Malformación arteriovenosa				
	Infecciones	Absceso epidural, aracnoiditis adhesiva crónica			
	Siringomielia				

Tabla 11.1. Continuación

Clasificación	Tipos			
No compresivas	Infecciosa	Viral o bacteriana		Poliovirus, herpes zóster, VIH, rabia, linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I), enterovirus 70, de la parotiditis
		Hongos		
		Parásitos	Schistosoma, cisticercos, equinococo, toxoplasma	
	Inmunoalérgica	Posinfección y posvacunal		Sarampión, paperas, influenza, viruela
	Mielitis transversa			
	Encefalitis aguda diseminada			
	Desmielinizante		Esclerosis múltiple, neuromielitis óptica	
	Tóxica		Triortocresilfosfato, arsénico, latirismo, óxido nitroso	
	Nutricional-metabólica		Degeneración combinada subaguda, falla hepática aguda, déficit de cobre	
	Degenerativas o hereditarias		Esclerosis lateral amiotrófica, paraparesia espástica familiar, ataxia espinocerebelosa, adrenomieloneuropatía, leucodistrofia metacromática, distonía con respuesta a la dihidroxifenilalanina (DOPA) Otras: Machado Joseph, déficit hexosaminidasa A	
	Vascular		Trombosis arteria espinal anterior, vasculitis en enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, Behcet, Sjögren, poliarteritis), operaciones de la aorta, aneurisma disecante de la aorta, cirugía cardiaca, aortografía, enfermedad de Caisson, embolismo fibrocartilaginoso	
	Agentes físicos		Mielitis posrradiación, daño eléctrico	
	Paraneoplásica		Mielopatía necrotizante subaguda	
	Mielopatía de origen desconocido			

Criterios de selección. Pacientes adultos, de ambos sexos, con paraparesia, triparesia o cuadriparesia, aguda, subaguda o crónica, que sean admitidos en el Hospital Hermanos Ameijeiras, en los servicios de Neurología, Neurocirugía y Ortopedia o asistan a consulta de Neurología (figs. 11.1 y 11.2).

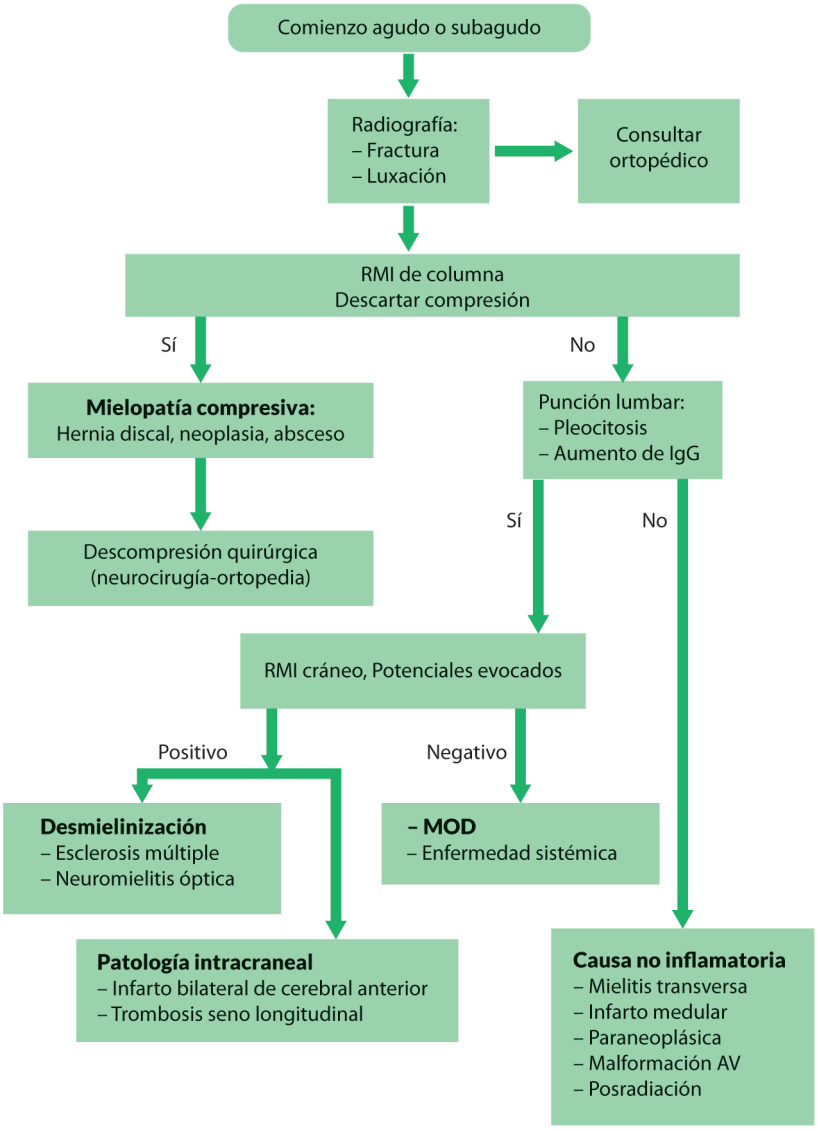


Fig. 11.1. Algoritmo asistencial para pacientes con triparesia, paraparesia o cuadriparesia aguda o subaguda. *Leyenda:* RMI, resonancia magnética por imagen. MOD, mielopatía de origen desconocido.

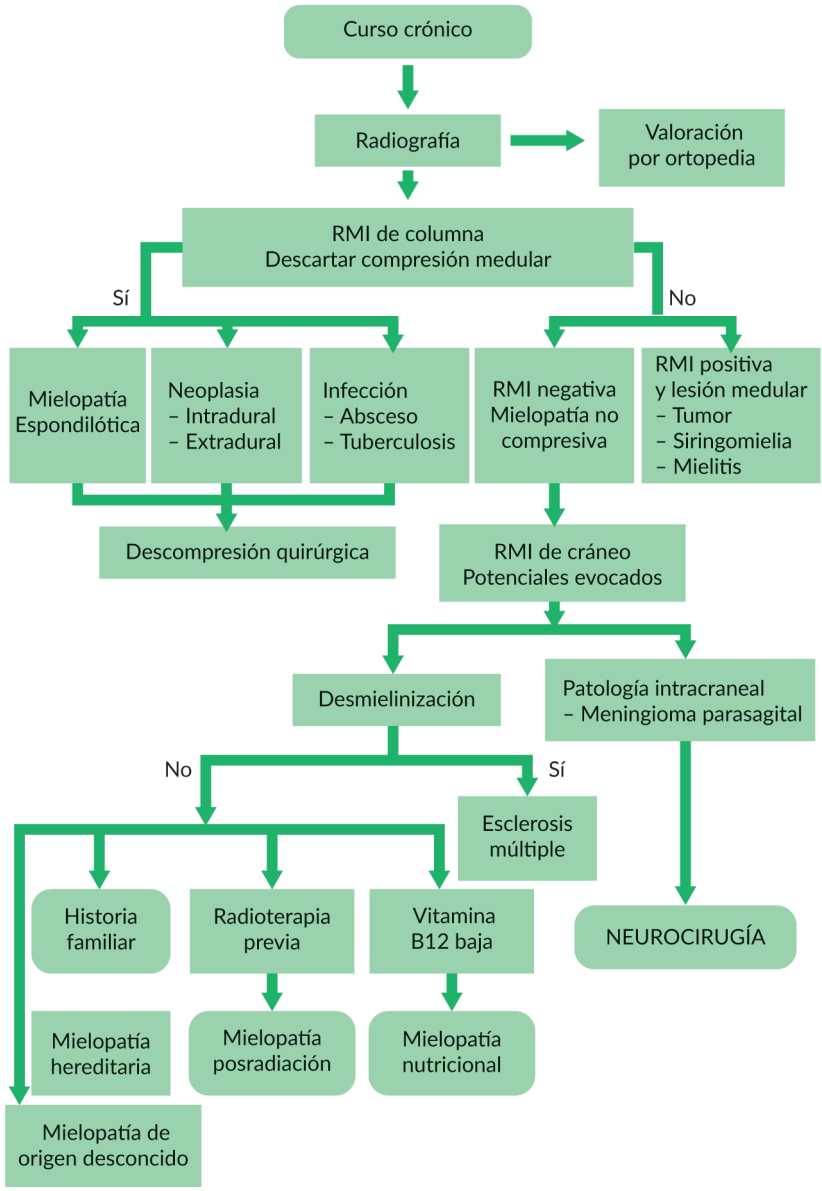


Fig. 11.2. Algoritmo asistencial para pacientes con paraparesia, triparesia o cuadriparesia crónica. *Leyenda:* RMI, resonancia magnética por imagen.

Criterios clínicos

El diagnóstico de mielopatía se estableció según criterio clínico, por un equipo de trabajo del servicio de Neurología, teniendo en cuent a: la presencia de debilidad, parcial

(paresia) o total (parálisis o plejía), de tipo espástica, con exacerbación de los reflejos tendinosos, con distribución y localización según los patrones siguientes:

- Paraparesia o paraplejia: si afectación de ambos miembros inferiores.
- Cuadriparesia o cuadriplejia: si afectación de los 4 miembros.
- Hemiparesia o hemiplejia: si afectación de un hemicuerpo.
- Monoparesia o monoplejia: si afectación de un solo miembro.
- Triparesia o triplejia: si afectación de tres miembros.

Pueden estar asociadas a trastornos sensitivos y/o esfinterianos. Las anormalidades sensitivas pueden ser positivas, como sensación de pinchazos (compromiso de los cordones posteriores o la raíz dorsal), alodinia y manifestaciones negativas termotáctiles (lesión del tracto espinotalámico). La presencia de nivel sensitivo es altamente específica de compromiso medular.

Ante la sospecha de un síndrome medular debe definirse el nivel y extensión de la lesión en el plano longitudinal, así como en el transverso, precisando los siguientes aspectos: topografía, tiempo de evolución, factores de riesgo y etiologías probables, extensión del compromiso neurológico, presencia o no de inflamación medular, apariencia radiológica en RMI y antecedentes familiares de cuadros similares.

Signos específicos según el nivel de la médula espinal afectado:

Lesiones cercanas al agujero magno. Debilidad muscular del hombro y brazo ipsilateral, que se extiende hacia la pierna de ese mismo lado, pierna contralateral y brazo contralateral, en ese orden; con parálisis respiratoria.

Médula cervical. Patrón de debilidad muscular y arreflexia localizado en hombro, afectación de C_5; bíceps, afectación de C_{5-6}; braquiorradial, afectación en C_6; tríceps-dedos y extensor de la muñeca, afectación en $C_{7,}$ y en $C_{8,}$ el flexor de los dedos.

Médula dorsal. Identificación de un nivel sensitivo en el tronco.

Médula lumbar. Lesiones altas producen parálisis en flexión de cadera y extensión de la rodilla; mientras que las lesiones bajas afectan los movimientos del pie y tobillo, flexión de la rodilla y extensión del muslo.

Cono medular (sacra). Anestesia en silla de montar, disfunción temprana de esfínter, impotencia sexual, fuerza muscular preservada.

Cauda equina. Paraparesia flácida asimétrica, arreflexia, disfunción de esfínteres, pérdida de la sensibilidad por debajo de L_1; es común el dolor que se irradie hacia el periné o los muslos.[5]

Síndromes de afectación de la médula espinal

Síndrome de sección medular completa. Al ocurrir una sección completa de la médula espinal, los tractos ascendentes y descendentes quedan interrumpidos a nivel de la lesión. Por tanto, todas las funciones motoras y sensitivas por debajo de la lesión se afectan. A

nivel de la lesión hay signos de segunda motoneurona (debilidad muscular, atrofia, fasciculaciones y arreflexia) en distribución segmentaria debido al daño sobre las células del cuerno anterior o sus raíces ventrales.

Pueden estar presentes manifestaciones autonómicas como disfunción del esfínter rectal y vesical con incontinencia, que al inicio es atónica y luego espástica. Ocurre en las lesiones a cualquier nivel de la médula espinal, resulta de lesiones bilaterales, que además pueden causar hipotensión ortostática. Por debajo del nivel de la lesión se han presentado anhidrosis, cambios tróficos en la piel, fallos en el control de la temperatura e inestabilidad vasomotora. Pueden encontrarse disfunciones sexuales, específicamente impotencia. Una lesión que comprometa los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares localizadas en la región cervicodorsal puede resultar en un síndrome de Horner ipsilateral.

Síndrome de hemisección medular (Síndrome de Brown-Sequard). Se caracteriza por la pérdida de la sensación al dolor y la temperatura contralateral a la lesión, debido a interrupción del tracto espinotalámico cruzado. El nivel sensitivo usualmente se encuentra uno o dos segmentos por debajo de la lesión. La pérdida de la sensibilidad propioceptiva ipsilateral por debajo de la lesión se debe a la interrupción de las fibras ascendentes en los cordones posteriores. La sensación táctil puede ser normal o estar ligeramente disminuida. La pérdida de la sensibilidad propioceptiva puede estar relacionada más por interrupción del tracto espinocerebelar dorsal que sobre los cordones posteriores. La debilidad muscular espástica ipsilateral se debe a la interrupción del tracto corticoespinal descendente. Se encuentran signos de segunda motoneurona y sensitivos segmentarios a nivel de la lesión, debido al daño de las raíces y células de las astas anteriores a este nivel. Este síndrome es característico de lesiones extra medulares.

Síndrome medular central. Este síndrome es producido por siringomielia, hidromielia, hematomielia y tumores intramedulares. Su ubicación usual es a nivel cervical o en la unión cervicotorácica. El curso clínico es lento y progresivo y la cavidad raramente permanece limitada. Casi siempre se asocia con anomalías del cerebelo tipo Chiari I y II o Dandy-Walker, también como secuela tardía de traumas de columna, tumores de la médula espinal, aracnoiditis y raramente con mielitis. Es característico el compromiso inicial de la sensación al dolor y la temperatura debido a la afectación sobre la decusación de las fibras del tracto espinotalámico; esto resulta en termoanestesia y analgesia de distribución bilateral, con preservación de la sensibilidad táctil epicrítica y propioceptiva (disociación sensitiva).

Al progresar la enfermedad, se afectan las células de los cuernos anteriores a nivel de la lesión, que resulta en atrofia neurogénica, paresia y arreflexia. La extensión lateral resulta en un síndrome de Horner ipsilateral debido a la afectación del centro cilioespinal de Budge en lesiones de C_8 a D_2 y cifoscoliosis, por afectación de los núcleos motores ventro y dorsomedianos que inervan a los músculos paraespinales. Al extenderse al extremo ventrolateral, se afecta el tracto espinotalámico, produciendo termoanestesia y analgesia por debajo del nivel de la lesión.

Síndrome cordonal posterior. Los cordones posteriores son dañados selectivamente por tabes dorsal (neurosífilis tabética, ataxia locomotora progresiva). Resulta en afectación de la sensibilidad propioceptiva, vibratoria y disminución en la localización táctil. Cursa con ataxia sensorial y signo de Romberg positivo; en ocasiones, signo de Lhermitte.

Síndrome de la arteria espinal anterior. Se debe fundamentalmente a infarto de la médula espinal, en el territorio de irrigación de esta arteria. Existe un compromiso del asta anterior y los tractos anterolaterales, afectando funciones motoras, autonómicas (esfínteres y función sexual) y sensitivas. Hay preservación de la sensibilidad propioceptiva y vibratoria ya que no se afectan los cordones posteriores.

Síndrome posterolateral combinado. Los cordones posteriores y laterales de la médula espinal, en su porción alta, pueden ser afectados selectivamente en la degeneración combinada subaguda (DCSA) por deficiencia de vitamina B12 y en los casos de mielopatía vacuolar asociada al VIH, también en la producida por el virus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I) ligado a mielopatía, además en compresiones extrínsecas de la médula espinal; por ejemplo, espondilosis cervical. La disfunción bilateral de los tractos corticoespinales resulta en espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. Sin embargo, los reflejos pueden estar hipoactivos o ausentes, por concomitar con una neuropatía periférica.

Síndrome del asta anterior. Mejor ejemplificado en las atrofias musculares espinales, aparece debilidad muscular difusa, atrofia y fasciculaciones en los músculos del tronco y las extremidades. El tono muscular usualmente está disminuido y los reflejos profundos disminuidos o ausentes, sin afectación sensitiva.

Síndrome combinado de astas anteriores y tracto piramidal (motoneuronal). Este síndrome caracteriza a la esclerosis lateral amiotrófica, en la que los cambios degenerativos ocurren en las células de los cuernos anteriores de la médula espinal (también en los núcleos motores del tallo cerebral) y el tracto corticoespinal. La afectación bulbar o pseudobulbar es casi siempre sobrepuesta, resultando en disartria, disfagia, incontinencia emocional, espasticidad de la lengua, atrofia o debilidad.

Tractopatías. En estos casos se produce una afectación selectiva de uno o más tractos, que no se corresponden con los clásicos antes mencionados. Puede ser anterior, anterolateral. etc. Muy frecuente en la mielopatía paraneoplásica y en la esclerosis múltiple.[6]

Criterios imagenológicos

Para detectar lesión vertebral, traumática o no, a todos los pacientes se les realiza radiografía de columna cervical o dorsal, en vistas lateral y posteroanterior, de acuerdo al nivel medular afectado. Para detectar compresión medular se realiza RMI de columna cervical o dorsal, sagital T_1, T_2 y axial, para localizar la lesión en dirección anterior, posterior, lateral o central. En caso de ser negativa, se considera como mielopatía no compresiva y se realizan otros estudios como:

- RMI de cráneo, para descartar patología intracraneal.

- Estudio de líquido cefalorraquideo (LCR), citoquímico e inmunológico, para detectar bandas oligoclonales.
- Potenciales evocados multimodales, buscando multifocalidad subclínica.

En algunos casos se realizarán otras investigaciones.

Para el diagnóstico de mielitis transversa, se tomarán los criterios siguientes:

- Defecto bilateral motor, sensitivo, esfinteriano agudo o subagudo.
- Presencia de nivel sensitivo.
- No evidencia clínica ni radiológica de compresión medular.
- Progresión en 4 semanas.
- Demostración de inflamación medular: líquido cefalorraquídeo con pleocitosis o índice de inmunoglobulina G (IgG) elevado y/o RMI que revela lesión, con realce de gadolinio.[7]

El diagnóstico de esclerosis múltiple[8] se realiza según criterios de Mc. Donald, revisados del 2010. Se tomarán los criterios de Rowland[9] para el diagnóstico de mielopatía espondilótica cervical.

Si existe toma progresiva de cordones posteriores y laterales de la médula y dosificación de vitamina B12 disminuida u homocisteina elevada, se considera el diagnóstico de degeneración combinada subaguda de la médula y se indica tratamiento específico con vitamina B12.

En caso de lesión intramedular, que corresponda con tratamiento de radioterapia previa hasta de 10 años, se considera mielitis postradiación. Si existe historia familiar de enfermedad similar, de curso gradual, se considera una mielopatía hereditaria, no susceptible de tratamiento. El estudio genético será según posibilidad. Cuando no se demuestra una causa, se clasifica como mielopatía de origen desconocido (MOD).

Pruebas diagnósticas básicas o confirmatorias:

- Radiografías de columna cervical o dorsal, en vistas lateral y posteroanterior, de acuerdo al nivel medular afectado.
- Líquido cefalorraquídeo citoquímico e inmunológico.
- RMI de columna cervical o dorsal, sagital, axial T_1, T_2 y cráneo (para descartar patología intracraneal).
- Potenciales evocados multimodales buscando multifocalidad subclínica.
- Dosificación de B12 y homocisteina.
- Serología para sífilis.
- Ceruloplasmina, cobre en sangre y orina.
- Elisa para HIV y HTLV-I.
- Anticuerpos antinucleares.
- Anticardiolipina.

- Proteína C reactiva (PCR) para herpes simple 1 y 2, varicela zóster, citomegalovirus, *Epstein Barr* y enterovirus.
- Otros: encaminados a buscar neoplasia oculta, arteriografía medular, estudio genético, etcétera.

Recomendaciones terapéuticas

Metilprednisolona: 1 g/día en infusión intravenosa, por 5 días. Se aplicará en algunos casos de mielopatía compresiva, para reducir la inflamación, y en casos de mielopatía no compresiva de inicio agudo o subagudo.

Vitamina B12: 1000 µg/día, por 1 semana, después 1 vez a la semana por 1 mes. Se mantiene dosis mensual de por vida. Para la mielopatía nutricional por degeneración combinada subaguda.

Tratamiento fisiátrico: indicado en todos los casos.

Tratamiento quirúrgico: de tratarse de una mielopatía compresiva, se valora por el servicio de Neurocirugía y Ortopedia (grupo de columna), para su tratamiento quirúrgico.

Evaluación del grado de discapacidad: determinada por los grupos de clasificación de la escala ASIA[10] con respecto a los hallazgos motores y sensitivos:

- Discapacidad severa: grados A y B.
- Discapacidad moderada: grado C.
- Discapacidad leve: grado D.
- Sin discapacidad: grado E.

Complicaciones: en casos agudos o severos, las propias del encamamiento.

Seguimiento: en consulta protocolizada, al mes del alta.

Criterios de reingreso: si no disponibilidad de RMI durante su ingreso o se trate de una mielopatía de origen desconocido, se programa nuevo ingreso, para completar el estudio.

Referencias bibliográficas

1. Troya RA, Ruiz D, Gómez N. Caracterización clínica de los pacientes con mielopatías en el servicio de neurología del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Rev Cubana Neurol Neuroc. 2022; 12(2):e524. Disponible en: https://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/524
2. Mc Caughey EJ, Purcell M, Mclean AN, Fraser MH, Bewick A, Borotkanics RJ, et al. Changing demographics of spinal cord injury over a 20-year period: A longitudinal population-based study in Scotland. Spinal Cord. 2016; 54(4):270-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/sc.2015.167
3. Halvorsen A, Pettersen AL, Nilsen SM, Halle KK, Schaanning EE, Rekand T. Non-traumatic spinal cord injury in Norway 2012–2016: analysis from a national registry and comparison with traumatic spinal cord injury. Spinal Cord. 2019; 7(4):324-30. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/s41393-018-0223-7.

4. Herrera I, Garrido I, Guzmán de Villoria LJ, Ordoñez C, Rovira À. Clinical-radiological approach to nontraumatic myelopathy. Radiología. 2020. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S217351072030092
5. Ge L, Arul K, Ikpeze T, Baldwin A, Nickels JL, Mesfin A. Traumatic and nontraumatic spinal cord injuries. World Neurosurg. 2018;111:e142-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.008.
6. López E. Non traumatic myelopathies. Medicine. 2019;12(75):4401-11. DOI: https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.021
7. McCaughey EJ, Purcell M, Mclean AN, Fraser MH, Bewick A, Borotkanics RJ, et al. Changing demographics of spinal cord injury over a 20-year period: A longitudinal population-based study in Scotland. Spinal Cord. 2016;54(4):270-6. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/sc.2015.167
8. Sheremata W, Tornes L. Multiple sclerosis and the spinal cord. Neurologic Clinics. 2013;31(1):55-77. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2012.09.007
9. Rowland LP. Surgical treatment for cervical spondilotic myelopathy. Time for a controlled trial. Neurology. 1992;42:5-13. DOI: https://doi.org/10.1212/wnl.42.1.5
10. Rupp R, Biering-Sorensen F, Burns SP, Graves DE, Guest J, Jones L, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2021. Disponible en: https://meridian.allenpress.com/tscir/article/27/2/1/465525/International-Standards-for-Neurological



Esclerosis múltiple

Irma Regla Olivera Leal, Dania Ruiz García

La esclerosis múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central de origen autoinmune, en el que ocurre un proceso inflamatorio, desmielinización y daño axonal. Es más frecuente en adulto joven, en el sexo femenino y constituye la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes.[1] La presencia de las placas de desmielinización en diferentes áreas del sistema nervioso, conlleva a la diversidad de los síntomas, que pueden ser motores, sensitivos, visuales, esfinterianos, cognitivos, entre otros.

El diagnóstico requiere de los aspectos clínicos y que cumplan los criterios de McDonald (2017) de diseminación en tiempo y en espacio, en la imagen de resonancia magnética. Es fundamental excluir otras entidades que pudieran explicar los síntomas y signos el paciente.[2]

Criterios de diseminación en espacio y tiempo:

- Diseminación en espacio: puede ser demostrada por una o más lesiones hiperintensas en T_2, que son características de la esclerosis múltiple, en dos o más de las cuatro áreas del sistema nervioso central (periventricular cortical o yuxtacortical, infratentoriales y médula espinal).
- Diseminación en tiempo: puede ser demostrada por la presencia simultánea de lesiones captantes de gadolinio y no captantes en cualquier momento, o por la aparición de una nueva lesión hiperintensa en T_2 o gadolinio positivo en el seguimiento mediante resonancia magnética, con referencia a un estudio anterior.

Los estudios fundamentales que pueden apoyar el diagnóstico incluyen:

- Potenciales evocados, en busca de afectación de la vía auditiva, visual, sensitiva o motora, cuando todavía no han tenido expresión clínica alguna de ellas.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo inmunológico, en busca de índice de inmunoglobulina G elevado y/o 2 o más bandas oligoclonales (no en suero).

Este último no se requiere si cumple los criterios de diseminación temporal y espacial, pero es de utilidad cuando se requiere descartar otras entidades clínicas o no se cumplen los criterios de diseminación temporal. Otros estudios dependerán de la sospecha diagnóstica según los síntomas y signos clínicos que presente el paciente.[2]

Criterios diagnósticos

Esta enfermedad se caracteriza por evolucionar por brotes, o sea, la aparición de manifestaciones neurológicas de al menos 24 horas de duración, que pueden afectar diferentes regiones del sistema nervioso central, excluyendo la presencia de fiebre y /o infección intercurrente. Estos brotes son seguidos por remisión, o sea, resolución de los síntomas (exacerbaciones y remisiones).

Estos aspectos permiten la clasificación según el modo de evolución en dos formas fundamentales:

- Episódicas, que incluyen:
  - Síndrome clínico aislado (SCA): en este ocurre un primer episodio agudo o subagudo, con síntomas clínicos neurológicos sugerentes de trastornos desmielinizantes inflamatorios. Las imágenes de resonancia magnética sugieren lesiones desmielinizante.
  - Forma con exacerbaciones y remisiones, también denominada como brote y remisión (EMRR).
- Progresivas:
  - Progresiva secundaria, cuando el paciente ha cursado por brote y remisiones de la enfermedad y le continúa un curso progresivo de la misma.
  - Progresiva primaria, en la cual existe un empeoramiento de los síntomas clínicos desde el inicio de la enfermedad.

Ambas formas de evolución van dejando secuelas, que conllevan a la progresión y discapacidad. Se evalúa por la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS).[3]

Los pacientes con las formas episódicas pueden tener formas activas o no activas de la enfermedad. En la forma progresiva, los pacientes pueden encontrarse progresando con o sin actividad, o en una fase en que están estables, o sea, sin progresión y sin actividad (figs. 11.3 y 11.4).[4]

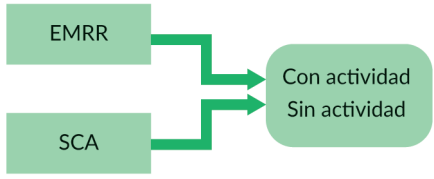


Fig. 11.3. Fenotipos de la esclerosis múltiple episódica. *Leyenda:* SCA, síndrome clínico aislado. EMRR, esclerosis múltiple con exacerbaciones y remisiones.

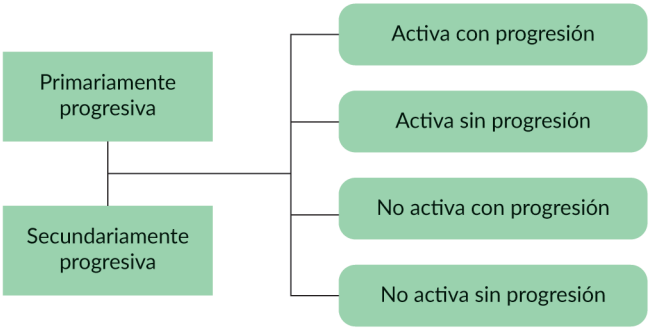


Fig. 11.4. Fenotipos de la esclerosis múltiple progresiva: primaria y secundaria.

Se considera forma agresiva de la enfermedad cuando tiene factores de riesgo de mal pronóstico: 2 brotes en el último año con progresión de la discapacidad, alta carga lesional con incremento de las lesiones en tronco y cerebelo.[5]

Una vez confirmado el diagnóstico de esclerosis múltiple, la evaluación de los pacientes requiere de un enfoque multidisciplinario y ser remitido a:

- Consulta de neuropsicología, para explorar las funciones cognitivas (no debe ser realizada durante el brote de la enfermedad) y el estado afectivo (la ansiedad y depresión son comorbilidad frecuente en estos pacientes).
- Consulta de neuroftalmología, aun cuando el paciente no ha referido trastorno visual.

El seguimiento radiológico, neuroftalmológico y cognitivo debe ser realizado anualmente, aun en casos asintomáticos y cuando existe sospecha de brote de la enfermedad. La no evidencia de actividad de la enfermedad, tanto clínica como radiológica, es denominada NEDA (*no evidence of disease activity*).[6,7]

- NEDA-3: incluye la evaluación de la recaída dado por síntomas clínicos, progresión de la discapacidad (física y cognitiva) y actividad evidenciada en las imágenes de la resonancia magnética.
- NEDA-4: incluye, además de los aspectos anteriores, la pérdida del volumen cerebral, expresión de neurodegeneración.

Tratamiento

El tratamiento específico estará orientado a:[8-10]

- Detener la recaída de la enfermedad.
- Modificador de la enfermedad.
- De los síntomas clínicos.
- Manejo de la comorbilidad.
- Rehabilitador.

Tratamiento de las recaídas:

- Primera línea: corticosteroides.
  - Metilprednisolona: 500 mg a 1 g/día, intravenoso, por 3 a 5 días.
    Según la gravedad de los síntomas, puede continuarse por vía oral con esteroides:
  - Prednisona: 1 a 2 mg/kg/día, durante una o dos semanas y reducción posterior de manera progresiva, en un periodo de dos a seis semanas.
    Solo si es estrictamente necesario, para evitar el abuso de esteroides y el riesgo de supresión adrenal. Se deben considerar los eventos adversos por el uso de estos: pirosis, úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, insomnio, cambios del humor, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, retención de sodio.
    Si el paciente no tolera la metilprednisolona, puede ser utilizado Gel ACTH, 80 a 120 unidades por 14 a 21 días, vías subcutánea o intramuscular. Si no hay respuesta adecuada o existe empeoramiento clínico, los expertos sugieren administrar un segundo ciclo de metilprednisolona, después de 15 días de haber iniciado el tratamiento para el brote.
- Segunda línea: plasmaféresis. Constituye una segunda opción de tratamiento, si hay resistencia a los esteroides y no se logra una mejoría de los síntomas de la exacerbación de la enfermedad, se pueden indicar hasta 5 sesiones. Si hay una respuesta subóptima, se puede pasar a una tercera línea de tratamiento, siempre evaluando los riesgos/beneficios de los fármacos a utilizar.
- Tercera línea: inmunosupresores (alguna de las opciones siguientes).
  - Ciclofosfamida: 200 mg/kg/día, por 4 días, intravenosa.
  - Rituximab: dos dosis de 1000 a 2000 mg cada una, que se administran con 15 días de diferencia.
  - Natalizumab: 300 mg intravenoso, una vez cada 4 semanas.

Tratamiento modificador de la enfermedad. Debe ser individualizado, considerando varios aspectos:

- Forma de evolución de la enfermedad.
- Número de brotes.
- Edad y género del paciente.
- Agresividad de la enfermedad en el momento de su diagnóstico, en relación a la carga lesional que muestran las imágenes de RM y estado clínico del paciente.
- Coexistencia de otras enfermedades.
- Adherencia al tratamiento.

*Estrategia de tratamiento para la forma clínica remitente recurrente***.** El tratamiento, aprobado por la Dirección de Alimentos y Medicamentos (FDA por su sigla en inglés), para evitar las recaídas debe ser temprano, mantenido y debe considerar dos estrategias: la escalada y el tratamiento de alta efectividad tempranamente.

La escalada se refiere a la incorporación de tratamiento modificador de baja eficacia hacia moderada y alta eficacia, es la primera sugerencia, pero esto varía en dependencia de la adherencia y tolerancia al tratamiento por parte del paciente. Si es necesario frenar rápidamente la enfermedad, se debe administrar terapia de alta eficacia desde el inicio del tratamiento.

Para el síndrome clínico aislado, forma clínica recaídas y remisiones y la secundaria progresiva y activa, son recomendados: inyectables (interferones, acetato de glatirámero), orales (esfigolimod, siponimod, ozanimod, terriflunomida).

Tratamientos específicos para las formas progresivas de la enfermedad

Siponimod: para la forma progresiva secunda, además de su utilidad para la forma de brote y remisión.

Ocrelizumab: para la forma progresiva primaria.

Interferones:

- Interferón beta 1-b (IFN beta-1-b): 0,25 mg (8 millones) subcutáneo, cada tercer día.
- Interferón beta 1ª (IFN beta-1-a): 22 mg (6 millones) y 44 mg (12 millones) subcutáneo, 3 veces por semana.
- Interferón beta 1ª avonet (IFN beta-1-a): 30 µg (6 millones) intramuscular semanal.
- IFN beta pegilado 1ª subcutáneo: 125 µg subcutáneo cada 14 días.
  - Mecanismo de acción: Disminuye el paso a través de la barrera hematoencefálica, inhibe la presentación de antígeno, restaura las células T reguladoras.
  - Efectos secundarios: cefalea, síntomas pseudogripales después de la administración del medicamento (escalofrío, fiebre), enrojecimiento, dolor o hinchazón en el punto de inyección, leucopenia, aumento de enzimas hepáticas, depresión, ideas suicidas, lesiones de pequeños vasos sanguíneos, hepatotoxicidad, reacciones alérgicas, leucopenia, trombocitopenia.
  - Precaución: requiere monitoreo de la función renal, hepática y hemograma, al menos cada 6 meses, y de la función tiroidea anual.

Acetato de glatirámero (genérico equivalente a Copaxone, aprobado en 1996) subcutáneo, 20 mg/día o 40 mg tres veces por semana.

- Reacciones adversas: exantema, dolor en el sitio de inyección, lipoatrofia, dolor precordial, disnea, erupciones.

Orales: moduladores de 1 fosfato de esfingosina (fingolimod, siponimod, ozanimod, ponezimod).

- Fingolimod (primero de la formulación oral aprobado por la FDA en el 2010) cápsula de 0,5 mg, vía oral una vez al día para adultos y niños que pesan más de 40 kg, o 0,25 mg/día por vía oral para niños que pesan 40 kg o menos.

- Mecanismo de acción: modulador de los receptores 1 fosfato de esfingosina de los linfocitos, los bloquea y evita su salida de los órganos linfáticos secundarios.
- Efectos adversos: con la administración de las primeras dosis, ha sido reportado bloqueo cardiaco y bradicardia. Síndrome de encefalopatía reversible posterior. Infecciones virales por reactivación del virus varicela zóster. leucoencefalopatía multifocal progresiva. Otros: cefalea, aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, dolor de espalda, dolor en las extremidades, edema de la macula, hipertensión arterial.
- Precauciones: al inicio del tratamiento, observar la función eléctrica cardiovascular, por la posibilidad de bradicardia. Vigilancia durante el seguimiento de la posibilidad de infecciones durante el tratamiento y dos meses después de descontinuarlo, la existencia de anticuerpos contra la varicela y, en caso contrario, vacunar al paciente. Monitorear los niveles de linfocitos, se debe suspender el tratamiento cuando disminuyan por debajo de 0,2 por 109/L o en caso de infección activa grave. Evitar embarazo durante el tratamiento y dos meses después de descontinuarlo.
- Contraindicaciones: infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca, bloqueo cardiaco. Se han reportado recaídas con lesiones desmielinizantes tumefactas, durante el tratamiento o tras detener el tratamiento. Si el paciente requirió vacunación, se inicia tratamiento al mes de haber sido vacunado. Debe evitarse la vacunación con virus vivos o atenuados durante al menos dos meses de haber recibido tratamiento. Seguimiento de los niveles de bilirrubina en el primer mes y después trimestral hasta el año y después cada 6 meses. Además de hemograma, recuento de linfocitos.

Control oftalmológico a los 3 meses. Pacientes con antecedentes de trastornos cardiovascular, se sugiere iniciar con siponimod y, si no es recomendado, con ozanimod.

Siponimod: se inicia con dosis baja y se aumenta hasta llegar a dosis final de1 a 2 mg/día.

- Efectos adversos: bradicardia, con la administración de las primeras dosis, linfopenia, edema de la mácula, aumento de las enzimas hepáticas, cefalea, hipertensión arterial, reactivación del virus de varicela zoster, cáncer de piel (carcinoma de células basales, melanoma y carcinoma de células escamosas).

Ozanimod (aprobado por la FDA en el año 2020) iniciar con 0,23 mg, con aumento de dosis cada tercer día, hasta 1 mg diario.

- Efectos adversos: infección respiratoria de las vías superiores u urinaria, aumento de enzimas hepáticas, hipotensión ortostática, dolor de espalda, bradicardia, edema macular.

Ponesimod (aprobado en el 2021): tableta 2 mg, vía oral, se incrementa a los 15 días a 20 mg/día.

- Efectos secundarios: infección de las vías respiratorias superiores, hipertensión arterial, aumento de las enzimas hepáticas, bradicardia o bradiarritmia, edema macular.

Teriflunomida (aprobado en el 2012): 7 a 14 mg/día.

- Mecanismo de acción: interfiere con la síntesis de novo de la primidina, tiene efecto citostático en los linfocitos T y B periféricos que se dividen rápidamente.
- Efectos adversos: hipertensión arterial, cefalea, pérdida de cabello, diarrea, náuseas, alteraciones hepáticas, leucopenia, parestesias en las manos o los pies, reacciones cutáneas serias.
- Precaución: antes de iniciar el tratamiento, descartar infecciones y malignidad. Monitoreo para detectar linfopenia, plaquetopenia, neutropenia. Si presencia de neuropatía periférica, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica, suspender el tratamiento.
- Contraindicado: en embarazadas y mujeres fértiles que no utilizan método anticonceptivo. En los hombres, si su pareja planea salir embarazada. El medicamento puede permanecer en la sangre hasta 2 años, aunque se deje de tomar, no administrar vacunas vivas.

Fumaratos:

– Dimetill fumarato (aprobado en el año 2013): dosis de inicio de 120 mg/12 horas, escalado a 240 mg.
  - Mecanismo de acción: es un derivado del ácido fumárico, regulan el estrés oxidativo e inhibe las citocinas proinflamatorias.
  - Efectos adversos: rubor, dolor abdominal, diarrea y náuseas, activación de infecciones como el herpes zoster y otras infecciones fuertes, provocan disminución del conteo de glóbulos blancos, alteración de la función hepática. Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva.
  - Requerimientos: Realizar hemograma completo cada 6 meses. Evaluar la función renal y hepática cada 3 o 6 meses.

Diroximelfumarato (aprobado en el 2019): cápsula de 231 mg, vía oral, dos veces al día por una semana, seguida por dos cápsulas de 231 mg dos veces al día.

- Efectos adversos más frecuentes: enrojecimiento, erupción, náuseas, vómitos, diarrea, leucopenia, trastornos hepáticos, riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Monometilfumarato: 95 mg, vía oral, dos veces al día, durante 7 días. Después continuar con 190 mg dos veces al día. La misma dosis y frecuencia que el dimetilfumarato, pero con mejor tolerabilidad que este último, tiene menos efectos gastrointestinales.

- Reacciones adversas: leucoencefalopatía multifocal progresiva, leucopenia, problemas del hígado, herpes zóster.

Medicamentos de alta eficacia:

- Cladribina (aprobado en el 2019): dosis de inducción por 5 días, con un ciclo que se repite a los 12 meses; (tabletas 10 mg) 1,75 mg/kg en dos cursos de 5 días.
  - Indicación: en la forma con recaídas y remisiones, secundaria progresiva y activa, quienes tuvieron una respuesta inadecuada a otros medicamentos modificadores de la enfermedad, no pueden tolerarlo y en formas de la enfermedad con alta actividad.
  - Mecanismo de acción: depletor selectivo de linfocitos T y B.
  - Cada semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal.
  - Efectos adversos: linfopenia, reactivación del virus del herpes zoster, infección de las vías respiratorias superiores, alteración de la función hepática, dolor de cabeza, aumento del riesgo de infecciones como hepatitis B o C, tuberculosis, además del riesgo de tumores malignos.
  - Precaución: debe descartarse enfermedad infecciosa/maligna/ inmunosupresión en pacientes que van a recibir este tratamiento, por riesgo de reactivación en alguna de ellas. En pacientes con administración previa de natalizumab y virus John Cunningham (VJC) positivo deberá vigilarse el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
  - Contraindicado: en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con hepatitis B.

Anticuerpos monoclonales: natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab. Para iniciar tratamiento con estos anticuerpos se requiere descartar previamente inmunosupresión, infecciones y malignidad. Requiere premedicación antes de la administración de monoclonal con algún esteroide (dexametasona, metilprednisolona o hidrocortisona), analgésico (metamizol o paracetamol) y antihistamínicos (difenhidramina). Realizar serología del virus hepatitis B, en caso de vacunación con virus vivos atenuados. Si antecedentes de uso de natalizumab, fingolimod y VJC positivo, deberá vigilarse riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

- Natalizumab (aprobado en el 2004) 300 mg intravenoso cada 28 días.
  - Indicación: esclerosis múltiple recurrente-remitente altamente activa.
  - Mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la molécula de adhesión celular VLA-4, muy eficaz en reducir la tasa de brotes.
  - Efectos adversos: cefalea, fatiga, infección de las vías urinarias y respiratorias, artralgias, urticaria, gastroenteritis, diarrea, vaginitis, depresión.
  - Precaución: riesgo de inmunosupresión e infecciones como leucoencefalopatía multifocal progresiva, este es más alto si ha estado infectado con el VJC, herpes virus, tuberculosis, hepatitis B o C, varicela zóster, puede ocurrir reacción de hipersensibilidad. Es importante conocer los niveles de índices de John Cunningham, para los seropositivos, por lo que se debe hacer monitoreo de los síntomas y signos cada 6 meses y serología.

Anticuerpo monoclonal antiCD20 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab):

- Rituximab: 500 mg a 1 g intravenoso, cada 6 o 12 meses. Tiempo promedio de duración de la infusión entre 4 y 4:30 horas.
  - Indicaciones: esclerosis múltiple con brote y remisión altamente activa, progresiva secundaria activa. Útil en pacientes con alta actividad de la enfermedad que fueron positivo a VJC.
  - Reacciones adversas: asociadas con infusión, infección, neoplasia.
  - Es recomendable administrarlo en bomba de infusión y considerar el esquema de tratamiento que presenta la tabla 11.2:
- Ocrelizumab (aprobado en el 2017): bulbo 300 mg, se administra en infusión intravenosa, 600 mg cada 6 meses. Primera dosis 300 mg el primer día y 300 mg dos semanas más tarde.
  - Indicación: enfermedad con recaídas y remisiones, secundaria progresiva y activa y esclerosis múltiple primaria progresiva en adultos.
  - Efectos adversos: reacciones a la infusión, las más frecuente son cefalea, rubor, prurito, erupción, irritación de la garganta, fiebre. Otros más severos: reactivación de la hepatitis B, debilitación del sistema inmunitario.
  - Precauciones: si antecedentes de uso de natalizumab, fingolimod y VJC positivo, deberá vigilarse riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Ofatumumab (aprobado en el 2020): 20 mg/semana, subcutáneo, en las tres primeras semanas, seguido por 20 mg una vez al mes, a partir de la cuarta semana.
  - Indicaciones: forma clínica con recaídas y remisiones, enfermedad secundaria progresiva y activa, en adultos.
  - Reacciones adversas: infección de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, reacciones relacionadas a la inyección y en el punto de la inyección. Otros efectos más severos incluyen infecciones, reactivación del virus de la hepatitis B.
- Alemtuzumab: 12 mg/día por infusión, por cinco días consecutivos, seguidos por 12 mg/día por tres días consecutivos un año más tarde. Fármaco de inducción, se obtienen tasas prolongadas de remisión de la enfermedad.
  - Indicaciones: forma con recaídas y remisiones, secundaria progresiva y activa, indicado en aquellos pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a dos o más tratamientos para la esclerosis múltiple.
  - Mecanismo de acción: actúa específicamente contra la molécula de superficie CD52 presente en la mayoría de las células efectoras T, B y NK, que son eliminadas a través de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, con posterior recuperación de las poblaciones celulares en un lapso de 6 meses a 1 año.
  - Efectos adversos: dolor de cabeza, fiebre, congestión nasal, náuseas, fatiga, insomnio, reacciones autoinmunes (hipotiroidismo e hipertiroidismo), trombocitopenia inmune, infección de las vías respiratorias superiores, infección herpética.

Se sugiere profilaxis con aciclovir 200 mg/día, desde la primera dosis y continuar con un mínimo de 2 meses, después de completar el tratamiento. Se ha reportado evento cerebrovascular.

- Precaución: mantener vigilancia por examen físico y laboratorio durante 2 años posterior al uso de esta medicación.

Tabla 11.2. Esquema de tratamiento de rituximab mediante bomba de infusión

Infusión	Tiempo (min)	Velocidad de infusión (mL/h)
Primera	0-30	12
	31-60	24
	61-90	38
	91-120	50
	121-150	62
	151-180	75
	181-210	88
	≥ 211	100
Segunda	0-30	24
	31-60	50
	61-90	75
	91-120	88
	≥ 121	100

Tratamiento de inducción. Se ha definido como tratamiento de inducción a una terapia que incluye el uso temprano de un medicamento inmunosupresor, seguido de una terapia de mantenimiento con un medicamento inmunomodulador a largo plazo. Entre los fármacos utilizados para este propósito tenemos el alentuzumab, mitroxantrone, ciclofosfamida.

- Mitoxantrone (aprobado en el año 2000): infusión intravenosa de 12 mg/m² cada 3 meses. Límite de dosis acumulativa de por vida de aproximadamente 8 a 12 dosis durante 2 o 3 años (140 mg/m²).
  - Indicaciones: para reducir discapacidad neurológica y/o la frecuencia de recaídas clínicas en pacientes con esclerosis múltiple secundaria (crónica) progresiva, progresiva con recaídas o esclerosis múltiple con recaídas y remisiones que empeora.
  - Efectos secundarios: náuseas, pérdida de cabello, cambios menstruales, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías urinarias, úlceras en la boca, latidos irregulares, diarrea, estreñimiento, dolor de espalda, sinusitis, dolor de cabeza, orina verde azulada, leucemia mieloide secundaria y cardiotoxicidad.

Los corticosteroides y la plasmaféresis desempeñan un papel importante en el tratamiento de los brotes, pero no deben ser utilizados como alternativa de tratamiento

modificador de la enfermedad. Los medicamentos de segunda línea (natalizumab, fingolimod y alemtuzumab) pueden usarse como tratamiento inicial en pacientes con una enfermedad agresiva. El alemtuzumab, dado su perfil de seguridad, debe ser considerad como opción de tratamiento cuando se ha fracasado con natalizumab y fingolimod, o existe contraindicaciones para el uso de estos dos medicamentos.

En los casos de retirada de natalizumab por diversas causas, es recomendable un periodo de lavado de 4 a 8 semanas entre fármacos. La opción de cambio más utilizada es fingolimod. Podrían usarse alemtuzumab, rituximab, como alternativa.

Si es necesario cambiar a otra terapia modificadora de la enfermedad, el periodo de lavado, según el fármaco utilizando debe ser el siguiente:

- Teriflunomida: carbón activado (11 días) o hasta que se alcance una concentración en plasma menor de 0,02 ng/mL (hasta 8 meses sin procedimiento de eliminación acelerada).
- Fingolimod: 8 semanas, tras recuento linfocitario normalizado.
- Natalizumab: 8 a 12 semanas.
- Alemtuzumab: 1 año tras última dosis y recuento sanguíneo normalizado.
- Cladribina: 1 año tras última dosis y recuento sanguíneo normalizado.
- Ocrelizumab/Rituximab: 6 a 12 meses tras última dosis y recuento sanguíneo normalizado.
- Otros inmunosupresores (mitoxantrone, ciclofosfamida): hasta que tenga un recuento sanguíneo normalizado.

Tratamiento sintomático. Debe cumplir con las características siguientes:

- Debe ser individualizado.
- Considerar todos los aspectos de manera integral.
- Debe tener un enfoque multidisciplinario.
- Flexible y dinámico, considerando las variaciones que se presentan en la evolución de la enfermedad.
- Explicar y discutir con el paciente y/o su familiar las alternativas de tratamiento (tabla 11.3).

Tabla 11.3. Tratamiento de los síntomas en pacientes con esclerosis multiple

Síntomas	Medicamento	Dosis
Espasticidad	Baclofeno	Iniciar con 5 mg/8 h, máximo 100 mg. Vía oral
	Tizanidina	2 - 24 mg/día, máximo 36 mg, cada 6 u 8 horas
	Diazepan	10 - 30 mg/día
	Clonazepan	0,25 - 3 mg/día
	Gabapentina	900 - 3600 mg/día
	Dantrolene	25 mg/día, máximo de 100 mg/día. Vía oral
	Tóxina botulínica	100 - 200 U por músculo, máximo 400 U

Tabla 11.3. TContinuación

Síntomas	Medicamento	Dosis
Fatiga	Amantadina	100 mg/12 h
	Modafinilo	200 - 400 mg/día
	No farmacológico	Ejercicios aeróbicos, hidroterapia, temperatura del agua 25 - 27 °C
	L-carnitina	1 g 2 veces al día
Temblor	Propranolol	40 - 120 mg/día, cada 12 u 8 horas
	Diazepan	5 - 15 mg/día
	Clonazepan	0,5 - 2 mg/día
	Isoniacida	300 -1200 mg/día, unido con piridoxina 100 mg/día
	Primidona	25 - 500 mg/día
Trastornos de la marcha	Fampridina	10 - 30 mg, dos o tres veces al día
Dolor y trastornos sensitivos	Carbamazepina	200 - 600 mg/día
	Gabapentina	300 - 2800 mg/día
	Pregabalina	75 - 600 mg/día
	Amitriptilina	25 - 75 mg/día
Vejiga hiperactiva	Oxibutinina	2,5 mg dos veces al día, máximo 20 mg dividido en dos dosis
	Toxina botulínica	Inyectada en el músculo detrusor 200 - 300 U
	Darifenacina	7,5 - 15 mg/día
	Tolterodina	2 - 4 mg/día
	Cateterización aséptica intermitente	4 a 6 ocasiones por día, disminuyendo remanentes urinarios
Nicturia	Desmopresina	0,2 mg oral, nebulizador nasal,10 µg/noche
Disfunción eréctil	Sildenafil	50 - 100 mg
	Tadalafil	5 mg/día

Se incluye tratamiento para la espasticidad, fatiga, síntomas sensitivos, trastornos genitourinarios, afectación cognitiva, cambios del humor, entre otros. En el caso de la espasticidad, entre las opciones terapéuticas se ha utilizado el baclofeno intratecal, cuando este síntoma es severo y sin respuesta a los tratamientos previos. Se administra por un catéter intratecal colocado en zona lumbar y con recargas periódicas.

La vejiga neurogénica es secundaria a las lesiones en los nervios que inervan el músculo detrusor de la vejiga urinaria y el esfínter uretral externo, que condiciona hiperactividad del detrusor y se caracteriza por poliaquiuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria o disinergia del detrusor, por la coexistencia de alteraciones irritativas y de retención. En

otros casos se presenta hiporreflexia del detrusor, que conlleva a dificultad para iniciar o mantener la micción. En ellos, la evaluación incluye realizar una historia detallada de los síntomas, examen físico, análisis de orina, evaluación del volumen de orina residual, estudio del suelo pélvico, entre otros.

Los pacientes con volumen residual mayor de 100 mL, tienen riesgo de infección urinaria recurrente, litiasis e hidronefrosis en algunos casos. Se le debe orientar al paciente que limite el consumo de alcohol y cafeína en las horas de la noche o antes de dormir, establezca horas específicas de micción para evitar urgencia urinaria y orina residual. El uso de condones urinarios y pañales pueden ser otras de las alternativas.

Los pacientes con disfagia pueden tener riesgo de broncoaspiración, desnutrición y deshidratación. Se debe evaluar las condiciones que pudieran propiciar este síntoma por video faringolaringoscopia. Entre las opciones de tratamiento están cambios en la dieta del paciente respecto a la elaboración y modo de administración de los alimentos, en algunos casos severos se requiere realizar gastrostomía.

Los trastornos del ánimo que se presentan con mayor frecuencia son la depresión y la ansiedad. Se indican los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina para la depresión, que además es de gran utilidad para el dolor, los trastornos sensitivos- Otras opciones incluyen fluoxetina (20 mg/día), paroxetina (20 mg/día), sertralina (50 mg/día).

Entre los trastornos del sueño más frecuentes reportados están el insomnio, síndrome de las piernas inquietas, hipersomnia. El manejo de estos trastornos requiere de una anamnesis detallada en busca de los factores que lo condicionan y orientar una adecuada higiene del sueño. El tratamiento farmacológico para el insomnio incluye el uso de benzodiacepinas, melatonina 5 a 10 mg/día, mitarzapina 15 a 30 mg/día.

Referencias bibliográficas

1. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. A review. JAMA. 2021;325(8):765-79. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.26858
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-73. DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983;33(11):1444-52.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2013 revision. Neurology. 2014;83(3):278-86. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560
5. Bowen JD. Highly aggressive multiple sclerosis. Contin lifelong learn Neurol. 2019;25(3):689-714 DOI: https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000731
6. Spain R. Approach to symptom management in multiple sclerosis with a focus on wellness. Continuum (Minneap Minn). 2022;28:1052-82. DOI: https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001140

7. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(4):988-1005. DOI: https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001136
8. Aguilar PA, Castillo RA, Ceballos M, Colorado HJ, Espinosa JP, Flores FG, et al. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis múltiple en pacientes del ISSSTE. Med Int Méx. 2019;35(5):732-71. DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.3284
9. Aboud T, Schuster NM. Pain management in multiple sclerosis: a review of available treatment options. Curr Treat Options Neurol. 2019;21(12):62. DOI: https://doi.org/10.1007/s11940-019-0601-2
10. Goldschmid C, McGinley MP. Advances in the treatment of multiple sclerosis. Neurol Clin. 2021;39:21–33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.09.002



Cefalea

Irma Regla Olivera Lea, María Elena Rodríguez Lafuente

Las cefaleas primarias constituyen un grupo de entidades clínicas con diagnóstico basado en las características distintivas del dolor y que hayan sido excluida causas secundarias de cefalea. Incluyen migraña, cefalea tensional y las autonómicas trigeminales, que pueden evolucionar de forma episódica o crónica.[1]

La cefalea primaria de tipo crónica, tiene como característica común que la frecuencia de dolor es igual o superior a quince días al mes, prolongándose hasta, al menos, tres meses. Es motivo frecuente de consulta en neurología y los centros dedicados a la atención especializada al paciente con cefalea. Existe un grupo de pacientes con persistencia del dolor que no responden a las terapéuticas convencionales habituales, denominada cefalea refractaria.

La cefalea refractaria ha tenido un gran impacto en la calidad de vida, se ha demostrado que es una condición discapacitante, que consume un mayor volumen de recursos sanitarios en forma de visitas al médico (atención primaria y neurología), visitas a urgencias y realización de exploraciones complementarias. Por esto, la refractariedad representa un reto terapéutico que requiere de una evaluación integral y multidisciplinaria, dado que también está asociada a múltiples comorbilidades (neuropsiquiátricas o derivadas del abuso de medicación) y empeora aún más la calidad de vida del paciente que la padece.

A este grupo de pacientes, con las características antes señaladas, le fue asignado primero el término de cefalea intratable, pero esto es indicativo de no reversibilidad. La condición de refractariedad es más apropiada, ya que no tiene por qué mantenerse en el tiempo y el paciente puede mejorar. Solo han sido definidos criterios diagnósticos para la migraña refractaria, establecidos en el año 2014.[2]

Criterios diagnósticos de migraña crónica refractaria

- Diagnóstico de migraña según la ICHD-III beta (*Internatinal Comité Headache Society, III edition*).
- No abuso de medicación asociado. El tratamiento debe ser mantenido en las dosis adecuadas para cada grupo terapéutico al menos durante tres meses.
- Ausencia de respuesta o contraindicación de, al menos, 3 moléculas pertenecientes a los siguientes grupos terapéuticos:
  - Betabloqueantes: propranolol (dosis máxima 240 mg/día), metoprolol (dosis máxima 200 mg/día), atenolol (dosis máxima 100 mg/día) o bisoprolol (dosis máxima 10 mg/día).
  - Neuromoduladores: o ácido valproico (dosis máxima 1,5 gr/día) o topiramato (dosis máxima 200 mg/día).
  - Antidepresivos tricíclicos: o amitriptilina (dosis máxima 150 mg/día).
  - Otros: flunarizina dosis máxima 10 mg/día o candesartán 16mg/día.
  - Onabotulinumtoxin A: 155 a 195 U (protocolo PREEMPT).
- Manejo adecuado de la comorbilidad psiquiátrica y otras, preferiblemente de forma multidisciplinar.
  - Deshabituación de abuso de medicación previa (ambulatorio/hospitalización).
- Debe excluirse la cefalea secundaria: con estudio de neuroimagen (RM) debe descartar patología subyacente. Estudio de líquido cefalorraquídeo (parámetros analíticos y presión de apertura) compatible con la normalidad.
  - Criterio de respuesta/eficacia: reducción en el número de días con cefalea mayor de 50 %.

Aún la comunidad científica y los expertos en el tema continúan en busca de las definiciones apropiadas para las diversas entidades clínicas. Es necesario para establecer niveles apropiados de cuidado, identificar los factores de riesgo para su progresión y mejorar los tratamientos.

Recomendaciones terapéuticas

El protocolo de actuación para todos los pacientes con cefaleas primarias crónicas, que no responden a las terapéuticas convencionales establecidas utilizadas, incluyendo tres o más alternativas de tratamiento, debe considerar los siguientes aspectos:

- Re-evaluación clínica general del paciente, incluyendo evaluación psicológica e índice de masa corporal (IMC).
- Definir si el diagnóstico es incorrecto o incompleto.
- Descartar cefalea de causas secundarias no diagnosticadas.
- Identificación de todas las comorbilidades y adecuado tratamiento de estos aspectos, incluyen sobreuso de medicación sintomática, estados afectivos negativos (ejemplo depresión, ansiedad), coexistencia de otras enfermedades que pudieran estar descompensadas y favorecer el empeoramiento de la cefalea), trastornos del sueño.
- Se le orienta al paciente que tenga un diario de cefalea.

Si se ratifica el diagnóstico de cefalea primaria crónica y es refractaria a tratamiento, iniciar con algunas de las alternativas que serán incluidas en este protocolo. Una vez logrado control del dolor con las terapéuticas utilizadas, establecer tratamiento preventivo convencional establecido, según el tipo de cefalea.

El objetivo del tratamiento debe estar encaminado a la reducción del 50 % de los días de dolor de cabeza, además de la mejoría en calidad de vida. El tiempo de tratamiento debe ser ajustado de acuerdo con la respuesta de cada paciente.

Migraña crónica refractaria

Orientar terapias combinadas con las opciones de tratamiento preventivo convencional, añadiendo uso de esteroide oral o endovenoso por corto periodo y acciones terapéuticas dirigidas al control de factores de riesgos identificados. Utilizar las opciones de tratamiento de medicina natural, así como técnica de relajación, terapia cognitiva conductual, según se requiera, después de la evaluación por psicología.

Si no se logra control con las opciones anteriores, utilizar terapias combinadas con algunas de las siguientes opciones:[3-5]

- Toxina botulínica: Onabotulinumtoxin A, 195 U, según protocolo PREEMT aprobado por FDA.[3] Las dosis utilizadas de la toxina botulínica según puntos indicados son:
  - Corrugador: 10 U (5 en cada lado).
  - Prócer: 5 U.
  - Frontal: 20 U (10 en cada lado).
  - Temporal: 40 U (20 en cada lado).
  - Occipital: 30 U (15 en cada lado).
  - Cervical paraespinal: 20 U (10 en cada lado).
  - Trapecio: 30 U (15 en cada lado).
  - Total: 155 U.
- Bloqueos anestésicos de:
  - Nervios occipitales. Con bupicaína durante 4 semanas consecutivas.
  - Del ganglio esfenopalatino.
- Anticuerpos monoclonales dirigidos al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (galcanezumab, fremanezumab) o contra su receptor (erenumab).[6] Este anticuerpo monoclonal es un neuropéptido de 37 aminoácidos miembro de la familia de la calcitonina. Se distribuye ampliamente en el sistema nervioso, en especial en estructuras anatómicas implicadas en la fisiopatología de la migraña, incluyendo el sistema trigeminovascular. Entre las opciones están:[6]
  - Erenumab (Aimovig®): 70 mg/4 semanas, vía subcutánea., Se puede incrementar a 140 mg/4 semanas.
  - Galcanezumab (Emgality®): dosis de carga 240 mg vía subcutánea y después 120 mg/mes.
  - Fremanezumab (Ajovi®): 225 mg/mes o 675 mg/3 meses, vía subcutánea.

- Dispositivos neuromoduladores. En los últimos años se han desarrollado varios dispositivos de neuromodulación que actúan a nivel central o periférico en el tratamiento de cefaleas y neuralgias craneofaciales refractarias a los tratamientos farmacológicos.

El principio objetivo es el bloqueo o modificación controlada y reversible del sistema nociceptivo a través de la estimulación de los nervios periféricos, del nervio vago, médula espinal cervical o del cerebro a nivel cortical o profundo. Algunos dispositivos de neuromodulación son de autoaplicación externa (no invasivos) y otros requieren implantación quirúrgica.

Para abortar la crisis en pacientes con migraña crónica refractaria pueden ser utilizadas algunas de las opciones siguientes:

- Esteroides: metilprednisolona 500 mg/día o dexametasona (85) 8 mg/12 u 8 h (por 5 días). Ambas intravenosas.
- Antinflamatorios no esteroideos: ketorolaco 30 mg/12 u 8 h, ketoprofeno 100 mg/12 h. Ambos intravenosos.

Las siguientes opciones puede ser combinadas con antieméticos, como la metoclopramida 10 mg/12 h, intravenosa.

- Otras opciones:
  - Divalproato de sodio: 300 a 1200 mg, intravenoso.
  - Neurolépticos atípicos: como haloperidol 1,25 mg/12 horas, intravenoso.
  - Quetiapina: 50 a 200 mg/día, vía oral.

Solo en casos de no lograr control de las crisis con ninguna de las opciones anteriores, pudiera ser considerado el uso de propofol en infusión en unidad de cuidado intensivo, con dosis máxima de 80 mg. En caso de lograr el control, establecer tratamiento preventivo según experiencias anteriores en cada caso y la coexistencia de enfermedades en el paciente (tabla 11.4).[7]

El tratamiento preventivo estará indicado cuando:

- Las crisis afectan la calidad de vida de forma significativa.
- La frecuencia es mayor a tres crisis de dolor intenso por mes.
- Es menor a 3 crisis por mes, pero se presentan de forma muy intensa, se asocian a manifestaciones neurológicas focales o tienen una duración prolongada.
- Pacientes con migraña crónica.

Como principio debe considerar los siguientes aspectos:

- Comenzar con dosis baja y aumentarla progresivamente según tolerancia y efecto terapéutico.
- Revisar la coexistencia de otras enfermedades y tratamiento, así como los posibles efectos adversos.
- El objetivo es reducir la frecuencia de las crisis al menos en un 50 %.

Tabla 11.4. Opciones de tratamiento preventivo en la migraña

Medicamentos	Dosis	Sugerencia en enfermedad coexistente	Precaución y/o efectos adversos más frecuentes
Topiramato (de elección en la migraña crónica)	25 - 100 mg/día Vía oral	Epilepsia, obesidad	Precaución en pacientes con litiasis renal, hepatopatías o glaucoma, no recomendar en las embarazadas.
Betabloqueadores			
Propranolol	40 - 100 mg/día Vía oral	Enfermedad cardiovascular	Hipotensión arterial, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, precaución en enfermedad vascular periférica y depresión
Metoprolol	50 - 200 mg/día Vía oral		
Atenolol	25 - 100 mg/día Vía oral		
Ácido valproico	250 - 1000 mg/día Vía oral	Epilepsia Trastorno bipolar	Riesgo de hepatopatías, no recomendable en embarazada, mujeres jóvenes, enfermedad hepática grave, pancreatitis
Amitriptilina	12,5 - 75 mg/día Vía oral	Insomnio o depresión	Sequedad de la boca, somnolencia Precaución en: glaucoma, hiperplasia benigna de próstata, ancianos
Toxina botulínica	155 U, en 31 puntos, cada 3 o más meses (según respuesta)		Punto de inyección, dolor de cuello, dolor de cabeza, empeoramiento de la migraña, debilidad muscular y ptosis palpebral
Flunarizina	5 - 10 mg/día Vía oral	Hipertensos	Depresión, hipotensión, asma, arritmia
Venlafaxina	5 - 150 mg/día Vía oral	Depresión o ansiedad	Hipertensión
Pregabalina	50 - 150 mg/día	Dolor	Somnolencia, mareos, náuseas
Gabapentina	300 - 2400 mg/día	Dolor	Somnolencia, mareos, náuseas

Cefalea tensional crónica

Las mismas recomendaciones establecidas para todo tipo de cefalea refractaria. El tratamiento preventivo para este tipo de cefalea es:[7,8]

- Amitriptilina: igual dosis que en la migraña.
- Venlafaxina: igual dosis que en la migraña.

Cefalea autonómica trigeminal crónica y refractaria

- Cefalea autonómica trigeminal crónica:
  - Cefalea en racimos crónica.
  - Hemicránea paroxística crónica.
  - Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT) crónico.
  - Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con síntomas autonómicos craneales (SUNA) crónico.
  - Hemicránea continua.

El tratamiento requiere de la evaluación multidisciplinaria, se establecerá según los factores identificados que propician la refractariedad al mismo.[9]

Cefalea en racimo crónica. En pacientes que no responden a las terapias convencionales para el tratamiento de la cefalea en racimo (tablas 11.5 y 11.6), se pueden utilizar estas alternativas terapéuticas:

- Esteroides: vía endovenosa 500 – 1000 mg/día.
- Ácido valproico: 500 y 2000 mg/día.
- Gabapentina: 900 y 3600 mg/día.
- Baclofeno: 10 a 30 mg/día.
- Clonidina: 5 a 75 mg, vía transdérmica. Efectos secundarios astenia e hipotensión.
- Melatonina: 9 a 10 mg/día.
- Onabotulinumtoxin A: 50 U en la región frontal bilateral y en las regiones temporal, occipital y cervical ipsilateral al dolor.
- Galcanezumab (anticuerpo monoclonal antipéptido asociado al gen de la Calcitonina): 300 mg/mes por vía subcutánea.[10]

Tabla 11.5. Tratamiento preventivo de la cefalea en racimo

De transición	Medicamentos	Dosis
Corticoides	Prednisona	60 mg/día, 3 a 5 días, vía oral, disminuir a 10 mg cada 3 días
Ergotamínico	Ergotamina y dihidroergotamina	1 - 4 mg, vía oral
Triptanes	Naratriptán	2,5 mg/12 h, vía oral
	Eletriptán y frovatriptán	2,5 - 5 mg/día, vía oral

Tabla 11.6. Tratamiento preventivo retardado

Medicamento	Dosis	Precauciones
Verapamilo (de elección)	240 mg/día, vía oral	Realizar electrocardiograma antes de cada incremento de dosis
Topiramato	100 - 200 mg/día, vía oral	En la nefrolitiasis
Carbonato de litio	200 mg cada 7 días, vía oral, hasta observar mejoría o se alcanzan niveles de litemia adecuados	Evitar su uso con otros fármacos antidepresivos Puede provocar temblor, nerviosismo

Tratamiento quirúrgico. Solo está indicado en pacientes refractarios al tratamiento médico y pueden ser:

- Lesivos: ablación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser, rizotomía trigeminal sensitiva y descompresión microvascular del trigémino.
- Neuroestimulación periférica o central (estimulación no invasiva del nervio vago y estimulación ipsilateral del ganglio esfenopalatino).[8,9]

Hemicránea continua:

- Indometacina: 25 a 150 mg/día, si no hay respuesta, utilizar:
- Topiramato: 100 a 200 mg/día.

Pueden combinarse ambos. Si no respuesta, considerar el uso de melatonina 6 a 10 mg/día.

Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración. Es la más refractaria al tratamiento. Entre las opciones terapéuticas a considerar están:[8]

- Topiramato: 50 a 300 mg/día. Ha demostrado beneficios.
- Otras opciones incluyen:
  - Lamotrigina: 25 a 600 mg/día.
  - Gabapentina: 800 a 2700 mg/día.
  - Carbamacepina: 600 a 1200 mg/día.
  - Zonisamida: 300 mg/día.
  - Oxcarbacepina: 300 a 600 mg/día.

En la cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con síntomas autonómicos craneales, se puede utilizar lamotrigina y gabapentina.

- Terapias de acción corta en casos de dolor muy intenso y refractario. Utilizar esteroides vías endovenosa u oral, o lidocaína intravenosa 1 a 3 mg/kg/h.
- Algunos autores reportan bloqueo bilateral del nervio occipital mayor con bupivacaína, o la infiltración con onabotulinumtoxin A.

Referencias bibliográficas

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders (3rd edition). Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. DOI: https://doi.org/10.1177/0333102417738202
2. Martelletti P, Katsarava Z, Lampl C, Magis D, Bendtsen L, Negro A, et al. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. J Headache Pain. 2014;15:47. DOI: https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-47
3. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. Headache. 2010;50:1406-1418. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01766.x
4. Jurado C, Gil R, Forero L. Migraña crónica y migraña crónica refractaria. Guía oficial de cefaleas 2019. Madrid: Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología, Medea. pp. 34-61.
5. Mungoven TJ, Henderson LA, Meylakh N. Chronic Migraine pathophysiology and treatment: A review of current perspectives. Front. Pain Res. 2021;2:705276. DOI: https://doi.org/10.3389/fpain.2021.705276
6. Dodick DW. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: Evidence review and clinical implications. Cephalalgia. 2019;39(3):445-458. DOI: https://doi.org/10.1177/0333102418821662
7. Santos S, Pozo P, editores. Manual de práctica clínica en cefaleas. Recomendaciones, diagnóstico, terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Madrid: Luzán 5 Health Consulting, S.A; 2020. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/2020/ManualCefaleas2020.pdf
8. Gómez A, González C, Viguera J, editores. Guía práctica de cefaleas SANCE. 2021: Grupo de estudio de cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología. Madrid: Medea, Medical Education Agency S.L; 202. Disponible en: https://www.saneurologia.org/wp-content/uploads/2021/02/Guia-Pr%C3%A1ctica-Cefaleas-SANCE-2021.pdf
9. Miller S, Watkins L, Matharu M. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation: a cohort of 51 patients. Eur J Neurol. 2017;24(2):381-390. DOI: https://doi.org/10.1111/ene.13215
10. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. N Engl J Med. 2019;381(2):132-141. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813440



Síndrome de apnea obstructiva durante el sueño

Yaimí Rosales Mesa, Arelys Pérez Cué, Raúl Calderín Bouza

El síndrome de apnea obstructiva del sueño es un trastorno de elevada prevalencia, caracterizado por episodios obstructivos de la vía aérea superior que conducen a hipoxia intermitente y fragmentación del sueño. Afecta al 17 % de la población total y del 40 al 70 % de la población obesa. Predomina en hombres obesos de mediana edad. Múltiples estudios han identificado a este síndrome como un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares.[1,2] La evidencia emergente indica que los trastornos metabólicos pueden exacerbar el trastorno del sueño, reflejo de una relación bidireccional entre este síndrome y el funcionamiento metabólico.[3]

Produce amplios efectos perjudiciales para la salud, desde un aumento de la somnolencia diurna hasta un riesgo de muerte cuatro veces superior.[4] Los factores de riesgo a considerar en la evaluación de estos pacientes son: edad, sexo masculino, obesidad (más del 70 % está sobrepeso u obeso), deformidades craneofaciales o del tejido blando de la vía aérea superior, insulinorresistencia y síndrome metabólico con su clúster de situaciones clínicas asociadas.[3] Esta información es importante para decidir quién requiere polisomnograma (PSG), técnica costosa y consumidora de tiempo que registra de modo simultáneo múltiples variables fisiológicas durante el sueño.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se asocia a excesiva somnolencia diurna, fatiga y déficit de atención, por lo que incrementa el riesgo de accidentes y disminuye, entre otros, el rendimiento cognitivo y la calidad de vida. El trastorno impide dormir en la misma habitación que la pareja. Numerosos estudios demuestran que consumo de fármacos y gastos en recursos médicos es mayor, al igual que la incidencia de depresión y disfunción sexual.

En particular, cuando el trastorno es moderado o severo y no recibe tratamiento, aumenta el riesgo de un amplio rango de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial y pulmonar, cardiopatía isquémica, arritmias e insuficiencia cardiaca.[2,4]

El estándar dorado para el diagnóstico es el polisomnograma, que detecta los períodos de reducción de la respiración (hipopnea) o cese (apnea), coincidentes con esfuerzo respiratorio y define la gravedad del síndrome por el índice de apnea-hipopnea (IAH). Una persona con síndrome de apnea obstructiva del sueño leve presenta de 5 a 15 eventos de apnea-hipopnea por hora, mientras que en el moderado o grave, varía de 15 a 30, o más de 30 eventos/h, respectivamente.

Los eventos de apnea conducen a reducciones intermitentes en la saturación de oxígeno (SaO_2) y elevaciones del dióxido de carbono en la sangre, lo que desencadena breves, pero repetidos microdespertares que resultan en fragmentación del sueño y contribuyen a la excesiva somnolencia diurna.[3,5] Se estima que una persona con síndrome de apnea obstructiva del sueño grave puede alcanzar niveles de saturación de oxígeno tan bajos como 76 %, cifras que desempeñan un papel clave en las secuelas del trastorno.

Las investigaciones confirman que el tratamiento adecuado de este trastorno del sueño puede mejorar el control de las crisis en personas con epilepsia refractaria. Por otro lado, es alto el riesgo de complicaciones perioperatorias. Varios autores señalan que, sin tratamiento, el riesgo general de muerte es 2 a 3 veces superior en el severo. Es oportuno señalar que el reflujo gastroesofágico/faringolaríngeo es frecuente, aunque no se ha dilucidado si existe una relación causal o es un simple reflejo de factores de riesgo en común.[6]

Aunque se ha comprobado que la terapia reduce no solo los síntomas propios del trastorno de sueño y de las comorbilidades, sino los costos sanitarios; en la práctica no existe uniformidad en el manejo. Una de las posibles causas es la diversidad de especialidades relacionadas con la atención a los pacientes. Es evidente la importancia de homogeneizar el diagnóstico y tratamiento de esta entidad clínica, motivación fundamental de este protocolo asistencial.

Diagnóstico

Los datos obtenidos por medio de la anamnesis, al paciente y al testigo de su sueño, acerca de los síntomas que se especifican a continuación, junto al examen físico, son esenciales para la impresión diagnóstica inicial. Puede aplicarse la escala de Epworth, método subjetivo para conocer el nivel de somnolencia.

Síntomas del síndrome de apnea obstructiva del sueño por orden de frecuencia de aparición:

- Nocturnos:
  - Ronquidos.
  - Apneas observadas.
  - Sensación de asfixia.
  - Nicturia.

  - Sueño intranquilo.
  - Sudoración.
  - Somniloquia.
- Diurnos:
  - Excesiva somnolencia diurna.
  - Pérdida de memoria.
  - Irritabilidad.
  - Déficit cognitivo.
  - Cefalea matutina.
  - Depresión.
  - Disminución de libido, impotencia.

Examen físico. Su normalidad no excluye el diagnóstico. Se tienen en cuenta los siguientes elementos:[4, 7]

- Antropométrico: índice de masa corporal, circunferencia del cuello y abdominal.
- Cardiovascular: tensión arterial, auscultación.
- Respiratorio.
- Otorrinolaringológico.
- Inspección y palpación del cuello.
- Exploración craneofacial.

En ausencia de obstrucción anatómica, gran parte de la fisiopatogenia del síndrome de apnea obstructiva del sueño se ha centrado en uno de sus principales factores asociados: el síndrome metabólico. Existen evidencias de que puede iniciar el desarrollo o agravar las alteraciones metabólicas individuales que forman la constelación de este síndrome. Por otro lado, sus componentes, en particular la obesidad central y la insulinorresistencia/diabetes mellitus tipo 2, influyen en el desarrollo del síndrome de apnea obstructiva del sueño, por lo que se ha propuesto que este último puede ser un componente del síndrome metabólico.[3,5]

Gran parte de la insulinorresistencia inducida por hipoxia intermitente se atribuye a la actividad simpática elevada, habitual en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. La insulinorresistencia, definida como la incapacidad de la insulina para actuar a concentraciones normales en los órganos diana (hígado, tejido adiposo y músculo esquelético), parece estar más relacionada con este síndrome que la hiperglucemia en ayunas o la variabilidad de la glucosa.[3] Como indicador de la sensibilidad a la insulina, o sea, la estimación de la insulinorresistencia, se utiliza el Índice IR-HOMA (*homeostasis model assessment*) o evaluación con el modelo homeostático. Es una accesible y simple alternativa a los métodos complejos empleados en la investigación médica para evaluar estos parámetros fisiológicos.[8]

Diagnóstico definitivo. Ante la sospecha clínica debe realizarse un polisomnograma nocturno, para llegar al diagnóstico definitivo y clasificar la intensidad. Para la prioridad del estudio hay que tener en cuenta las condiciones clínicas del paciente y la disponibilidad asistencial.

Polisomnograma convencional: consiste en el registro vigilado y simultáneo de múltiples variables neurofisiológicas y cardiorrespiratorias, para evaluar cantidad y calidad del sueño, así como identificar los eventos respiratorios y su repercusión sistémica. Se realiza en el laboratorio de sueño, preferentemente en la noche o en el horario habitual en que el paciente duerme, durante un mínimo de 6,5 h y con al menos 3 h de sueño. Es recomendable que incorpore monitorización del flujo aéreo mediante trasductor de presión nasal, al igual que técnicas no invasivas de capnografía, transcutáneas, cánulas nasales o buconasales, para medir el CO_2 exhalado en pacientes con sospecha de hipoventilación sostenida, sin apneas evidenciables.

El tiempo de tránsito del pulso es otra variable, inversamente correlacionada con la tensión arterial, que consiste en el tiempo que tarda la onda de presión del pulso sanguíneo en recorrer desde la válvula aórtica a la periferia, útil para diferenciar entre apneas centrales y obstructivas. Durante una misma noche es posible diagnosticar y, a la vez, determinar el nivel de presión positiva de aire que requiere cada paciente en particular. Para esto es imprescindible administrar presión continua positiva de aire sobre la vía aérea en el laboratorio del sueño.

El polisomnograma permite:

- Establece el diagnóstico al detectar las apneas y clasificarlas.
- Distinguir entre el sueño y la vigilia, identificar fases del sueño y detectar alertas inconscientes o despertares de breve duración *(arousals*).
- Confirmar presencia y severidad del trastorno.
- Identificar pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones.
- Guíar la selección de tratamiento adecuado.
- Determinar la presión efectiva de presión positiva en la vía aérea.
- Referencia para subsecuente efectividad de la terapéutica.
- Ideal cuando existe comorbilidad o sospecha de otros trastornos del sueño.

Polisomnograma portátil: variante del polisomnograma convencional que posibilita el estudio en la cama hospitalaria o domiciliaria del paciente. Por lo general, registra menor número de variables. Considerada una alternativa útil cuando es alta la sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño, en pacientes sin comorbilidades que incrementen el riesgo de otros trastornos respiratorios durante el sueño.

Apnea. Ausencia o reducción (menor del 90 %) del flujo aéreo bucal y/o nasal con una duración mínima de 10 segundos (sensor óptimo termistor). Acorde a la detección por las bandas toracoabdominales será clasificada en:

- Obstructiva: asociada a persistencia del esfuerzo ventilatorio.
- Central: ausencia de esfuerzo ventilatorio.
- Mixta: combinación de las anteriores.

Hipopnea. Obstrucción parcial de la vía aérea superior durante al menos 10 segundos (sensor óptimo cánula nasal), que produce disminución (entre 30 y 90 %) del flujo aéreo bucal y/o nasal, asociada a microdespertar y/o desaturación de oxígeno (mayor del 3 %).

Índice apnea-hipopnea**:** número de episodios de apneas e hipopneas por hora de sueño. Define la presencia y severidad del trastorno. Valor normal: menos de 5 eventos/h.

Esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares: eventos durante al menos 10 segundos, asociados a disminución de la presión nasal de aire y/o incremento del esfuerzo respiratorio que terminan en un micro despertar. El sensor óptimo para su detección es la cánula nasal.

Índice de alteración respiratoria: (respiratory disturbance índex, RDI) consiste en la suma del número de apneas e hipopneas por hora de sueño y el número de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares, dividida por las horas de sueño. Si el equipo es portátil y no permite detectar las etapas de sueño, el índice se refiere al número de apneas e hipopneas por hora de registro, no por hora de sueño. Algunos datos sugieren que aporta información clínica diferente a la del Índice apnea-hipopnea.

Índice de eventos respiratorios: medida de eventos respiratorios por unidad de tiempo registrado, obtenida con equipos portátiles que engloban menor número de variables. Puede subestimar la severidad del síndrome o no detectarlo.

Criterios diagnósticos. Según la clasificación internacional de trastornos del sueño, en su tercera edición del 2014, para el diagnóstico en adultos se requiere la presencia de:

- 5 o más eventos respiratorios predominantemente obstructivos (apneas obstructivas y mixtas, hipopneas o esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares) por hora de sueño en el polisomnograma convencional o por horas de registro en el portátil, asociados como mínimo a uno de los síntomas o signos siguientes:
  - Somnolencia, fatiga, sueño no reparador o insomnio.
  - Despertares asfícticos.
  - Ronquido habitual y/o interrupciones en la respiración, notadas por algún observador.
  - Trastorno médico o psiquiátrico (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto cerebral, diabetes *mellitus* tipo 2, déficit cognitivo, depresión).
- Alternativa: 15 o más eventos respiratorios predominantemente obstructivos (apneas, hipopneas o esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares) por hora de sueño en el polisomnograma convencional o por horas de registro en el portátil, aunque no exista clínica sugestiva.

La fibroscopia, estroboscopia y técnicas de imágenes son llevadas a cabo y/o valoradas por el otorrinolaringólogo para detectar sitios y grado de obstrucción anatómica en las vías aéreas superiores.

Diagnóstico diferencial. En general, el diagnóstico diferencial requiere del polisomnograma. Las principales entidades a considerar aparecen a continuación:

- Movimientos periódicos de los miembros durante el sueño.
- Trastorno del ritmo sueño-vigilia por turnos de trabajo.
- Narcolepsia.
- Apnea central del sueño.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Asma bronquial.
- Enfermedad neuromuscular.
- Ronquido.
- Reflujo gastroesofágico/faringolaríngeo.
- Crisis epilépticas nocturnas.
- Ataques de pánico.

Tratamiento

En primer lugar, deben indicarse en conjunto con la terapia específica para las comorbilidades, un grupo de medidas generales:[5, 9]

- Higiene del sueño (horario regular y suficiente).
- Erradicar el tabaquismo.
- Evitar consumo de alcohol, medicamentos sedantes y relajantes musculares.
- Control de enfermedades asociadas (alteraciones nasales, hipotiroidismo, reflujo gastroesofágico/faringolaríngeo, acromegalia).
- No conducir vehículos ni emprender otras actividades riesgosas si sienten somnolencia.
- Tratamiento postural: evitar decúbito supino (colocar objeto molesto en la espalda) si el índice de apnea-hipopnea en esta posición es al menos el doble del que ocurre en decúbito lateral (niveles 3 y 4 de evidencia), inclinar 30° la cabecera de cama.
- Disminuir peso corporal: la mayoría de los pacientes así lo requieren, aun si utilizan presión continua positiva de aire nasal o dispositivos intraorales (niveles 2 y 3 de evidencia). Una reducción del peso entre el 10 y 15 % se traduce en una disminución del índice de apnea-hipopnea entre el 26 y 50 %. En caso de obesidad mórbida, puede valorarse cirugía bariátrica, resolutiva del síndrome de apnea obstructiva del sueño en el 85,7 % de los casos. Aunque la disminución de peso suele ser efectiva, es frecuente el fracaso a largo plazo de los programas para reducir peso, como parte del tratamiento de cualquier enfermedad.[1,10]

Presión positiva de aire en la vía aérea. Modalidad más eficaz de tratamiento. Incluye presión continua positiva de aire sobre la vía aérea y sus variantes binivel (biCPAP), autoajustable (autoCPAP o APAP) y la servoventilación adaptativa (ASV, *adaptive*

servo-ventilation). Esta última suministra una presión variable de aire inspiratorio superpuesta a un bajo nivel de presión continua positiva de aire y es útil en pacientes con apneas centrales emergentes (consecuencia de la presión continua positiva de aire), con apneas secundarias (infarto cerebrovascular, enfermedad renal) o en tratamiento con opiodes.[5,9]

Estos equipos están constituidos por una mascarilla nasal o nasobucal conectada a un compresor de aire que evita el colapso de la vía aérea superior. A pesar de no ser una terapia curativa, es aceptada por unanimidad como tratamiento de elección en los casos moderados y severos, también de preferencia en pacientes sintomáticos, aunque el trastorno sea leve. Recomendada para combatir la somnolencia (nivel 1 de evidencia).

Dispositivos intraorales. Se introducen en la cavidad oral para mantener el tejido blando orofaríngeo alejado de la pared faríngea posterior. Existen numerosos tipos, lo que dificulta la realización de revisiones sistemáticas. Deben ser elegidos y ajustados a un paciente concreto por personal especializado (ortodoncista), con experiencia en el uso de estos dispositivos y en el manejo de pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mejoran el estado de alerta y la calidad de vida (nivel 3 de evidencia).

Indicaciones:

- De primera línea en casos leves o leve/moderados con índice de masa corporal normal.
- De segunda línea en casos severos con intolerancia o fracaso de la presión positiva de aire.

Modalidades:

- Retenedores de la lengua: útiles cuando existe escasa dentición, trastornos témporo-mandibulares o limitación para abrir la boca. Poco usados.
- Dispositivos de avance mandibular: preferible el tipo ajustable que se adhiere a las arcadas dentarias superior e inferior para producir protrusión mandibular. El ajuste requiere semanas o meses, hasta que los síntomas se resuelvan o se alcance la protrusión máxima tolerada. A continuación, debe practicarse un estudio del sueño para comprobar el grado de mejoría objetiva del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Es la modalidad más estudiada y de mejores resultados, por lo cual los siguientes aspectos se refieren a esta:

  Contraindicaciones:

  • Necesidad de inicio rápido del tratamiento.
  • Hipoxemia severa durante el sueño.
  • Dentición insuficiente.

- Disfunción de la articulación temporomandibular.
- Enfermedad periodontal activa.
- Enfermedades de la mucosa que contacta con los dispositivos (pénfigo, aftosis aguda recidivante, leucoplasias).

Efectos secundarios:

- Dolor en la arcada dentaria, sialorrea, xerostomía.
- Molestias, disfunción o remodelación de la articulación temporomandibular.
- Irritación gingival, migración de estructuras dentarias y modificaciones oclusales.

Intervención quirúrgica. Útil cuando las alteraciones otorrinolaringológicas y maxilofaciales corregibles por cirugía son la causa del trastorno. Debe indicarse en pacientes que rechazan la terapia conservadora y que están médicamente estables para someterse al procedimiento quirúrgico.

La exploración endoscópica bajo sueño inducido farmacológicamente (DISE, *drug induced sedation/sleep endoscopy*), se realiza para valorar el tratamiento quirúrgico sobre las partes blandas de la vía aérea superior, pues puede condicionar la estrategia terapéutica. Se recomienda para descartar a pacientes con cierre circular completo de paladar, previo a la cirugía del estimulador del hipogloso. Esta técnica se beneficia de una curva de aprendizaje, tanto para la clasificación de los colapsos como para su interpretación y selección del tratamiento, debido a que no todos los colapsos necesitan ser tratados para la curación de los pacientes. Por lo tanto, se recomienda que el equipo encargado de realizarla tenga experiencia en la sedación e interpretación de los hallazgos.

La reconstrucción de la vía aérea superior a través de la úvulopalatofaringoplastia y sus variantes, son las técnicas de mayor empleo (niveles 3 y 4 de evidencia). El proceder implica reducir, ajustar y/o reposicionar el paladar blando y estructuras orofaríngeas relacionadas. Reducir, extirpar o reconfigurar la úvula puede incluirse como parte de la técnica. La selección de la variante óptima dependerá de las características anatómicas y funcionales de la región superior de la faringe y el paladar de cada paciente. Por último, la traqueostomía, método quirúrgico de sustitución está indicada en situaciones de urgencia para evitar la muerte del paciente.

Ninguna opción terapéutica es aceptada o usada por todos los pacientes, lo que posibilita al médico considerar las alternativas disponibles según las particularidades clínicas y preferencias del paciente.[5,9] Las normativas o algoritmos terapéuticos pueden ser rígidos y simplistas en ocasiones, pero resultan útiles cuando se enmarcan en un contexto clínico adecuado y no prima el resultado de una determinada prueba, por lo cual sugerimos el

siguiente algoritmo (fig. 11.5):

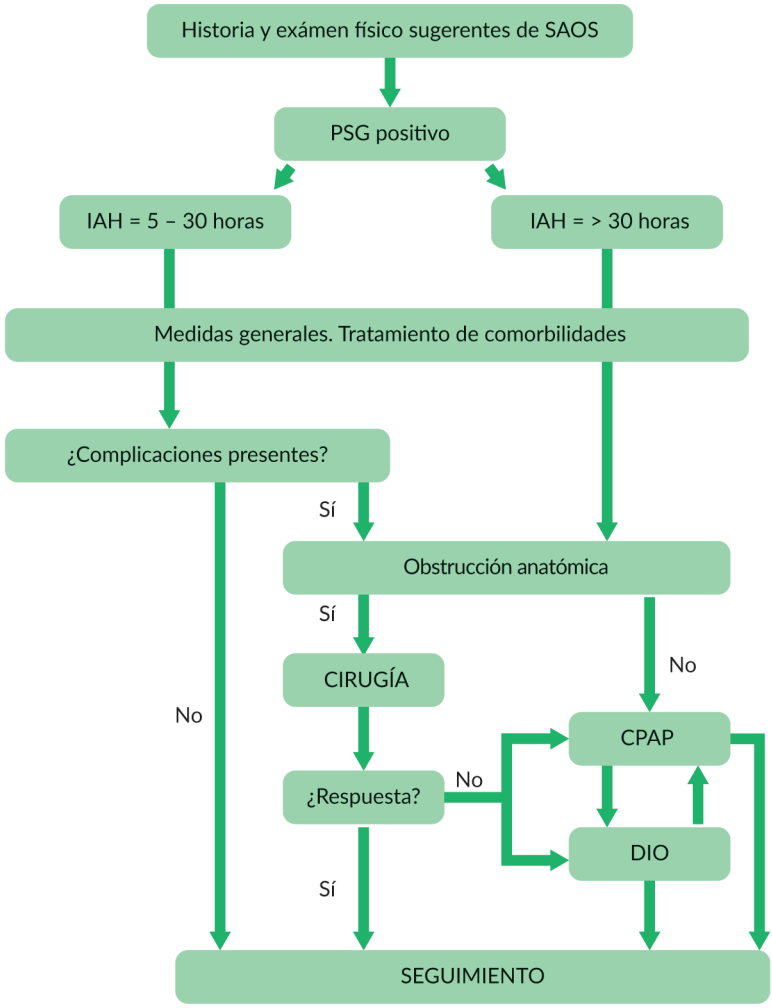


Fig. 11.5. Algoritmo terapéutico en la apnea del sueño. *Leyenda:* SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño. PSG, polisomnograma. IAH, índice de apnea-hipopnea. CPAP, presión continua positiva de aire sobre la vía aérea. DIO, dispositivos intraorales.

Seguimiento. Varía de acuerdo al tratamiento específico:

– Presión positiva en la vía aérea: cada vez que sea necesario durante las primeras semanas, incluso por vía telefónica. Para identificar y tratar rápidamente cualquier efecto adverso que pueda afectar la adherencia terapéutica. En general, una vez lograda la adherencia, se valorará la resolución de los síntomas a los 3 y 6 meses, después 1 o

2 veces al año. En caso de cambio de 10 % en el peso corporal, persistencia o reaparición de los síntomas, es aconsejable repetir el polisomnograma para posible reajuste de la presión.

- Dispositivos orales: de forma periódica al inicio para valorar tolerancia, efectos secundarios inmediatos y resultados subjetivos del tratamiento. Al alcanzar el porcentaje de avance mandibular que indique desaparición de los síntomas, debe realizarse polisomnograma con el dispositivo. Continuar seguimiento con el dentista cada 6 meses durante el primer año y después al menos anualmente. El especialista en sueño, en contacto con el ortodoncista, es consultado si empeoran o recurren los síntomas.
- Tratamiento quirúrgico: realizado por el personal que intervino al paciente. Implica curación de la herida, resultados anatómicos, aparición de efectos secundarios y complicaciones. Al desaparecer el edema y curarse por completo la herida (1 a 3 meses después) se valora la evolución de los síntomas. La frecuencia de las consultas es similar a la aplicada para la presión continua positiva de aire sobre la vía aérea por parte del especialista en sueño, para monitorizar recurrencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Debe comprobarse objetivamente a corto (6 meses) y largo plazo (1 a 5 años) la desaparición de las apneas e hipopneas mediante el polisomnograma, pues han sido descritas recaídas a pesar de una buena respuesta inicial. El tratamiento de otras enfermedades, como la hipertensión arterial, puede requerir modificaciones después de terapia exitosa para el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Si persiste la somnolencia, confirmar adherencia al tratamiento y excluir otras causas del síntoma. Al ser descartadas, evaluar relación riesgo/beneficio para prescribir modafinil 200 a 400 mg vía oral en una dosis matutina, o armodafinil 15 a 200 mg.

Referencias bibliográficas

1. Carneiro A, Díaz A, Guillén A, Buela G. Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: Systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2019;1-13. DOI: https://doi.org/10.1111/obr.12824
2. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: A review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. J Am Heart Assoc. 2019;8(1):e010440. DOI: https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010440
3. Pugliese G, Barrea L, Laudisio D, Salzano C, Aprano S, Colao A, et al. Sleep apnea, obesity, and disturbed glucose homeostasis: epidemiologic evidence, biologic insights, and therapeutic strategies. Curr Obes Rep. 2020;9(1):30-38. DOI: https://doi.org/10.1007/s13679-020-00369-y

4. Pérez-Cué A, Montás MV, Tamargo TO, Rosales Y, Quesada S. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño. Rev Cubana Otorrinolaringol. 2020;21(1):e133. Disponible en: https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/133
5. Randerath W, de Lange J, Hedner J, Ho JP, Marklund M, Schiza S, et al. Current and novel treatment options for obstructive sleep apnoea. ERJ Open Res. 2022;8:00126-2022. DOI: https://doi.org/10.1183/23120541.00126-2022
6. He J, Wang C, Li W. Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: An updated meta-analysis. Nat Sci Sleep. 2022;14:2189-2201. DOI: https://doi.org/10.2147/NSS.S390272
7. Esteller E, Carrasco M, Díaz MA, Vila J, Sampol G, Juvantenyh J, et al. Clinical practice guideline recommendations on examination of the upper airway for adults with suspected obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. Acta Otorrinolaringol Esp. 2019;70(6):364-372. DOI: https://doi.org/10.1016/j.otorri.2018.06.008
8. Brúsik M, Štrbová Z, Petrášová D, Pobeha P, Kuklišová Z, Tkáčová R, et al. Increased resting energy expenditure and insulin resistance in male patients with moderate-to severe obstructive sleep apnoea. Physiol Res. 2016;65(6):969-977. DOI: https://doi.org/10.33549/physiolres.933277
9. Verbraecken J, Dieltjens M, Op de Beeck S, Vroegop A, Vanderveken MBO, et al. Non-CPAP therapy for obstructive sleep apnoea. Breathe. 2022;18:220164. DOI: https://doi.org/10.1183/20734735.0164-2022
10. Calderín RO. Generalidades sobre las consecuencias del sobrepeso corporal y de la obesidad en la salud. Rev Cubana Endocrinol. 2020; 31(1):e224. Disponible en: https://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/224



Epilepsia farmacorresistente

Juan Miguel Riol Lozano, Yaimí Rosales Mesa, Carlos Mosqueda Gorina

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes y discapacitantes. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 50 millones de personas en el mundo padecen de epilepsia. De ellas, cerca del 80 % viven en países de ingresos bajos y medianos, donde aproximadamente las tres cuartas partes podría no recibir el tratamiento necesario, o sea, existe una brecha terapéutica.[1]

Clásicamente se ha definido la crisis epiléptica como una manifestación clínica resultado de una descarga anormal y excesiva de un conjunto de neuronas a nivel cerebral. La manifestación clínica consiste en la aparición de fenómenos súbitos y transitorios que pueden incluir alteraciones del nivel de consciencia, motoras, sensitivas, autonómicas o psíquicas, que son percibidas por el propio paciente o por testigos de los episodios. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) propuso que la epilepsia debe ser considerada una enfermedad cerebral definida por una de las siguientes condiciones:[2]

- Al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) separadas por más de 24 horas.
- Aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes, similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60 %) después de dos crisis no provocadas.
- Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Una etiología documentada de la crisis epiléptica y un patrón electroencefalográfico anormal son los factores predictivos más consistentes de recurrencia.[3] Sin embargo, las crisis epilépticas constituyen solo una parte del panorama. Los pacientes con epilepsia suelen padecer deterioro cognitivo progresivo y lesiones corporales, como fracturas y hematomas por traumatismos

relacionados con las convulsiones. Las mayores tasas de ansiedad y depresión, al igual que la ausencia de libertad de crisis epilépticas, los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos y el estigma, son factores que mayor influencia tienen sobre la calidad de vida.

El riesgo de muerte prematura en los pacientes epilépticos es hasta tres veces mayor que en la población general.[1] Entre las principales causas se encuentran la muerte súbita inesperada en epilepsia, traumas, ahogamiento, neumonía y suicidios.[4] La epilepsia posee un elevado impacto social y económico. Por esas razones, la OMS la reconoce como un importante problema de salud pública.

La Liga Internacional contra la Epilepsia considera epilepsia farmacorresistente (EFR), refractaria o intratable con medicamentos, al fracaso de dos esquemas de tratamiento con fármacos antiepilépticos, en mono o politerapia, tolerados y apropiados, para conseguir la ausencia sostenida de crisis.[5] Hasta el 40 % de las personas con epilepsia se consideran farmacorresistentes y, de estos, entre 5 y 10 % pueden ser candidatos a cirugía. En Cuba se ha reportado una incidencia anual entre 28 y 48 por cada 100 000 habitantes. Por las características de nuestra población puede calcularse un estimado de 330 000 enfermos tributarios de tratamiento quirúrgico de la epilepsia.[6]

Con los adelantos alcanzados en la cirugía de la epilepsia, puede lograrse el control o la reducción de las manifestaciones clínicas hasta en el 80 % de los casos, sobre la base del esfuerzo conjunto de varias disciplinas. Existe gran heterogeneidad en los estudios publicados respecto a la selección de pacientes, protocolos diagnósticos, abordaje terapéutico, tratamiento quirúrgico y medición de resultados. En Cuba, la mayor experiencia la acumula el Centro Internacional de Restauración Neurológica, a la que se ha añadido el Instituto de Neurología y Neurocirugía.

La identificación de pacientes con epilepsia refractaria es fundamental para facilitar el inicio de la evaluación prequirúrgica y establecer posibles alternativas terapéuticas en instituciones especializadas, aunque la remisión a estos centros no se limita al estudio prequirúrgico. Por los elementos antes comentados, consideramos que, dadas las características del país y de la institución, es necesario incorporarse a un programa nacional que integre en una red organizada a los centros individuales.[6]

Para la adecuada evaluación diagnóstica y decisión terapéutica de pacientes remitidos por epilepsia de difícil control, es imprescindible el trabajo en un equipo interdisciplinario, integrado por especialistas en neurología, neurofisiología clínica, imagenología, neuropsicología, neurocirugía, psiquiatría y anatomía patológica; así como licenciados en enfermería. Es aconsejable que la decisión final del tratamiento se tome en una sesión con todos los miembros del equipo.

Se considerarán candidatos a tratamiento quirúrgico todos los pacientes remitidos a consulta de epilepsia de difícil control, que ha sido diseñada con este propósito. Varios estudios prequirúrgicos son necesarios para determinar si el paciente es elegible para una cirugía de epilepsia y cómo se realizará este procedimiento. En la consulta se comenzará

a detallar la historia clínica y examen físico y se indicarán las pruebas complementarias.

En cada paciente se debe valorar una posible pseudorrefractariedad, causada por un error diagnóstico o un tratamiento inadecuado. El 30 % de los pacientes remitidos realmente presenta un trastorno paroxístico no epiléptico, con mayor frecuencia están crisis psicógena no epiléptica, síncope o trastornos del sueño. No obstante, el 15 % de las personas con epilepsia también presenta crisis psicógenas.

La monitorización con videoelectroencefalograma (video-EEG), que consiste en el registro simultáneo de imagen/sonido y actividad eléctrica cerebral, es el método de elección para evaluar la correlación electroclínica y, por tanto, una herramienta primordial para el diagnóstico diferencial. Además, permite clasificar las crisis y la epilepsia o síndrome epiléptico, y así optimizar el tratamiento médico, pues existen fármacos antiepilépticos eficaces para determinados tipos de crisis epilépticas, que pueden agravar otros. No debe olvidarse la posibilidad de dosis o niveles plasmáticos inadecuados, la interacción o no adherencia medicamentosa, ni el estilo de vida inapropiado.

El videoelectroencefalograma es útil para identificar el patrón circadiano y las frecuencias ictales, al igual que los factores precipitantes de las crisis y la efectividad del tratamiento. En particular, en la evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia de difícil control, se emplea para localizar la zona epileptógena, área capaz de generar las crisis epilépticas y cuya exéresis lleva a su desaparición. Este concepto es teórico, ya que su extensión y localización no va a verse determinada con exactitud hasta que se demuestre que el paciente ha quedado libre de crisis tras la cirugía. Durante el videoelectroencefalograma puede ser necesario reducir o suspender la administración de fármacos antiepilépticos.

El videoelectroencefalograma y el videopolisomnograma (video-PSG) son modalidades neurofisiológicas diagnósticas con indicaciones precisas, pero en ocasiones un paciente puede requerir ambas. Recientes investigaciones demostraron el beneficio de combinarlas, en particular ante la sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño. Varios autores han comprobado la frecuente asociación de este trastorno de sueño con la epilepsia farmacorresistente.[8] Su correcta identificación tiene importancia clínica pues representa un riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia, su tratamiento mejora el control de las crisis y, por el contrario, algunos fármacos antiepilépticos pueden agravar el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

La resonancia magnética estructural (1,5 a 3 Tesla) con protocolos específicos de epilepsia, está dirigida a localizar lesiones epileptógenas, que incluyen la esclerosis temporal mesial. Los protocolos dependen de la localización presuntiva temporal o extratemporal de la lesión, según los datos electroclínicos. Fundamentalmente en la epilepsia del lóbulo temporal se debe tener en cuenta la orientación de los planos a enmarcar, de acuerdo con el eje longitudinal del hipocampo y el grado de angulación de la imagen.[6]

El estudio neuropsicológico, es aplicable para la posible lateralización y localización de la zona epileptógena, para determinar el estado cognitivo prequirúrgico, anticipar posibles

secuelas sobre la memoria, atención, función ejecutiva y tener un valor de referencia para medir la función después de la cirugía. Por su parte, la evaluación psiquiátrica explora las expectativas del paciente sobre la cirugía, calidad de vida, trastorno psiquiátrico prequirúrgico y su tratamiento, así como el riesgo de trastorno psiquiátrico posquirúrgico.[6]

Recomendaciones terapéuticas

Tras la realización de estos procedimientos básicos, se evalúa la concordancia de los datos electroclínicos e imagenológicos que indiquen una misma zona a tratar. Las decisiones respecto a la aprobación o desestimación de la intervención quirúrgica son discutidas en el colectivo interdisciplinario, sobre las bases siguientes.

Criterios de selección para cirugía de epilepsia:

- Epilepsia refractaria a fármacos con crisis incapacitantes que impactan en la calidad de vida.
- Existencia de zona epileptógena resecable, localizada en un área cerebral, cuya extirpación no genere alteraciones neurológicas severas.
- Zona no resecable, pero se considera otro tipo de cirugía con secuelas aceptables.
- Cooperación del paciente para aceptar los procedimientos.

Contraindicaciones para cirugía de epilepsia:

- Absolutas:
  - Pacientes que no presentan una epilepsia farmacorresistente.
  - Enfermedades sistémicas graves que impliquen alto riesgo quirúrgico (cardiopatía, broncopatía).
  - Enfermedades progresivas del sistema nervioso central (excepto la encefalitis de Rasmussen).
  - Trastornos psicóticos agudos y transitorios (no relacionados con las crisis epilépticas).
  - Falta de cooperación del paciente.
- Relativas:
  - Edad extrema.
  - Discapacidad intelectual con coeficiente intelectual inferior a 70.
  - Patología psiquiátrica (valorar riesgo de su agravamiento con la cirugía).

La epilepsia mesial del lóbulo temporal constituye el síndrome remediable quirúrgicamente más frecuente y de mejores resultados en adultos, producido por esclerosis del hipocampo en la mayoría de los casos. En otros, la causa corresponde a tumores de bajo grado, los cuales fueron frecuentes en nuestra casuística, así como malformaciones del desarrollo cortical y cavernomas. Los tumores epileptogénicos pueden ocurrir de forma

simultánea con displasia cortical focal o con esclerosis hipocampal y pueden obtenerse mejores resultados cuando son tratados como cirugía de epilepsia y no como cirugía de resección tumoral.

Se suele realizar amigdalohipocampectomía con lobectomía temporal anterior, procedimiento más empleado en la cirugía de epilepsia a nivel global, con el que, habitualmente, queda libre de crisis 2/3 de los pacientes. La prueba de Wada (infusión de amobarbital sódico intracarotídeo) puede ser necesaria para predecir el déficit funcional posquirúrgico. Por lo general, los pacientes con esclerosis del hipocampo son remitidos tarde para valoración quirúrgica, a pesar de que la cirugía precoz es más eficaz que el tratamiento médico.[9]

Durante la cirugía resectiva, el registro electrocorticográfico mediante electrodos colocados directamente sobre la corteza cerebral permite identificar la zona epileptógena y definir los márgenes de resección específicos para cada paciente, al igual que realizar el mapeo previo de áreas elocuentes, próximas a la zona de resección, como la de integración del lenguaje. Cuando existe lesión, esta es incluida en la exéresis. La electrocorticografía posrresección se realiza para identificar zonas residuales de descarga y proceder a su posible exéresis. Se recomienda que el tejido sea resecado en bloque para su análisis histopatológico.[6]

La epilepsia del lóbulo temporal lateral o neocortical carece del nivel de definición de la mesial. De las epilepsias extratemporales, la del lóbulo frontal es la segunda causa de crisis focales farmacorresistentes. Otros síndromes remediables quirúrgicamente son los de origen multilobar (corteza sensorimotora, opérculo frontoparietotemporal y la unión temporoparietooccipital) y los hemisféricos difusos (hemimegalencefalia, síndrome de Sturge-Weber, encefalitis de Rassmussen, hemiplejía-parálisis infantil congénita y síndrome de epilepsia-hemiconvulsión-hemiplejía).[6]

Las técnicas resectivas también son aplicables en:

- Las epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita, cuyos resultados en series lesionales temporales son similares a los reportados en la epilepsia temporal mesial por esclerosis hipocampal, e inferiores a los alcanzados por lesionectomías extratemporales.
- Los síndromes hemisféricos, donde se emplea la hemisferectomía funcional o hemisferotomía y quedan sin crisis hasta el 60 y 80 % de los pacientes.
- Las epilepsias neocorticales sin lesión única: incluyen pacientes con múltiples focos, patología dual y con ausencia de lesión en las pruebas de neuroimagen (epilepsia no lesional). Los resultados obtenidos son peores, sobre todo en las extratemporales. Su evaluación prequirúrgica básica es incongruente o insuficiente para identificar la zona de inicio de las crisis, por lo que se requiere de pruebas especiales. La decisión de cuáles pruebas emplear depende de la experiencia de cada centro, sus recursos y las preferencias del paciente.

Algunas pruebas son:

- Neuroimagen funcional: como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) interictal/ictal, tomografía por emisión de positrones (PET) interictal, resonancia magnética funcional y metodología SISCOM (sustracción SPECT ictal corregistrada con resonancia).
- Videoelectroencefalografía con electrodos invasivos (subdurales y/o profundos).

A continuación, relacionamos las indicaciones del electroencefalograma invasivo:[10]

- Epilepsia focal (particularmente extratemporal) con resonancia magnética negativa.
- Patología dual o múltiple.
- Sospecha de epilepsia temporal plus.
- Recurrencia de crisis poscirugía resectiva.
- Proximidad de la supuesta zona epileptógena a área elocuente.
- Malformaciones complejas del desarrollo cortical.
- Evaluación prequirúrgica no invasiva con información discordante.
- Posibilitar cirugías superselectivas (hipocampal transección, ablación con láser).

El registro invasivo debe realizarse basado en los criterios siguientes:

- Puede probarse una hipótesis sobre la zona epileptógena.
- La zona epileptógena sospechada es resecable.
- Bajo riesgo de complicaciones.

En caso de que la resección no sea posible, se recurrirá a procedimientos quirúrgicos paliativos:

De desconexión: transección subpial múltiple (cuando el foco coincide con un área elocuente) o callosotomía.

Neuromodulación: implante de estimulador del nervio vago (en desarrollo en el Centro de Neurociencias de Cuba).

Seguimiento. Se mantendrá un control sistemático de los pacientes en consulta externa. Serán valorados cada seis meses durante los primeros dos años, con estudio de neuroimagen, videoelectroencefalograma, neuropsicológico y niveles plasmáticos de fármacos antiepilépticos. Durante los cinco primeros años se aplicará, anualmente, la escala de Engel modificada. Se sugiere el siguiente algoritmo asistencial (fig. 11. 6):

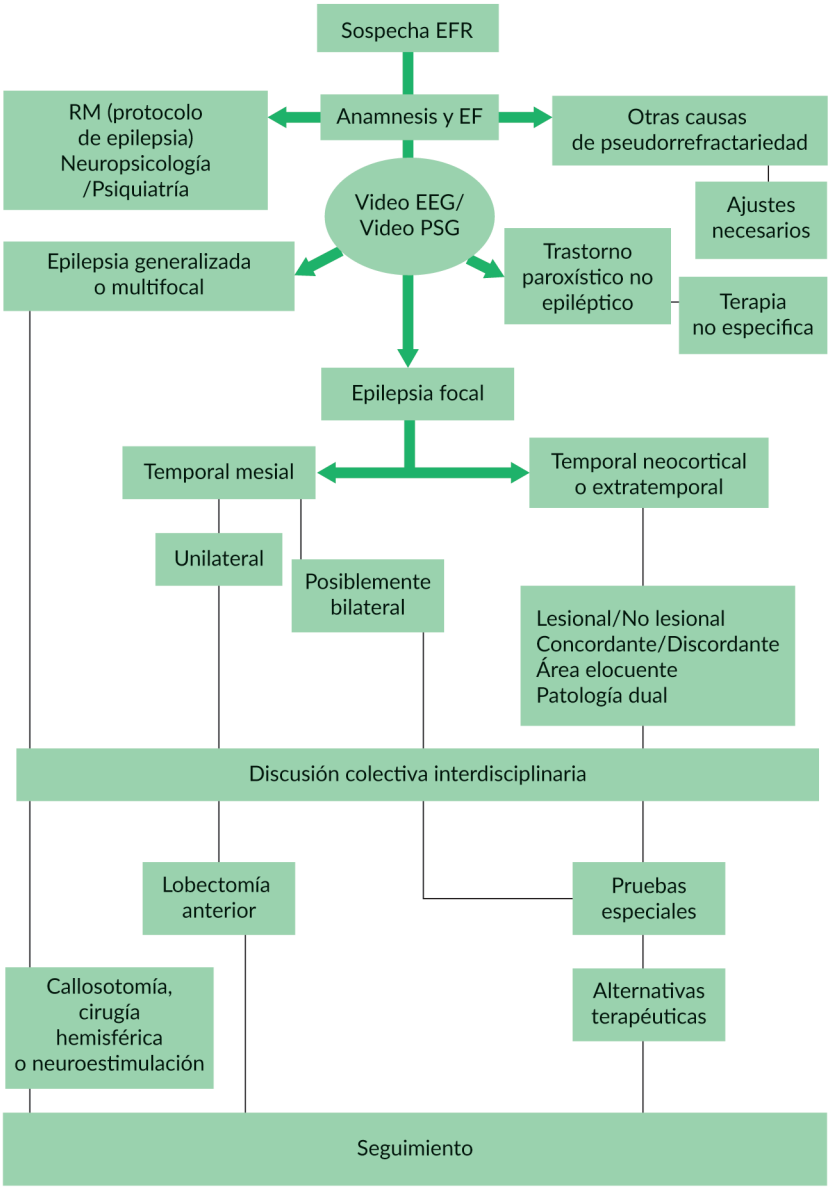


Fig. 11.6. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en la epilepsia farmacorresistente. *Leyenda:* EFR, epilepsia farmacorresistente. EF, examen físico. EEG, electroencefalograma. PSG, polisomnograma. RM, resonancia magnética.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Epilepsia. 2019. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, et al. ILAE Official Report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55:475-482. DOI: https://doi.org/10.1111/epi.12550
3. Benbadis SR, Beniczky S, Bertram E, MacIver S, Moshé SL. The role of EEG in patients with suspected epilepsy. Epileptic Disord. 2020;22(2):143-155. DOI: https://doi.org/10.1684/epd.2020.1151
4. Mbizvo GK, Schnier C, Simpson CR, Chin RFM, Duncan SE. A national study of epilepsy-related deaths in Scotland: Trends, mechanisms, and avoidable deaths. Epilepsia. 2021;62(11):2667-2684. DOI: https://doi.org/10.1111/epi.17065
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010;51:1069-1077. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
6. Morales-Chacón LM. Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/epilepsies-farmacorresistentes/
7. Islam MR, Zhao X, Miao Y, Sugano H, Tanaka T. Epileptic seizure focus detection from interictal electroencephalogram: a survey. Cogn Neurodyn. 2023;17:1-23. DOI: https://doi.org/10.1007/s11571-022-09816-z
8. Bergmann M, Brandauer E, Stefani A, Heidbreder A, Unterberger I, Högl B. The additional diagnostic benefits of performing both videopolysomnography and prolonged video-EEG-monitoring: When and why. Clin Neurophysiol Pract. 2022;7:98-102. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cnp.2022.02.002
9. Samanta D, Ostendorf AP, Willis E, Singh R, Gedela S, Arya R, et al. Underutilization of epilepsy surgery: Part I: A scoping review of barriers. Epilepsy Behav. 2021;117:107837. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107837
10. Englot DJ. A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. Epilepsy Behav. 2018;80:68-74. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.041



Insomnio crónico

Yaimí Rosales Mesa, María Elena Rodríguez Lafuente

El trastorno del sueño de mayor frecuencia es precisamente el insomnio, término derivado del latín que significa "falta de sueño". Consiste en la dificultad persistente en la iniciación, mantenimiento o calidad del sueño, que ocurre a pesar de oportunidad y circunstancias adecuadas para dormir y tiene consecuencias diurnas, como fatiga, irritabilidad y deterioro cognitivo. Si el trastorno se produce al menos tres veces por semana, durante tres meses, se clasifica como crónico.[1]

La prevalencia varía en dependencia de la definición de insomnio utilizada. Es mayor en el sexo femenino, al incrementarse la edad y en personas con enfermedades asociadas. El insomnio deteriora la calidad de vida, es un factor de riesgo para múltiples enfermedades físicas; como la cardiopatía isquémica, diabetes *mellitus*, obesidad e hipertensión arterial; y mentales, la depresión en primer lugar, seguida por la ansiedad. Posee importantes repercusiones sanitarias y socioeconómicas debido a disminución de la productividad y de los días laborados, e incremento del número de consultas médicas solicitadas, accidentes y consumo de psicofármacos.[2-4]

Puede ser difícil identificar el trastorno mental, pues los pacientes tienden a negar o minimizar el rol del componente psíquico. Otras complicaciones del trastorno se derivan del tratamiento con fármacos sedantes o hipnóticos, de la ingestión de alcohol para inducir el sueño o del consumo de estimulantes para promover el estado de alerta diurno.[5] En resumen, las consecuencias individuales y sociales que tiene el insomnio hacen que su diagnóstico y tratamiento adecuados sean una prioridad sanitaria.

En la actualidad, la duración del tratamiento farmacológico es un tema controversial. Es recomendable limitar su duración a pocas semanas, pero sin normas estrictas, por la necesidad de utilizar diferentes esquemas y dosis de forma individualizada. Se debe considerar el efecto sobre el estado de alerta, el funcionamiento diario y el incremento del riesgo de caídas y fracturas óseas

con el uso de benzodiacepinas, de las cuales el alprazolam resulta difícil de discontinuar. Varios autores contraindican las fenotiazinas alifáticas como la levomepromazina y consideran que gran parte de los insomnes no recibe los beneficios de las técnicas cognitivo-conductuales. Es imprescindible tomar precauciones con la polifarmacia, particularmente en pacientes sin terapia cognitivo-conductual.

A pesar de las guías disponibles, en la práctica diaria los clínicos no las aplican fuera del marco de los centros dedicados al sueño.[6] Por lo tanto, establecer el diagnóstico precoz y tratamiento acertado mediante la homogeneización asistencial, constituye el principal propósito de este protocolo.

Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico, basado en los síntomas y no en los hallazgos del polisomnograma o de laboratorio. La tercera clasificación internacional de los trastornos del sueño (ICSD-3) señala como criterios diagnósticos los seis siguientes:[1]

- El paciente refiere, o sus padres o cuidadores observan, al menos 1 de los síntomas que aparecen a continuación:
  - Dificultad para iniciar el sueño.
  - Dificultad para mantenerlo.
  - Despertar más temprano que lo deseado.
  - Resistencia a acostarse en el horario apropiado.
  - Dificultad para dormir sin la intervención de un padre o cuidador.
- El paciente reporta, o sus padres o cuidadores observan, al menos 1 de los síntomas relacionados con la dificultad para dormir:
  - Fatiga o malestar diurno.
  - Problemas de atención, concentración o memoria.
  - Disfunción social, familiar, laboral o del desempeño académico.
  - Alteración del ánimo e irritabilidad.
  - Somnolencia diurna.
  - Problemas conductuales (hiperactividad, impulsividad, agresión).
  - Reducción de la motivación, energía o iniciativa.
  - Propensión a errores y accidentes.
  - Preocupación o insatisfacción con el sueño.
- Los síntomas relacionados con el sueño y la vigilia no pueden explicarse solo por inadecuada oportunidad o circunstancias para dormir.
- El trastorno de sueño y los síntomas diurnos ocurren al menos 3 veces por semana.
- Han permanecido durante 3 meses o más.
- No pueden ser explicados mejor por otro trastorno del sueño.

Clasificación. Aunque la validez y fiabilidad de esta nosología ha sido cuestionada, la ICSD 3 considera diferentes subtipos de insomnio:[1]

- Insomnio de inicio en la infancia: atribuido a anomalía en el control neurológico de las áreas promotoras de vigilia y sueño.

- Insomnio agudo: asociado con un estresor identificable y duración menor de tres meses.
- Insomnio psicofisiológico:
  - Debido a respuesta condicionada inadaptada en la que el paciente aprende a asociar la cama con el incremento del nivel de alerta.
  - Inicio con frecuencia asociado a evento que ocasiona insomnio agudo, pero el insomnio persiste a pesar de la solución del factor precipitante.
- Insomnio paradójico (percepción inadecuada del sueño): queja de insomnio severo sin evidencia objetiva que lo apoye.
- Insomnio secundario: representa la mayoría de los casos. Asociado a trastornos médicos y/o psiquiátricos.
  - Insomnio debido a trastorno mental (principalmente depresión y ansiedad).
  - Insomnio debido a enfermedad médica (dolor, afección cardiaca o respiratoria).
  - Insomnio debido a drogas o sustancias.
  - Higiene inadecuada del sueño.
  - Insomnio conductual de la infancia.

Conducta a seguir:

- Interrogatorio detallado que incluye historia del síntoma principal (distinguir entre problemas para iniciar y problemas para el mantenimiento del sueño, valorar síntomas nocturnos, funcionamiento diurno, factores contribuyentes, circunstancias de inicio, duración, frecuencia, tratamientos recibidos y respuesta ante estos, entre otros aspectos).
- Evaluación de enfermedades médicas.
- Antecedentes de trastorno mental.
- Consumo de medicamentos y sustancias.
- Horarios de sueño y actividades.
- Actitud y expectativas ante el sueño.
- Examen físico: para valorar la presencia de afecciones orgánicas.
- Examen psicológico: es necesario realizar una evaluación detallada a través de pruebas específicas a aplicar por el psicólogo, profesional que constituye un eslabón fundamental en la evaluación, terapia y seguimiento de pacientes, debido a la elevada prevalencia de trastornos psíquicos asociados. A psiquiatría son remitidos los insomnes que así lo requieren, según la valoración previa de los otros integrantes del grupo de trabajo.
- Agenda o diario del sueño: durante dos semanas consecutivas registra horarios, patrones y variabilidad diaria del sueño. Útil cuando la historia es inconsistente o no confiable.
- Actígrafo de muñeca: dispositivo similar a un reloj de pulsera, que detecta movimientos de los miembros durante varios días o semanas. Permite la verificación objetiva del diario de sueño y la detección de trastornos circadianos del sueño. Útil para analizar el patrón de sueño en poblaciones donde el polisomnograma resulta difícil (bebés y ancianos).
- Polisomnograma: solo ante sospecha clínica de otro trastorno del sueño, diagnóstico impreciso o fracasos terapéuticos. De lo contrario, se obtendrían patrones típicos.[7]

Los pacientes serán remitidos al protocolo asistencial correspondiente si existe sospecha de otras enfermedades, por ejemplo, hipertiroidismo o reflujo gastroesofágico.

Diagnóstico diferencial:

- Trastornos circadianos del sueño.
- Dificultades del sueño debidas a circunstancias ambientales inadecuadas para dormir.
- Síndrome de sueño insuficiente.
- Insomnio asociado a otros trastornos del sueño como:
  - Apnea de sueño.
  - Síndrome de piernas inquietas.
  - Parasomnias.

Tratamiento

La selección terapéutica depende de la edad, enfermedades asociadas y queja principal (para iniciar o para mantener el sueño). La terapia específica de los trastornos comórbidos debe ser simultánea al tratamiento del insomnio. Las opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas pueden combinarse. Si un solo tratamiento o combinación de tratamientos ha sido inefectivo, deben considerarse otras terapias conductuales y/o farmacológicas, o reevaluarse la posibilidad de trastornos comórbidos (fig. 11.7).[7]

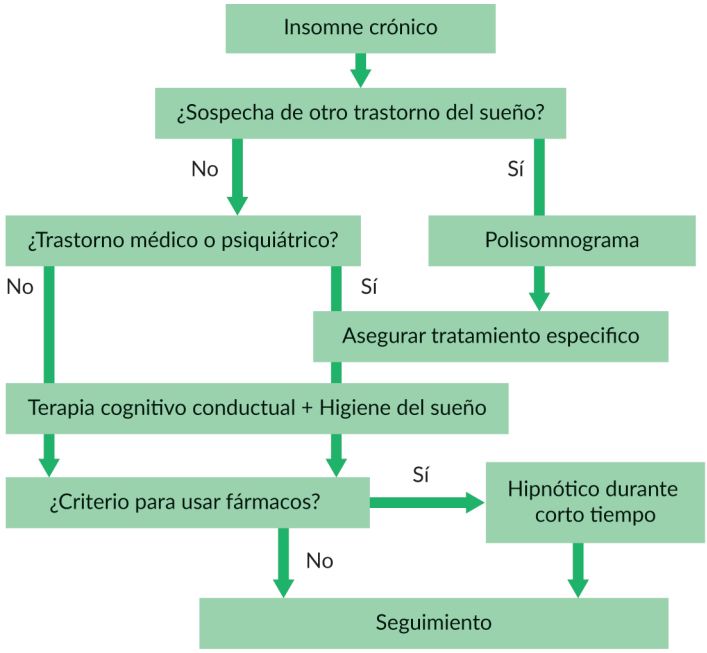


Fig. 11.7. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en el insomnio crónico.

Tratamiento no farmacológico:

- Terapia cognitivo-conductual (TCC):

  A realizar en 6 sesiones como mínimo, durante 6 u 8 semanas, de forma individual, aunque en determinados pacientes es imprescindible involucrar a la familia para reforzar las redes de apoyo. La terapia cognitiva es un método psicoterapéutico en el que el paciente es educado en la corrección de creencias erróneas o negativas acerca del sueño y en la disminución de preocupaciones excesivas sobre las consecuencias de no dormir adecuadamente. Permite racionalizar pensamientos nocivos y reemplazarlos por actitudes adaptativas. También se realiza terapia centrada en los problemas, para lograr conocer el origen del trastorno y trabajar con la terapia centrada en las soluciones, en la cual el problema ya es el punto de partida. En las sesiones se educa acerca del sueño, las técnicas de relajación, las terapias de restricción del sueño, del control de estímulos y la cognitivo-conductual. La terapia cognitivo-conductual puede ser grupal o individual, presencial o a distancia. Entre sus técnicas se incluyen: desensibilización sistémica, de autocontrol, reestructuración cognitiva, del control atencional o distracción cognitiva, solución de problemas, autoseguridad y autoestima, inoculación del estrés.[3,6]

  Es recomendable iniciar el tratamiento con al menos una de las intervenciones conductuales y considerar los síntomas como un aprendizaje de patrones de conductas que deben ser modificados:

- Control de estímulos: para formar asociaciones positivas entre la cama y el sueño. Instrucciones:
  - Ir a la cama solo cuando tenga sueño.
  - Mantener un horario regular de sueño (levantarse siempre a la misma hora, incluso los fines de semana).
  - Usar la cama solo para dormir y tener sexo. Evitar leer y ver televisión acostado.
  - Si no puede dormir, levantarse, salir de la habitación y hacer algo relajante. Regresar a la cama sólo cuando esté somnoliento. Repetir este paso tantas veces como sea necesario en una misma noche.
  - Evitar recostarse o dormir durante el día.
- Restricción del sueño: para mejorar la continuidad del sueño. Instrucciones:
  - Limitar el tiempo que el paciente permanece en cama a la cantidad real de tiempo (no menos de 5 horas) que habitualmente duerme, según el diario del sueño.
  - Hacer ajustes semanales: si la eficiencia del sueño (tiempo total de sueño/tiempo en cama por 100) es menor del 85 %, disminuir el tiempo en cama de 15 a 30 minutos. Si, por el contrario, el sueño mejora, se le permite aumentar de forma gradual el tiempo en cama (15 a 30 minutos/semana) hasta alcanzar la cantidad de sueño deseada.
- Relajación: diversas técnicas como la relajación muscular progresiva y la detención de pensamientos automáticos negativos. Puede asociarse a técnicas de biofeedback.
- Terapia multicomponente. Combina varias terapias conductuales y añade la educación en la higiene del sueño. Esta última definida como hábitos y prácticas orientados a lograr buena calidad del sueño o hacerlo más resistente a las interrupciones, pero por

sí sola es inefectiva en el tratamiento del insomnio crónico. Se conoce como medidas higiénicas del sueño, las cuales son:

- Mantener horarios regulares para acostarse y levantarse, así como los horarios sociales y de alimentación.
- Ir a la cama solo si tiene sueño.
- Restringir el tiempo de sueño al estrictamente necesario.
- Permanecer en sitios bien iluminados en la mañana.
- No dormir siestas.
- Eliminar o disminuir el consumo de cafeína, alcohol y nicotina a partir de la tarde.
- Realizar ejercicios físicos, pero nunca durante las 4 h previas a dormir.
- No ir a la cama con hambre o sed, ni después de comer o beber en demasía.
- Establecer un ritual relajante antes de acostarse.
- Tomar un baño de agua caliente como mínimo 30 minutos antes de acostarse.
- El dormitorio deberá tener una temperatura adecuada, estar oscuro y en silencio.
- Vaciar la vejiga antes de acostarse.
- No pensar en los asuntos pendientes mientras se encuentre en la cama.
- No esforzarse por dormir.
- Evitar tener relojes en la habitación, al alcance de la vista o el oído.

Tratamiento farmacológico. Entre los aspectos generales a tener en cuenta se encuentran:

- No se recomienda su inicio antes de la Terapia cognitivo-conductual.
- Individualizar la prescripción.
- Comenzar a baja dosis y mantener la menor dosis efectiva.
- En pacientes de la tercera edad o con enfermedad hepática, la dosis será la mitad o un tercio de la usada en adultos jóvenes.
- Evitar, en el adulto mayor, las benzodiazepinas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos.
- Tener en cuenta el tiempo de vida media del fármaco.
- Cuando los efectos depresores del sistema nervioso central puedan tener consecuencias adversas, se preferirán hipnóticos no benzodiacepínicos, por ejemplo, en pacientes con diagnóstico o sospecha de apnea de sueño.
- Si es posible, limitar la duración entre 2 y 4 semanas.
- El empleo de medicamentos a largo plazo puede ser necesario en pacientes con insomnio severo, resistente a tratamiento o comórbido con otro trastorno crónico, y requiere valoración sistemática de su necesidad, eficacia y efectos adversos.
- La administración de fármacos a largo plazo puede ser intermitente (2 a 5 veces/semana), cada noche o cuando sea necesario, pues el insomnio crónico presenta periodos alternantes de remisión-recidiva.
- Durante el tratamiento a largo plazo debe mantenerse adecuada terapia cognitivo-conductual.
- Disminuir progresivamente la dosis y frecuencia de administración durante la retirada del medicamento.

- La farmacoterapia para el insomnio comórbido debe proporcionar beneficio dual.
- No existe suficiente evidencia para el uso de fármacos que no requieren prescripción médica.[8,9]

Secuencia recomendada para la selección del fármaco:

1. Agonistas del receptor benzodiazepínico (benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos): nitrazepam, zolpidem, eszopiclona, zaleplon.
2. Otro medicamento del grupo anterior, si la primera opción ha sido inefectiva. Entre las benzodiacepinas, el clonazepam puede ser útil.
3. Indicar antidepresivo sedante (amitriptilina, trazodona, doxepina, mirtazapina), en particular si existe comorbilidad con la depresión. A baja dosis, por lo cual no constituye adecuado tratamiento para el trastorno psiquátrico.
4. Combinar fármacos del primer grupo con el antidepresivo sedante.
5. Otros medicamentos:

- Antipsicóticos atípicos (quetiapina y olanzapina) a baja dosis y antiepilépticos (gabapentina) poseen efectos adversos significativos y bajo nivel de evidencia como terapia única para el insomnio. De utilidad en pacientes con insomnio comórbido que se beneficien de su acción principal y efectos sedantes.

No son recomendables los barbitúricos ni el meprobamato, debido a sus efectos adversos, baja eficacia terapéutica y probable tolerancia y dependencia.

Los antihistamínicos H_1 se caracterizan por baja eficacia, efectos adversos y rápida aparición de tolerancia, por lo que no son recomendables para el insomnio crónico.

- Fármacos que actúan en los receptores de melatonina (evidencia inadecuada para su uso en el insomnio primario):
  - Melatonina: especialmente en la tercera edad, para los trastornos del ritmo circadiano, a una dosis nocturna de 2 a 8 mg, alejada de la comida.
  - Ramelteon: 8 mg, para el insomnio de inicio.
  - Tasimelteon: para el insomnio de inicio y mantenimiento, particularmente en personas ciegas con síndrome de vigilia-sueño diferente a 24 h.[7]
- Antagonistas del receptor de orexina (por reciente introducción se conoce poco su efectividad en insomnio comórbido):
  - Suvorexant: para el insomnio de inicio y mantenimiento, a una dosis de 5, 10, 15 y 20 mg.
  - Lemborexant: 5 a 10 mg, inmediatamente antes de acostarse.
  - Seltorexant (ensayo clínico en fase 2).
  - Daridorexant: 25 a 50 mg, 30 minutos antes de acostarse en la noche.[10]

Fármacos de mayor uso en la institución (dosis nocturnas, por vía oral):

- Nitrazepam (tableta 5 mg): 5 a 10 mg.
- Zolpidem (tableta 5 y 10 mg): 5 a 10 mg.
- Clonazepam (tableta 0,25, 1 y 2 mg): 1 mg.
- Amitriptilina (tableta 25 mg): 12,5 a 50 mg.

- Quetiapina (tabletas de variable composición): 50 mg.
- Olanzapina (la composición varía en las distintas presentaciones): 2,5 mg.

Seguimiento. Durante el periodo inicial del tratamiento debe realizarse de forma regular, cada 2 o 4 semanas. Posteriormente, se controla cada 6 meses como mínimo. Se valora eficacia, efectos adversos, necesidad de continuar farmacoterapia, abuso o mal uso del medicamento, aparición o exacerbación de trastornos comórbidos, así como recaídas.

Referencias bibliográficas

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-1394. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.14-0970
2. Hassinger AB, Bletnisky N, Dudekula R, El-Solh AA. Selecting a pharmacotherapy regimen for patients with chronic insomnia. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(9):1035-1043. DOI: https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1743265
3. Rosenberg R, Citrome L, Drake CL. Advances in the treatment of chronic insomnia: A narrative review of new nonpharmacologic and pharmacologic therapies. Neuropsychiat Dis Treat. 2021;17:2549-2566. DOI: https://doi.org/10.2147/NDT.S297504
4. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(2):307-349. DOI: https://doi.org/10.5664/jcsm.6470
5. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. J Psychopharmacol. 2019;33(8):923-947. DOI: https://doi.org/10.1177/0269881119855343
6. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, Carney CE, Harrington JJ, Lichstein KL, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2021;17(2):255-262. DOI: https://doi.org/10.5664/jcsm.8986
7. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4(5):487-504. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2576317/
8. Madari S, Golebiowski R, Mansukhani MP, Kolla BP. Pharmacological management of insomnia. Neurotherapeutics. 2021;18(1):44-52. DOI: https://doi.org/10.1007/s13311-021-01010-z
9. Morin CM, Inoue Y, Kushida C, Poyares D, Winkelman J. Endorsement of european guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. Sleep Med. 2021;8:124-126. DOI: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.01.023
10. Robinson CL, Supra R, Downs E, Kataria S, Parker K, Kaye A, et al. Daridorexant for the treatment of insomnia. Health Psychol Res. 2022;10(3):37400. DOI: https://doi.org/10.52965/001c.37400.



Narcolepsia

Yaimí Rosales Mesa, Juan Miguel Riol Lozano, Carlos Mosqueda Gorina

La narcolepsia es un trastorno crónico del control sueño-vigilia, con inestabilidad en la vigilia y las etapas de sueño.[1] La pérdida de neuronas hipotalámicas productoras de hipocretina, factores genéticos y lesiones encefálicas pueden causar narcolepsia. Numerosos investigadores apoyan la hipótesis de que, con mayor frecuencia, esas neuronas son destruidas de forma selectiva por un proceso autoinmunitario, como sugieren los casos de niños y adolescentes que recibieron la vacuna contra la influenza A/H1N1- 2009 con el adyuvante ASO3.[2] La prevalencia de narcolepsia en E.U. y Europa es de 20 a 50 por 100 000 habitantes. El inicio de los síntomas, habitualmente la somnolencia diurna excesiva, es típico durante el periodo de 10 a 15 años de edad, con un pico menor entre 35 y 40 años. Más del 90 % de los pacientes requiere tratamiento farmacológico para toda la vida.[3,4]

Varios autores coinciden en que 80 % de los narcolépticos no recibe diagnóstico ni tratamiento adecuado y que es frecuente un retardo de 10 a 15 años para el diagnóstico certero, debido a un factor fundamental: el escaso conocimiento entre los profesionales de salud acerca de los síntomas y signos del trastorno.[5] Los pacientes reciben diagnósticos errados como epilepsia, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, entre otros.[1,3,4] En ocasiones, el tratamiento de enfermedades concurrentes puede modificar los síntomas de la narcolepsia. La obesidad suele asociarse, por lo que es probable que sean remitidos a centros especializados por sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño.[3, 5]

Aunque la forma clásica incluye una tétrada de síntomas (excesiva somnolencia diurna, cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas) solo ocurre en el 10 % de los pacientes. El polisomnograma nocturno y el test de latencias múltiples del sueño (TLMS), la determinación de niveles de hipocretina-1 (Hcrt-1) en líquido cefalorraquídeo, constituyen pilares diagnósticos.[1]

Todos los aspectos de la vida suelen ser afectados: calidad, funcionamiento psicosocial, rendimiento escolar, desempeño laboral, estado de ánimo. La narcolepsia eleva el riesgo de accidentes domésticos, de tránsito y laborales. Este trastorno incrementa los costos sanitarios y tiene alto impacto socioeconómico a nivel individual y social.[3]

Diagnóstico

En 1880, el médico francés Gélineau utilizó por primera vez el término narcolepsia para referirse a una condición patológica caracterizada por ataques incontrolables de sueño, que recurrían a intervalos breves. Los pacientes experimentan cada día un nivel de somnolencia, del cual solo es posible tener una idea aproximada cuando permanecen 48 h continuas sin dormir. La hipersomnolencia puede ocasionar lapsus de memoria e incluso automatismos gestuales, deambulatorios y del lenguaje.

Una forma subjetiva de medir la somnolencia es la escala de Epworth, pero el mejor método objetivo lo constituye el test de latencias múltiples del sueño, técnica polisomnográfica que consiste en 4 o 5 oportunidades de dormir durante 20 minutos, a intervalos de 2 h, durante el día siguiente al polisomnograma nocturno.[6] El polisomnograma, definido como el registro simultáneo de múltiples variables electrofisiológicas durante el sueño, permite constatar la existencia de al menos 6 h de sueño e identificar otros trastornos del dormir asociados a la narcolepsia.[1]

La determinación de de niveles de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo es la herramienta diagnóstica de mayor sensibilidad y especificidad para la narcolepsia, no disponible en la actualidad en el país, pero necesaria cuando la anamnesis, el polisomnograma o el test de latencias múltiples del sueño resultan difíciles de interpretar.[6] El actígrafo de muñeca es un dispositivo similar a un reloj de pulsera que se emplea 1 o 2 semanas previas al test de latencias múltiples del sueño, para graficar el patrón de sueño del paciente. El diario o agenda del sueño puede cumplir similar función. Se recomienda suspender los estimulantes 1 semana, así como los antidepresivos de vida prolongada en las 3 semanas precedentes al estudio. El día de la prueba, ante situaciones específicas, debe incluirse la determinación de drogas en orina.

La cataplejía, pérdida súbita del tono muscular, frecuente ante emociones intensas y, por lo general, con preservación de la consciencia, no siempre está presente en los pacientes con narcolepsia o es difícil de identificar si las crisis son leves o esporádicas. Los dos síntomas restantes de la tétrada clásica, parálisis del sueño y alucinaciones, pueden ser simultáneos y ocurrir al inicio o fin del dormir, no solo en narcolépticos. La parálisis es una experiencia aterradora en la que es imposible mover los miembros, hablar o respirar profundamente, con preservación de consciencia y posterior recuerdo del episodio. Las alucinaciones por lo general son visuales o auditivas, vívidas, desagradables, síntoma que los pacientes tienden a ocultar. Es común la fragmentación del sueño nocturno, o sea,

despertares repetidos. Debe tenerse en cuenta que otros trastornos del sueño comórbidos pueden contribuir a la alteración del dormir.[1,3]

La Clasificación Internacional de trastornos del sueño, en su tercera y reciente edición del 2014, describe dos tipos de narcolepsia con sus respectivos criterios diagnósticos:[7]

- Narcolepsia tipo 1: excesiva somnolencia diurna y ataques de sueño por más de 3 meses y 1 o 2 de los siguientes:
  - Cataplejía y test de latencias múltiples del sueño: latencia media de sueño menor de 8 minutos y más/igual a 2 inicios en fase REM (movimientos oculares rápidos). REM inicial en polisomnografía reemplaza 1 del test de latencias múltiples del sueño.
  - Determinación de niveles de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo menor de 110 pg/mL o menor de un tercio del valor promedio en sanos.
- Narcolepsia tipo 2: excesiva somnolencia diurna y ataques de sueño de más de 3 meses, latencia media menor de 8 minutos y más de 2 inicios en sueño REM. (REM inicial en polisommnograma, reemplaza 1 del test de latencias múltiples del sueño). Ausencia de cataplejía, determinación de niveles de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo no determinada, o mayor de 110 pg/mL, o mayor del tercio del valor promedio en controles sanos. No explicados mejor por otro trastorno del sueño, efecto o supresión del consumo de sustancias o medicamentos, u otros procesos.

Se han reportado casos de narcolepsia secundaria o sintomática, en los cuales se destruyen las neuronas productoras de hipocretina o sus proyecciones, por tumores, infartos, traumatismos craneoencefálicos, malformaciones vasculares, procesos inflamatorios o desmielinizantes, síndromes paraneoplásicos anti-Ma2 o síndromes genéticos como el Prader-Willi y la enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Esos procesos no se limitan a dañar el sistema hipocretinérgico, por tanto los pacientes con narcolepsia secundaria tienen déficit neurológico evidente, con alteraciones cognitivas, motoras, endocrinas o de los movimientos oculares. A diferencia de la narcolepsia típica, la mayoría presenta incremento de la cantidad total de sueño y con frecuencia duermen más de 12 h diarias. Los estudios de neuroimagen son innecesarios en pacientes con examen neurológico normal.[1]

Diagnóstico diferencial. Aunque solo serán enunciadas algunas, son varias las alternativas a considerar, en particular si la cataplejía se ausenta. El correcto diagnóstico diferencial dependerá del síntoma o signo que haga sospechar narcolepsia.[1,3]

- Excesiva somnolencia diurna:
  - Otros trastornos del sueño.
  - Hipersomnia idiopática.
  - Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
  - Trastorno de movimientos periódicos de los miembros.

  - Síndrome de sueño insuficiente (completar un diario de sueño y registrar actigrafía).
  - Trastornos del ritmo sueño-vigilia: síndrome de fase avanzada de sueño, de fase retrasada y de vigilia-sueño diferente a 24 horas, trastorno de trabajo por turnos (completar un diario de sueño y registrar actigrafía).
- Otros trastornos neurológicos:
  - Enfermedades neurodegenerativas.
  - Distrofia miotónica.
  - Entidades clínicas.
  - Hipotiroidismo.
  - Insuficiencia renal crónica.
  - Trastornos psiquiátricos.
  - Depresión.
  - Abuso de sustancias (alcohol, abstinencia de estimulantes).
  - Ingestión de medicamentos.
  - Benzodiacepinas.
  - Barbitúricos.
  - Antiepilépticos.
- Cataplejía:
  - Episodios de hipotensión arterial.
  - Accidentes isquémicos transitorios.
  - Crisis epilépticas atónicas.
  - Trastornos neuromusculares como miastenia grave o canalopatías (parálisis periódica).
  - Enfermedades psiquiátricas.
- Parálisis de sueño:
  - Retirada abrupta de sustancias (alcohol, antidepresivos).
  - Infrecuente aspecto normal del sueño.
- Alucinaciones:
  - Sueños vívidos.
  - Pesadillas.
  - Esquizofrenia.
  - Retirada abrupta de sustancias.
  - Infrecuente aspecto normal del sueño.

Tratamiento

La comprensión de la enfermedad por parte del paciente, el apoyo familiar y psicosocial para enfrentar los problemas escolares, laborales y sociales en general, pueden ayudar a aliviar la carga que esta implica. Aunque no existe cura para la narcolepsia, las opciones terapéuticas disponibles suelen ser efectivas (fig. 11.8).[1,6,8,9]

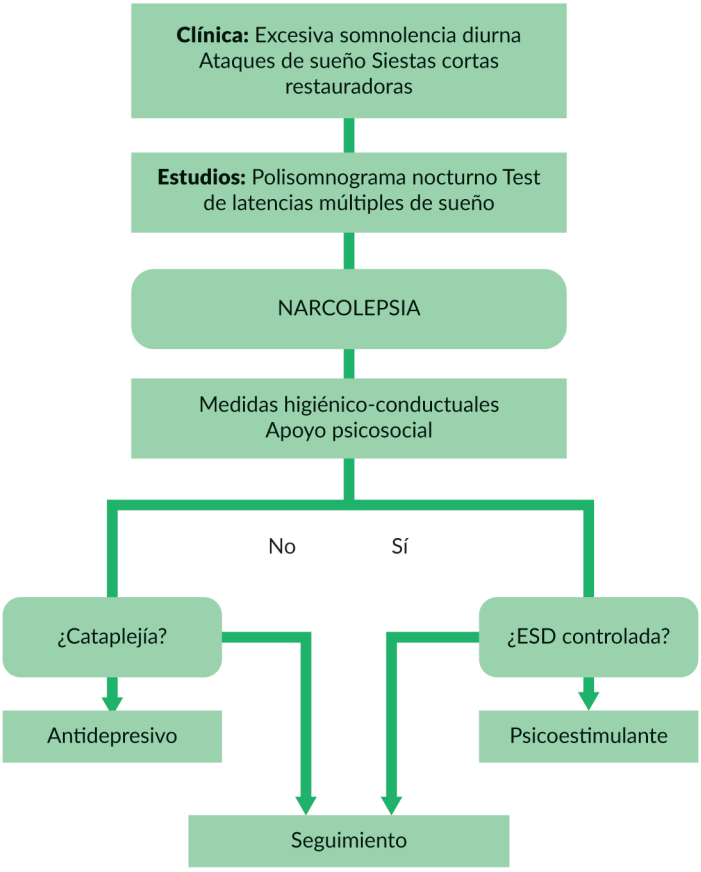


Fig. 11.8. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en la narcolepsia. *Leyenda:* ESD, excesiva somnolencia diurna.

Higiénico-conductual y apoyo psicosocial:

- Mantener horarios regulares y adecuados de sueño nocturno.
- Realizar siestas programadas de corta duración (15 a 20 min) a lo largo del día, de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente, para el control de la excesiva somnolencia diurna (nivel 2 de evidencia).
- Evitar, siempre que sea posible, las situaciones desencadenantes de cataplejía.

Farmacológico:

- Excesiva somnolencia diurna (en casos refractarios se recomienda combinar fármacos):
  - Modafinilo: primera línea (nivel 1 de evidencia) 200 a 400 mg/día, que puede dividirse en dos (en la mañana y al mediodía).

- Armodafinilo: (isómero del modafinilo), iniciar con 75 mg/día e incrementar, si es necesario, entre 150 y 250 mg/día (en la mañana).
- Oxibato sódico o gamma-hidroxibutirato: (GHB) también efectivo para el tratamiento de la cataplejía y el sueño nocturno fragmentado. Se recomiendan dosis de 4,5 a 9 g/noche, dividido en dos (al acostarse y 2 a 4 horas después).
- Las anfetaminas, metanfetaminas, dextroanfetamina y metilfenidato son efectivos (nivel de evidencia 2).
- Dextroamfetamina o metanfetamina: 5 a 60 mg/día (dividir dosis).
- Metilfenidato: 10 a 60 mg/día (promedio 20 a 30 mg/día).
- Pitolisant: antagonista/agonista inverso del receptor histamina 3, que activa la liberación de histamina. También útil para la cataplejía. Dosis de 9 a 36 mg/día (en la mañana).
- Solriamfetol: inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, a una dosis matutina de 75 a 150 mg.

– Cataplejía:
  - Primera línea: oxibato sódico.
  - Segunda línea: antidepresivos tricíclicos, particularmente clomipramina (10 a 250 mg/día) e imipramina (10 a 75 mg/día), al igual que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como la fluoxetina (20 a 80 mg/día) (nivel de evidencia 2).
  - Inhibidores de la recaptación de noradrenalina/serotonina como la venlafaxina (iniciar a 37,5 mg/día, en dos dosis, usual 75 a 100 mg/día, máximo 225 mg/día).

La retirada abrupta de los antidepresivos puede provocar un estado de mal catapléjico, en el cual la cataplejía es severa y prolongada.

– Parálisis de sueño y alucinaciones:
  - Antidepresivos tricíclicos.
  - Otros antidepresivos: han sido estudiados los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores noradrenérgicos, que podrían tener propiedades anticatapléjicas, con un perfil de seguridad superior al de los tricíclicos.

– Fragmentación del sueño nocturno:
  - Como alternativa al gamma-hidroxibutirato pueden ser utilizados hipnóticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos.

Seguimiento. El paciente debe ser valorado de forma regular después de instaurado el tratamiento, para asegurar su eficacia y detectar efectos secundarios. Mensualmente serán expedidas recetas especiales, de estricto control legal. La aplicación de la escala de Epworth es recomendable para valorar los cambios en el nivel de somnolencia diurna. En ocasiones, es necesario repetir el polisomnograma y/o test de latencias múltiples del sueño. Es importante distinguir entre somnolencia residual debida a fallo del tratamiento y los síntomas generados por otros trastornos asociados.

Referencias bibliográficas

1. Cao MT, Guilleminault, C. Narcolepsy. En: Kryger M, Roth T y Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 6thed. Philadelphia: Elsevier; 2017. pp. 873-882.
2. Rosales Y, Meira M. Narcolepsy with cataplexy after A/H1N1 vaccination – a case reported from Cuba. Sleep Sci. 2014;7(1):59-61. DOI: https://doi.org/10.1016/j.slsci.2014.07.024
3. Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, et al. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2019;15(9):519-539. DOI: https://doi.org/10.1038/s41582-019-0226-9
4. Bruni O. Approach to a sleepy child: Diagnosis and treatment of excessive daytime sleepiness in children and adolescents. Eur J Paediatr Neurol. 2023;42:97-109. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2022.12.009
5. Weiß D, Kluge M. Waiting 40 years for the correct diagnosis: a complex case of comorbid narcolepsy and ADHD. Aust N Z J Psychiatry. 2020;54:439-40. DOI: https://doi.org/10.1177/0004867419887795
6. Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, Jennum PJ, Kallweit U, Khatami R, et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: a reappraisal. Sleep Med Rev. 2020;52:101306. DOI: https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101306
7. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-1394. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.14-0970
8. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Auger R, Swick TJ, Hashmi SD, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med. 2021;17(9):1881-1893. DOI: https://doi.org/10.5664/jcsm.9328
9. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. Eur J Neurol. 2021;00:1-16. DOI: https://doi.org/10.1111/ene.14888



Trastornos del sueño. Parasomnias en adultos

Yaimí Rosales Mesa, Juan Miguel Riol Lozano, Carlos Mosqueda Gorina

El sueño es un estado que ocupa un tercio de la vida del ser humano. No solo la cantidad, también la adecuada calidad es esencial para la salud. La prevalencia mundial de los trastornos del sueño oscila entre el 45 y el 60 %. Sin embargo, una parte significativa de los pacientes no recibe diagnóstico ni tratamiento apropiados. Varios autores consideran entre las posibles causas el conocimiento insuficiente sobre el sueño normal y patológico. Los trastornos del sueño repercuten a nivel individual y social, con disminución de la productividad y del desempeño cognitivo, incremento de accidentes, morbilidad, mortalidad y con afectación de la calidad de vida.[1]

Durante décadas se ha desarrollado la implementación de laboratorios del sueño, transformados en centros dedicados de forma exclusiva al estudio del sueño y sus trastornos. La Medicina del Sueño se ha convertido en una especialidad independiente en diversos países. En 1990 fue publicada la primera Clasificación Internacional de los trastornos del sueño (ICSD), como consecuencia de las peticiones que los pacientes realizaron durante años para que los médicos les ayudaran a solucionar estos problemas. En la introducción de esa clasificación se plantea que el sueño perturbado y la vigilia inadecuada son fuentes incalculables de miseria humana.

La ICSD-3 (tercera edición, 2014) define las parasomnias como eventos físicos o experiencias indeseadas que ocurren durante el sueño o durante la transición vigilia-sueño y las clasifica según el estado de sueño en que ocurren. Las parasomnias NREM (sin movimientos oculares rápidos) o trastornos del despertar (despertar confuso, terror nocturno y sonambulismo), a las cuales se dedica este protocolo; al igual que a la parasomnia REM, trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR), posible primera manifestación de enfermedades neurodegenerativas.[2]

Protocolización DE LA ASISTENCIA MÉDICA • ESPECIALIDADES CLÍNICAS •

Las parasomnias pueden provocar lesiones, incluso fatales, al paciente o a otra persona, con su correspondiente implicación forense. En ocasiones, el diagnóstico ha sido utilizado como defensa legal.[3] Aunque los trastornos del despertar son típicos de la infancia, pueden persistir en la vida adulta, recurrir en la adultez o aparecer de novo en adultos, con una prevalencia aproximada del 2 al 5 %. La prevalencia del trastorno de conducta durante el sueño REM es de 2 % en mayores de 50 años, con predominio del sexo masculino. Es posible que los trastornos del despertar se asocien a epilepsia nocturna o al trastorno de conducta durante el sueño REM, en el denominado trastorno de solapamiento de parasomnias, que se vincula a varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas como narcolepsia, esclerosis múltiple, tumores encefálicos y abuso de sustancias.[2]

Diagnóstico

El diagnóstico de la parasomnia sin movimientos oculares rápidos resulta desafiante cuando el cuadro clínico es inusual en cuanto a edad de debut, horario o duración de los episodios nocturnos, complejidad del comportamiento y respuesta a la terapia convencional.[4] Similar reto ocurre ante la asociación con otros trastornos como la apnea del sueño, el trastorno de conducta durante el sueño REM y la epilepsia. De hecho, existe interés en el desarrollo de métodos clínicos para diferenciarlas de la epilepsia hipermotora durante el sueño, pero ningún algoritmo ni cuestionario ha logrado sustituir al videopolisomnograma (video-PSG) como estándar de oro.[5, 6]

Según la ICSD-3 los criterios diagnósticos generales para los trastornos del despertar, a cumplirse en conjunto, son:[7]

- Episodios recurrentes de despertar incompleto.
- Reacción inapropiada o ausente ante los esfuerzos de otros por interponerse o redireccionar a la persona durante el episodio.
- Reducción o ausencia de experiencia cognitiva o imagen onírica.
- Amnesia total o parcial del evento.
- El trastorno no puede ser explicado mejor por otra alteración del sueño, enfermedad, trastorno mental, medicamento o sustancia.

Los criterios diagnósticos específicos para cada trastorno del despertar aparecen a continuación:

Despertar confuso. Cumple los criterios generales. Los episodios se caracterizan por confusión mental o comportamiento confuso mientras permanece en cama. Ausencia de terror o deambulación.

Terror nocturno. Cumple los criterios generales. Terror súbito, de típico comienzo con vocalización alarmante, por ejemplo, un grito espeluznante. Miedo intenso y signos de descarga autonómica (midriasis, taquicardia, taquipnea, diaforesis).

Sonambulismo. Cumple los criterios generales. Deambulación y otras conductas complejas fuera de la cama.

Elementos que complementan los criterios diagnósticos de los trastornos del despertar:
- Antecedentes familiares de trastorno del despertar.
- El debut en la adolescencia o persistencia desde la infancia se asocia con frecuencia a trastornos psiquiátricos: ataques de pánico, fobias, ideas suicidas, trastorno obsesivo-compulsivo, estrés postraumático.
- Factores precipitantes: privación de sueño, estrés, horarios irregulares de sueño, fiebre, alcohol y otras drogas, medicamentos sedantes/hipnóticos (zolpidem), antidepresivos (tricíclicos, venlafaxina), neurolépticos (litio, reboxetina), estimulantes (cafeína y otros), antibióticos (fluoroquinolonas), antiparkinsonianos (levodopa), anticonvulsivantes (topiramato), antihistamínicos
- La conducta vigorosa o violenta predomina en el sexo masculino.
- Pueden ocurrir lesiones graves o letales.
- Entre las conductas complejas se han reportado: conducir automóvil, cocinar, tocar un instrumento musical.[3]

Los criterios diagnósticos de la ICSD-3 para el trastorno de conducta durante el sueño REM son:[7]
- Episodios repetidos de vocalización y/o conductas motoras complejas durante el sueño.
- Las conductas ocurren durante el sueño REM, según el videopolisomnograma o por presunción clínica, sobre la base de la actuación del contenido onírico.
- El registro polisomnográfico muestra sueño REM sin atonía muscular.
- El trastorno no puede ser explicado mejor por otra alteración del sueño, enfermedad mental, medicamento o sustancia.

Complementos a los criterios diagnósticos del trastorno de conducta durante el sueño REM:
- Antecedente familiar de actuación del contenido de los sueños.
- Predominan las conductas vigorosas motoras (puñetazos, patadas, gesticulaciones, caídas de la cama) o vocales (gritos, diálogos, quejidos, etc.) en relación con el contenido onírico (peleas, discusiones y persecuciones).
- La mayoría de los pacientes recuerda lo soñado.
- Pueden ocurrir lesiones al paciente o a su compañero de cama.
- Factores precipitantes o predisponentes: traumatismo craneoencefálico, pesticidas, trastorno por estrés postraumático, medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros), betabloqueadores (atenolol), inhibidores de la anticolinesterasa.

Procederes diagnósticos básicos y/o confirmatorios para ambos grupos de parasomnias:
- Interrogatorio al paciente y al testigo sobre: antecedentes familiares, detalles de la conducta durante el evento, nivel de consciencia antes, durante y después, horario y tiempo transcurrido de sueño, recuerdo del episodio, lesiones, precipitantes.
- Examen físico y psicológico.

- Videopolisomnograma: esencial para el diagnóstico en adultos que padecen alguna de las parasomnias contempladas en este protocolo, particularmente cuando el interrogatorio manifiesta cuadros atípicos o complejos. En el solapamiento de parasomnias es necesario determinar sustancias o medicamentos en sangre u orina.
- Videos caseros: pueden resultar de utilidad ante la imposibilidad de realizar videopolisomnograma.
- Agenda o diario del sueño: durante 2 semanas consecutivas se registran los patrones diarios de sueño y las características de los eventos.[7,8]

Diagnóstico diferencial. Debe realizarse fundamentalmente entre los trastornos del arousal, el trastorno de conducta durante el sueño REM y la epilepsia hipermotora durante el sueño (tabla 11.7):[3,9]

Tabla 11.7. Diagnóstico diferencial entre las principales parasomnias del sueño

Aspecto	Trastorno del arousal	TCRS	Epilepsia hipermotora durante el sueño
Edad inicio (años)	3 - 8	> 50	Cualquier edad
Predominio masculino	No	Sí	No
Horario de la noche	Primer tercio de la noche	Cualquiera, pero especialmente el último tercio	Cualquiera
Fase de sueño	NREM (N3 o N2)	REM	NREM (usualmente N2)
Hallazgo en PSG	Ondas lentas de gran amplitud	REM con excesiva actividad muscular	Rara actividad epileptiforme
Factores precipitantes	Habitualmente	Ausentes	No siempre
Frecuencia/noche	Usualmente 1	De 1 a varios	Probablemente varios
Duración del episodio	2 – 30 min	1 – 2 min	Segundos a 2 min
Conducta estereotipada	No	No	Sí
Violencia	Raro pero posible	Posible	Posible
Abandonar la cama	Muy probable	Raro	Posible
Contenido onírico	Posible escape de algo o alguien	Peleas, discusiones, persecuciones	No
Activación autonómica	Puede ser intensa	Ausente	Variable
Recuerdo del episodio	Ninguno o escaso	Frecuente (de la ensoñación)	Variable

Leyenda: REM: movimientos oculares rápidos. TCRS: trastorno de conducta durante el sueño REM. NREM: sin movimientos oculares rápidos. N2: etapa 2 del sueño NREM (sueño superficial). N3: etapa 3 del sueño NREM (sueño profundo). PSG: polisomnograma.

Tratamiento

La figura 11.9 muestra el algoritmo diagnóstico y terapéutico en la parasomnia en adultos. Se especifica el tratamiento en dependencia de la parasomnia diagnosticada.

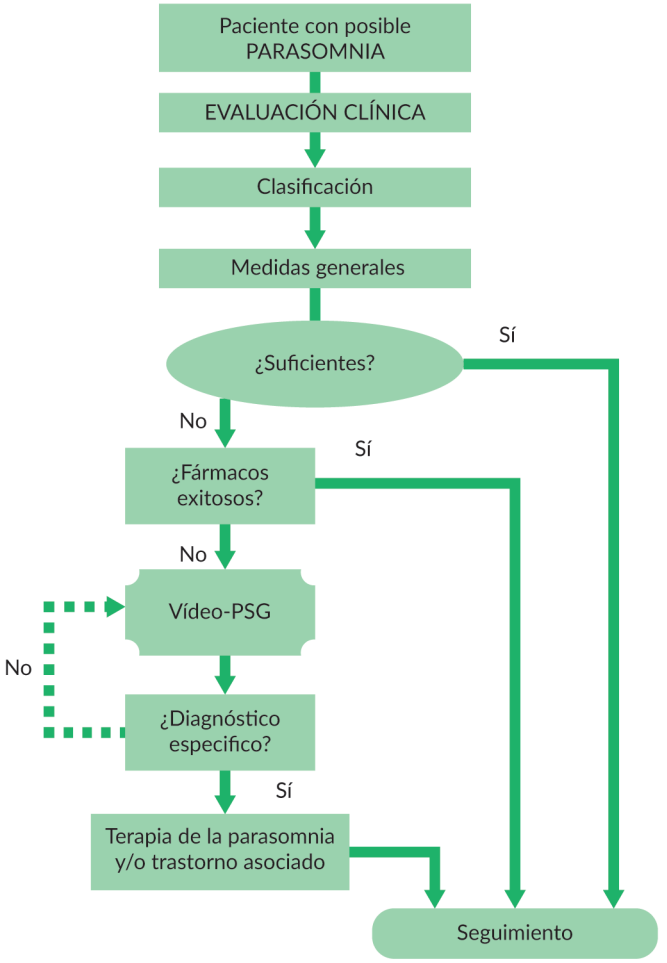


Fig. 11.9. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en los trastornos del sueño. Parasomnias en adultos. *Leyenda:* PSG, polisomnograma.

Trastornos del despertar:

- Medidas generales. Dirigidas a garantizar la seguridad del paciente, la corrección de factores precipitantes y el tratamiento de enfermedades subyacentes:[3]
  - No intentar despertar al paciente.
  - Conducirlo gentilmente de nuevo hacia la cama.
  - Dormir en planta baja, lejos de las escaleras.
  - No utilizar literas.

- Retirar de la habitación los objetos con filo o que puedan romperse.
- Cerrar bien las ventanas, si son de vidrio cubrirlas con cortinas gruesas.
- Cerrar las puertas, sobre todo de la calle y balcones.
- Puede colocarse una campana, sonajero o alarma en la puerta del cuarto u otra en que se considere necesario.
- Acostarse en horarios regulares (casi siempre a la misma hora).
- Evitar privación de sueño.
- Limitar el consumo de cafeína, alcohol y nicotina de 4 a 6 horas antes de acostarse.
- No acostarse inmediatamente después de comer.
- No bañarse con agua caliente antes de acostarse.
- Orinar antes de acostarse.
- Eliminar estímulos sonoros, visuales y táctiles en la habitación.
- Combatir la fiebre y el dolor.
- Evitar el estrés y la fatiga.
- No realizar tareas relacionadas con el trabajo antes de dormir.
- Despertar programado (si el trastorno ocurre a la misma hora, despertarlo de 15 a 20 min antes y mantenerlo despierto durante el tiempo habitual de duración del episodio).
- Tratar las enfermedades subyacentes (síndrome de apnea obstructiva del sueño, trastornos psiquiátricos).
- Suspender el uso de medicamentos que precipiten los episodios.

– Psicoterapia: se añade si fallan las medidas anteriores. Preferible para el tratamiento a largo plazo. Puede incluir:
  - Técnicas de relajación.
  - Hipnosis.

– Tratamiento farmacológico necesario en las siguientes situaciones:
  - Gravedad o persistencia que causa significativa alteración del sueño o daño potencial al paciente o a su compañero de cama.
  - La frecuencia de los eventos ocasiona afectación familiar o excesiva somnolencia diurna.
  - Presencia de síntomas inusuales.
  - El tratamiento no farmacológico no ha sido efectivo.

Recomendaciones generales. Puede ser utilizado de forma continua en casos graves o reservarse para las noches en las que el paciente desea evitar situaciones comprometedoras (por ejemplo, al dormir en hoteles) o cuando las circunstancias (estrés, privación de sueño) vaticinan ocurrencia del evento. Iniciar a dosis baja e incrementar gradualmente, acorde a la respuesta. Administrar por vía oral 1 h antes de acostarse.

– Primera opción. Benzodiazepinas:
  - Clonazepam: 0,5 a 1 mg.
  - Diazepam: 5 a 10 mg.

- Segunda opción. Antidepresivos tricíclicos: empleo excepcional cuando las benzodiazepinas no son efectivas.
  - Imipramina: 50 a 150 mg.
  - Clomipramina: 25 a 100 mg.
  - Desipramina: 50 a 200 mg.

Trastorno de conducta durante el sueño REM:

- Medidas generales:
  - Modificar el ambiente donde el paciente duerme para evitar lesiones: apartar de la cama muebles y adornos, dormir solo, colocar barandas acolchadas en la cama o colchones en el suelo, impedir acceso a armas.
  - Evitar medicamentos que provocan o exacerban el trastorno.
  - Iniciar o ajustar tratamiento de otros trastornos del sueño.
  - Utilizar alarma en la cama: útil en casos resistentes o intolerantes a medicamentos. Consiste en un sensor de presión que activa la emisión de un relajante mensaje personalizado al inicio de la actuación de los sueños, que evita la salida de la cama y una posible lesión.
- Tratamiento farmacológico (no imprescindible si la intensidad es leve):
  - Clonazepam: 0.5 a 2 mg antes de acostarse. Utilizar con cautela en caso de demencia, trastornos de la marcha o apnea del sueño.
  - Melatonina: 3 a 12 mg (5 a 15 mg de liberación sostenida) antes de acostarse. Considerada de primera línea en pacientes con conductas frecuentes, molestas o con riesgo de lesiones. No disponible en el cuadro básico nacional.

Se recomienda combinar ambos fármacos en casos resistentes.[2]

En las epilepsias hipermotoras durante el sueño el tratamiento de elección consiste en un fármaco bloqueador de los canales de sodio, como la carbamazepina, oxcarbazepina, lacosamida, topiramato o lamotrigina. Sin embargo, cuando no es posible el diagnóstico diferencial con las parasomnias, se recomienda el clonazepam, por su eficacia en ambos tipos de eventos nocturnos.[10]

Seguimiento. Sistemático al inicio del tratamiento, para valorar eficacia, efectos adversos, ajustar dosis, suspender o sustituir el fármaco. Si la conducta durante los episodios es violenta, se recomienda valoración cada 3 o 6 meses. El medicamento puede ser retirado de forma progresiva, después de 3 a 5 semanas sin recurrencia de los síntomas.

Referencias bibliográficas

1. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive daytime sleepiness: A clinical review. Mayo Clin Proc. 2021;96(5):1288-1301. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.033

2. Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Sleep Med Rev. 2019;43:37-46. DOI: https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.09.008
3. Ahmed SMS. Sleepwalking. New York; 2019. Disponible en: https://emedicine.medscape.com
4. Wan H, Wang X, Chen Y, Jiang B, Chen Y, Hu W, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy: Etiology, electro-clinical features, and therapeutic strategies. Nat Sci Sleep. 2021;13:2065-2084. DOI: https://doi.org/10.2147/NSS.S330986
5. Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to sleep-related hypermotor epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. Seizure. 2017; 44:87-92. DOI: https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.023
6. Lopez R, Shen Y, Chenini S, Rassu AL, Evangelista E, Barateau L, et al. Diagnostic criteria for disorders of arousal: A video-polysomnographic assessment. Ann Neurol. 2018;83(2):341-351. DOI: https://doi.org/10.1002/ana.25153
7. Sateia MJ. International classification of sleep disorders -third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-1394. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.14-0970
8. Montini A, Loddo G, Baldelli L, Cilea R, Provini F. Sleep-related hypermotor epilepsy vs. disorders of arousal in adults: A step-wise approach to diagnosis. Chest. 2021;160(1):319-329. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.059
9. Yu YA. Pediatric sleep medicine cases. Curr Sleep Med Rep. 2022;8(2):21-32. DOI: https://doi.org/10.1007/s40675-022-00223-8
10. Moore JL, Carvalho DZ, St Louis EK, Bazil C. Sleep and epilepsy: A focused review of pathophysiology, clinical syndromes, comorbidities, and therapy. Neurotherapeutics. 2021;18:170-180. DOI: https://doi.org/10.1007/s13311-021-01021-w



Atención al paciente con miastenia gravis

Nelson Gómez Viera, Edelberto Fuentes Valdés

La miastenia gravis (del griego mio: músculo; astenia: debilidad; gravis: intensa) es una enfermedad autoinmune, de causa desconocida, adquirida, crónica y que afecta a la unión neuromuscular. Produce debilidad de la musculatura esquelética y tiene como característica típica la fatigabilidad, es decir, el empeoramiento con el ejercicio repetido y la mejoría con el reposo. Las primeras descripciones de la enfermedad proceden del médico inglés Thomas Willis (1621-1675) que, en 1672 en su libro "*De anima Brutorum*" relata las características clínicas de la enfermedad y la explicación de las mismas.[1,2] Es de baja prevalencia, afecta aproximadamente a 15 personas por cada 100 000.[3] Puede presentarse a cualquier edad, desde la infancia hasta la senectud; sin embargo, existe una predilección por mujeres entre los 20 y 40 años y en hombres entre 50 y 60 años.[4]

El tratamiento de estos casos es complejo y existen variaciones en su enfoque entre diferentes grupos de trabajo motivado, en parte, por la escasez de ensayos clínicos realizados. Existe poca evidencia sobre regímenes de tratamiento óptimos e incluso con respecto a la timectomía.[5] Esto se debe a las siguientes particularidades:

- Su prevalencia es baja, por tanto, puede ser difícil reclutar suficientes pacientes para un ensayo prospectivo controlado.[3]
- Los clínicos pueden elegir no referir pacientes con condiciones tratables para estudios, aún si no hay certeza de cuál es el mejor tratamiento.
- El uso de agentes concomitantes puede ser difícil de controlar.
- La heterogeneidad clínica, humoral y electrofisiológica de la enfermedad hacen difícil seleccionar una población homogénea para el estudio.
- La variabilidad de patología tímica y la diversidad de técnicas quirúrgicas son variables potenciales de confusión.[6-8]

El origen de la miastenia gravis es desconocido, al parecer, las etapas esenciales y primarias tienen lugar en el timo y el mecanismo patogénico básico consiste en una pérdida de autotolerancia, con ataque autoinmune contra el receptor de acetilcolina en la placa motora.[9] En este precepto se fundamenta el manejo protocolizado desde el año 1984 en el Centro de Referencia del Hospital Hermanos Ameijeiras, basado en la timectomía y la inmunosupresión, en un ambiente de trabajo multidisciplinario, que ha permitido que los pacientes reciban un tratamiento integral de avanzada y alcancen una alta frecuencia de remisión de la miastenia a largo plazo.

Con este protocolo se propone establecer un diagnóstico y clasificación adecuada de los pacientes miasténicos, preparar a los pacientes seleccionados para la timectomía desde la consulta externa, con ingreso en la sala de Neurología cuando se decida la intervención, realizar la timectomía transesternal mediante técnicas anestésicas y quirúrgicas refinadas, aplicar medidas de cuidados posoperatorios en la unidad de cuidados intensivos (UCI), realizar un seguimiento sistemático y periódico, mantener indicadores de morbimortalidad bajos y una frecuencia de remisión y mejoría de la enfermedad elevada.

Criterios de admisibilidad

Pacientes remitidos a la consulta con diagnóstico confirmado o presuntivo de miastenia gravis, de cualquier centro del país y aquellos que, encontrándose hospitalizados en la institución por otra enfermedad, presente una miastenia gravis asociada a la misma.

Criterios de inclusión para realizar timectomía:

- Pacientes en los que se demuestre que son portadores de miastenia gravis generalizada compensada, en edades comprendidas entre 15 y 70 años. En las edades extremas se individualizan los pacientes para realizar timectomía.
- Pacientes portadores de timoma, asociado a una miastenia compensada de cualquier tipo.
- Pacientes con miastenia ocular que no respondan al tratamiento médico.
- Pacientes miasténicos con enfermedades graves asociadas que estén compensadas, cuando el tratamiento quirúrgico no constituya un riesgo adicional de envergadura.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades graves asociadas que estén descompensadas, donde el tratamiento quirúrgico constituya un riesgo adicional de envergadura.
- Pacientes miasténicos descompensados o en crisis miasténica.
- Pacientes con miastenia ocular que respondan al tratamiento médico.

Diagnóstico clínico

Confección de la historia clínica con énfasis en los antecedentes, síntomas y exploración de los signos característicos mediante un examen neurológico completo. Los resultados clínicos y complementarios permiten la clasificación de la enfermedad (tabla 11.8).

Pruebas diagnósticas confirmatorias:

- Prueba del tensilón (edrofonio, anticolinesterásico de acción rápida).
- Test de neostigmina.
- Electromiografía de estimulación repetitiva a bajas frecuencias.
- Estudios radiológicos:
  - Radiografía simple de tórax (posteroanteior y lateral).
  - Tomografía axial computarizada de tórax con contraste intravenoso.
- Otros exámenes diagnósticos:
  - Estudio hematológico.
  - Glicemia.
  - Creatinina.
  - Pruebas funcionales hepáticas.
  - Eritrosedimentación.
  - Cituria.
  - Grupo sanguíneo y Rh.
  - Examen de heces fecales (descartar especialmente *Strongiloides stercoralis*).
- Estudio de enfermedades autoinmunes asociadas.
- Estudio de la función tiroidea: TSH, T_3 y T_4.
- Otras pruebas específicas de acuerdo con la clínica.

Tabla 11.8. Clasificación del tipo de miastenia

Por grupo de edad	Clasificación	Características
Miastenia infantil	Neonatal	Aparece en recién nacidos de madres miasténicas por transferencia de anticuerpos a través de la placenta
	Juvenil	Forma congénita: desde el nacimiento o primeros meses de vida Forma adquirida: aparece más tarde, siempre antes de los 17 años
Miastenia del adulto	Grupo I	Ocular: solo afecta los músculos oculares
	Grupo IIa	Debilidad generalizada en los músculos esqueléticos
	Grupo IIb	Debilidad generalizada en los músculos esqueléticos y bulbares
	Grupo III	Aguda fulminante: inicio rápido y severo como crisis miasténica
	Grupo IV	Crónica grave generalizada con síntomas bulbares y crisis miasténicas frecuentes

Fuente propia.

Tratamiento

La figura 11.10 muestra el algoritmo terapéutico para los pacientes diagnosticados con miastenia gravis.

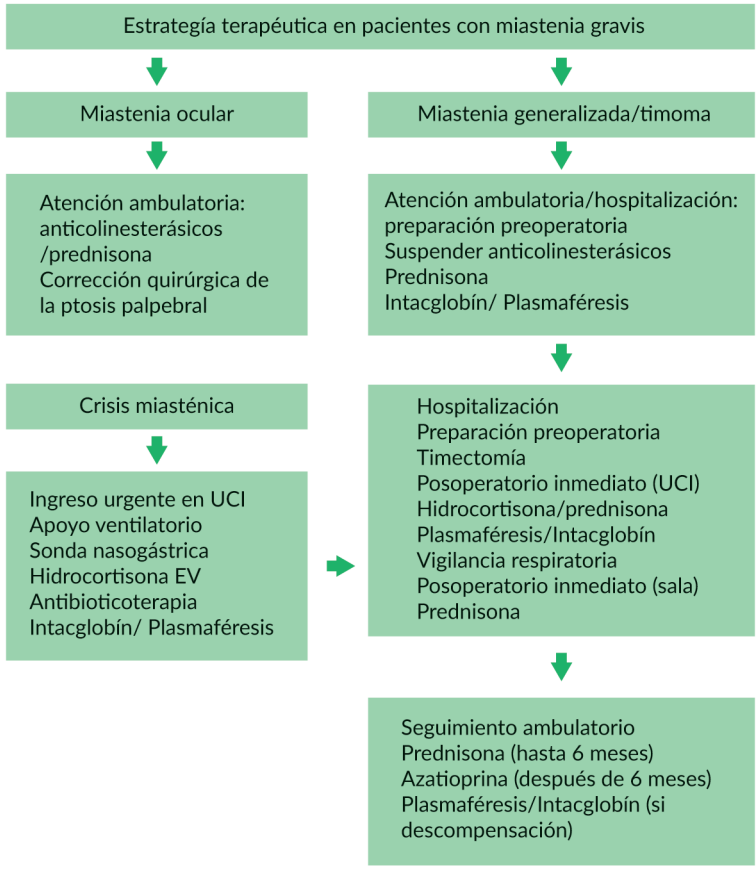


Fig. 11.10. Algoritmo terapéutico de la miastenia gravis. *Leyenda:* UCI, unidad de cuidados intensivos. EV, endovenoso.

Preparación preoperatoria:

- Supresión de los anticolinesterásicos 15 días antes de la timectomía (en los casos en que los reciban).
- Prednisona: 0,5 a 1 mg/kg/día de acuerdo con la intensidad de los síntomas, dosis máxima 60 mg.
- Azatioprina: 2 a 2,5 mg/kg combinada con la prednisona (en los casos más sintomáticos).
- Plasmaféresis: 2 o 3 sesiones con recambio del volumen plasmático total en cada una, en la semana anterior a la operación (alternativa con la inmunoglobulina intravenosa).
- Inmunoglobulina (Intacglobín): 400 mg/kg/día (5 dosis) intravenosa, 3 dosis prequirúrgicas y 2 posquirúrgicas (alternativa de elección con la plasmaféresis).
- Eliminar cualquier foco séptico.

- Tratamiento antiparasitario.
- Si se comprueba una enfermedad asociada: realizar el tratamiento correspondiente.
- Medidas preoperatorias inmediatas: sedación ligera, si fuera necesario. No enemas evacuantes.

Operar cuando el paciente se encuentre compensado. En el momento actual se administra Intacglobín en la preparación preoperatoria, quedando la plasmaféresis como una segunda opción, válido también para el posoperatorio inmediato.

Técnica anestésica (resumen):

- Medicación preanestésica: midazolam intravenoso.
- Inducción: barbitúrico de acción rápida.
- Uso de relajante muscular no despolarizante.
- Intubación endotraqueal.
- Monitoreo transoperatorio.
- Antibióticoterapia profiláctica (cefazolina 1 g intravenoso al momento de la inducción anestésica, 1 g más si dura la operación más de 3 horas y continuar 1 g cada 6 horas por 3 dosis).

Técnica quirúrgica:

- Posición: decúbito supino con almohadilla interescápulovertebral.
- Incisión transesternal (sin llegar al apéndice xifoides).
- Separación mecánica de esternón.
- Exploración visual y táctil.
- Disección roma de abajo a arriba (levantando ambos lóbulos).
- Ligadura cuidadosa de las venas tímicas.
- Disección de las prolongaciones superiores.
- Exéresis total de la glándula.
- En el caso de un timoma: extirpación del tumor, de la grasa peritímica y exéresis total de la glándula.
- Revisión de la hemostasia.
- Si hay apertura de la pleura mediastinal unilateral o bilateral, ampliarla en su totalidad.
- Sonda de drenaje en el lecho mediastinal, exteriorizándola por una contraabertura por la aponeurosis del recto anterior del abdomen.
- Cierre del esternón con 4 o 5 puntos de poliéster grueso.
- Sutura continua al plano músculo aponeurótico con hilo reabsorbible.
- Sutura intradérmica para la piel con nailon.
- Completar antibioticoterapia profiláctica (ceftriaxona 1 g intravenoso).

Cuidados postoperatorios en Unidad de Cuidados Intensivos

- Ventilación mecánica o espontánea.
- Extubación oportuna (vigilancia respiratoria).

- Hidrocortisona (mientras no se haga la apertura de la vía oral) 100 mg cada 6 h, intravenoso.
- Prednisona (igual dosis que en el preoperatorio).
- Retirada de la sonda mediastinal (generalmente a las 24 h), previa radiografía de tórax simple para comprobar que no exista hemomediastino, neumotórax o hemotórax residuales.
- Plasmaféresis (2 recambios) o inmunoglobulina intravenosa a las 24 y 48 h de la operación (1/3 de la dosis total).

Cuidados postoperatorios mediatos:

- Observación.
- Prednisona: ajustar la dosis a los resultados inmediatos de la operación.
- Azatioprina: 2 a 2,5 mg/kg (en los casos más sintomáticos).
- Retirar sutura intradérmica al séptimo día.

En los casos portadores de timomas, se aplica el sistema de estadiaje de los timomas de Masaoka y se utiliza el tratamiento adyuvante de acuerdo con el estadio (tabla 11.9).

Tabla 11.9. Estadiaje de los timomas

Estadío		Descripción
I	Macroscópico	Encapsulado completamente
	Microscópico	No invasión capsular
II	Macroscópico	Invasión a la grasa adyacente o pleura mediastinal
	Microscópico	Invasión capsular
III	Invasión macroscópica en los órganos adyacentes (pericardio, grandes vasos, pulmones)	
IV A	Diseminación pleural o pericárdica	
IV B	Metástasis hematógena o linfática	

Los pacientes con timoma no invasivo (estadio I) no recibirán tratamiento adyuvante. No obstante, deben estar sujetos a observación durante el seguimiento. El resto será tratado con radio y/o quimioterapia.

Evolución no satisfactoria. Cuando el paciente en cualquier momento del posoperatorio se encuentre descompensado, debe ser ingresado en la sala de Neurología. Ccuando presente una crisis miasténica, debe ser ingresado en Unidad de cuidados intensivos, donde se trata con las mismas medidas que el manejo del posoperatorio inmediato.

Alta hospitalaria. Al séptimo día de la operación (como promedio).

Seguimiento. Mantener la prednisona hasta los 6 primeros meses, en las dosis mínimas posibles y suficientes. Si fuera necesario un tratamiento inmunosupresor prolongado,

pasar a la azatioprina. Deben asociarse ambas drogas hasta lograr una estabilidad clínica durante 2 a 3 meses.

Criterios de evaluación del estado clínico evolutivo:

- Remisión: asintomático.
- Mejoría significativa: sintomático eventual o ligero.
- Mejoría mínima: sintomático controlado o con tratamiento.
- Sin cambios: permanece igual que antes de la operación.

Información a pacientes y familiares. A todo paciente o familiar se le informará sobre el tratamiento a realizar y los cuidados que debe tener antes y después del tratamiento. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento quirúrgico, se les confecciona el consentimiento informado por escrito, que se adjunta a la historia clínica del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Willis T. De anima brutorum. Oxford, England: Theatro Sheldodiano. 1672. p. 404-406.
2. Lloréns JA. Miastenia gravis: una enfermedad poco conocida. Avances Méd Cuba. 2001;23(26):50-55.
3. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of miastenia gravis. J Med Life. 2021;14(1):7-16. DOI: https://doi.org/10.25122/jml-2020-0145
4. McGrogan A, Sneddon S, de Vries C. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology. 2010;34(3):171-183. DOI: https://doi.org/10.1159/000279334
5. Ng WC, Hartley L. Effectiveness of thymectomy in juvenile myasthenia gravis and clinical characteristics associated with better outcomes. Neuromuscul Disord. 2021;31(11):1113-1123. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.09.013
6. Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. Expert Rev Neurother. 2019;19(9):823–33. DOI: https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1600404
7. Martín MA, Fuentes E, Zoilo A, Pérez J, Silvera JR. Timectomía videotoracoscópica en la miastenia gravis. Rev Cubana Cir. 2012;51(1):59-64. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932012000100007
8. Gómez N, Gamayo Y, González LE, Olivera IR, Ruiz D. Caracterización clínica de los pacientes miasténicos timectomizados. Rev Cubana Med. 2017;56(2):85-96. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232017000200001
9. González A, Pérez J, Llorens JA. Enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia gravis en 217 pacientes timectomizados. Rev Cubana Med. 1997;36(3-4):161-166.

Crisis miasténica

Jany Ravelo Hernández, Armando Pardo Núñez, Nora Lim Alonso

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune, que afecta la unión neuromuscular, en la que se producen anticuerpos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina situados en la placa motora de los músculos esqueléticos. Se considera que el paciente está en crisis miasténica cuando se produce exacerbación de la debilidad muscular, comprometiendo el fuelle torácico, la deglución o ambas, lo que requiere soporte respiratorio y/o nutricional. Se caracteriza por la presencia de debilidad muscular, que empeora con la actividad física y mejora con el reposo.

El comportamiento clínico es complejo, con fluctuaciones imprevisibles de la fuerza muscular y la influencia de factores diversos que pueden favorecer la debilidad hasta desencadenar la crisis miasténica. Estas variaciones hacen difícil medir el accionar terapéutico, ante la posibilidad de que la mejoría o el empeoramiento no se correspondan con el tratamiento, sino con la evolución natural de la misma. Su prevalencia se estima entre 20 a 40 casos por 100 000 habitantes. Las opciones terapéuticas en el paciente miasténico incluyen la timectomía, los anticolinesterásicos, inmunosupresores e inmunomodulación.

La conducta ante el paciente portador de crisis miasténica a través de una acción protocolizada ha permitido conocer la frecuencia y principales características en la evolución de estos pacientes y, lo más importante, ha logrado una intervención oportuna, que permite en muchos casos abortar el inicio de la misma. También evita largos períodos de ventilación, la sepsis respiratoria y sistémica del inmunosuprimido asociada a la ventilación mecánica y la mortalidad. La práctica de más de 30 años dentro del grupo multidisciplinario que atiende esa enfermedad en la institución fundamenta el presente protocolo.

Criterios diagnósticos

Criterios clínicos:

- El paciente exhibe dificultad respiratoria, que puede ser el resultado de la incapacidad para mantener permeable la vía aérea o de la debilidad de los músculos inspiratorios.
- Con frecuencia la vía aérea se obstruye por secreciones que el paciente es incapaz de expulsar, porque la tos es ineficaz, incluso aunque la vía aérea esté permeable.
- Los músculos utilizados para la inspiración (diafragma e intercostales) pueden estar demasiado débiles para crear una adecuada presión inspiratoria negativa (mayor que - 20 cm H_2O) o una capacidad vital forzada (CVF) mayor que 15 mL/kg peso.
- Se aprecia aumento de la frecuencia respiratoria, con empleo de músculos accesorios de la ventilación, movimiento abdominal paradójico y evidencias de fatiga.
- Incremento de la voz nasal.
- Disfagia.
- Exacerbación de la debilidad muscular, con predomino proximal (musculatura cervical y cintura escapular) aunque también se presenta distalmente. Se aprecia debilidad de los músculos oculares, expresado por ptosis palpebral y diplopía.
- No hay trastornos de los reflejos osteotendinosos ni de la sensibilidad.[1,2]

Diagnóstico diferencial. Si el paciente lleva tratamiento con drogas anticolinesterásicas, es importante establecer el diagnóstico diferencial con la crisis colinérgica, ejercicio muy difícil y que en el orden práctico se asume como que coexisten. En consecuencia, la primera acción es suprimir estas drogas, pero la prueba con edrofonio (2 mg intravenoso) empeora los síntomas en la crisis colinérgica y mejora los correspondientes a la miastenia. Los resultados han sido excelentes con este enfoque inspirado en la base autoinmune de la fisiopatogenia, no obstante, otros grupos continúan usando drogas colinérgicas hasta en este estadio de la enfermedad.

Se asume la clasificación de Osserman:

- Clase I: Ocular (ptosis, diplopia).
- Clase IIa: Generalizada ligera. Compromiso difuso moderado de músculos esqueléticos sin déficit respiratorio (debilidad generalizada, ptosis, diplopia).
- Clase IIb: Generalizada moderada. Compromiso muscular severo asociado a compromiso ocular (debilidad marcada, problemas de disfagia, disartria, masticación y oculares).
- Clase III: Aguda fulminante. Compromiso muscular rápidamente progresivo asociado a compromiso ocular y de músculos bulbares (se asocia déficit respiratorio).
- Clase IV: Severa tardía. Miastenia crónica con severo compromiso muscular difuso, ocular y bulbar, resultante de la gradual progresión de los tipos I, II, III.
- Grado V: Miastenia aguda con severo compromiso muscular difuso, ocular y bulbar, resultante de la aparición "*de novo*" de la enfermedad.
- Grado VI: Miastenia neonatal observada en hijos de madres miasténicas.[3]

Diagnóstico de la causa desencadenante. Se debe identificar la causa que desencadenó la crisis y, de ser posible, actuar sobre ella. Se identifican frecuentemente:[4]

- El periodo menstrual de la mujer.
- Embarazo.
- Crisis de asma.
- Proceso séptico.
- Drogas:
  - Aminoglucósidos.
  - Fenotiacinas.
  - Quinidina.
  - Litio.
  - Lidocaína.
  - Magnesio.
- Supresión de los anticolinesterásicos.
- Afecciones endocrinas asociadas (las enfermedades tiroideas tienen relevancia).

Recomendaciones terapéuticas

Las líneas generales de tratamiento incluyen la supresión de anticolinesterásicos, medidas generales y de soporte vital, inmunosupresión e inmunomodulación (fig.11.11).

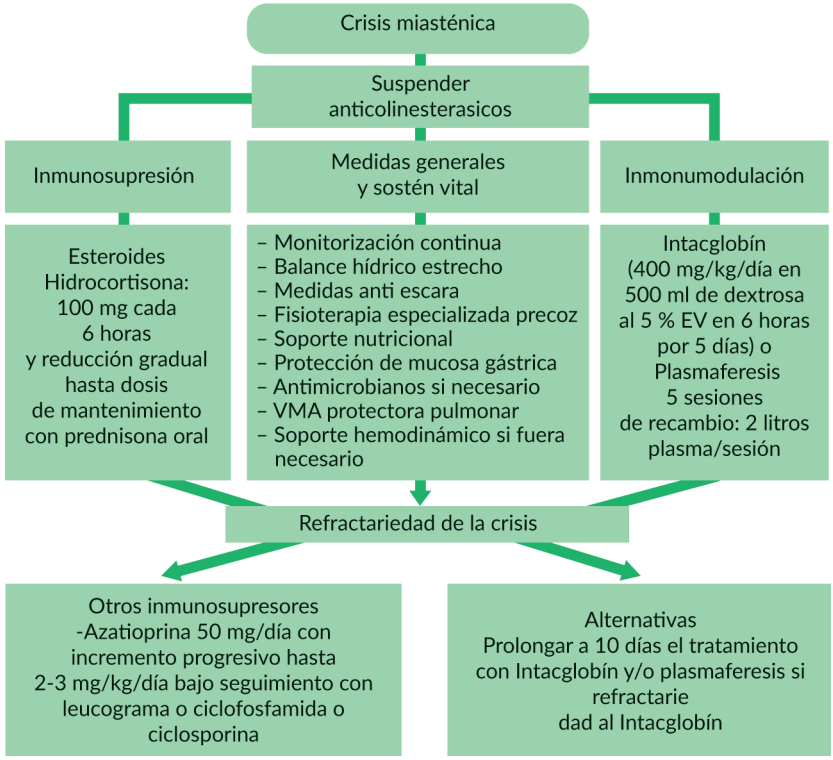


Fig. 11.11. Algoritmo de conducta para crisis miasténica en la unidad de cuidados intensivos. *Leyenda:* VMA, ventilación mecánica artificial.

La atención inicial, a la llegada a la unidad incluye:

- Suspender de manera inmediata el tratamiento con drogas anticolinesterásicas si el paciente las estaba recibiendo.
- Iniciar el tratamiento farmacológico específico:
  - Inmunoglobulina G (Intacglobin): (frascos de 2,5 y 3 g): 400 mg/kg/día diluidos en 500 mL de dextrosa 5 %, intravenosa, a pasar en no menos de 6 horas. Generalmente se usa por 5 días. En casos muy puntuales, donde aun no se ha recuperado objetivamente la debilidad muscular, o donde no se ha podido iniciar o avanzar en la deshabituación de la ventilación artificial, se prolonga el tratamiento hasta 10 días.
- Plasmaféresis: alternativa terapéutica en caso que no disponer en esos momentos de la inmunoglobulina G; se realizan 5 sesiones de recambio de 2 L de plasma en cada sesión.
- Esteroides: hidrocortisona (bulbo 100 mg): iniciar con 100 mg cada 6 horas, intravenosa, e ir reduciendo hasta lograr dosis de mantenimiento equivalente a 20 mg de prednisona por vía oral, en una sola dosis.[5-9]
- Tratamiento de la refractariedad de la crisis, que se expresa, en la mayoría de los casos, por la imposibilidad de separar de la ventilación mecánica al paciente miasténico:
  - Determina prolongar hasta 10 días el uso de inmunoglobulina.
  - Exige introducir en el tratamiento la azatioprina (tableta 50 mg): 50 mg/día, vía oral, y se va incrementando la dosis hasta alcanzar 2 a 3 mg/kg/día, teniendo la precaución de que el conteo leucocitario no sea inferior a 3000.
  - También se puede recurrir, según particularidades evolutivas de cada caso, a otras medidas entre las que se destacan: plasmaféresis (ya señalada), ciclosfosfamida o ciclosporina, en combinación con los esteroides.[8-10]

Seguimiento. En muchas ocasiones, con la iniciación rápida y precoz de la terapéutica, el paciente comienza a mejorar ostensiblemente y se aborta la necesidad de ventilación mecánica artificial, el soporte nutricional, o uno de ellos. La vigilancia de la función respiratoria, la fisioterapia respiratoria y la aerosolterapia a presión positiva intermitente (PPI) son medidas encaminadas a este fin.

Cuando existan criterios de ventilación mecánica artificial, se procede de acuerdo al protocolo de actuación que rige este procedimiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se aplica soporte nutricional a través de sonda nasogástrica en caso de que esté comprometida la deglución o el paciente esté ventilado, de acuerdo a las normas institucionales.

Las medidas generales comprenden el monitoreo cardiovascular constante, la medición del volumen de diuresis y el balance hídrico estricto. Como en todo paciente con debilidad muscular, debe prestarse atención precoz a la posición en la cama del enfermo y el uso de férulas para prevenir úlceras por decúbito, posiciones anormales y contracturas. La fisioterapia especializada deberá iniciar tan precozmente como la estabilidad del paciente lo permita.

Protección de la mucosa gástrica, siguiendo este orden de prioridades:

- Sucralfato: 1 g cada 8 horas, vía oral.
- Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol, 20 mg cada 12 h, vía oral.
- Anti-H_2: ranitidina 50 mg o cimetidina 300 mg, cada 12 horas intravenoso.

Referencias bibliográficas

1. Miastenia gravis. En: Cuidados Intensivos. 3 ed. Philadelphia: Elsevier; 2001. p. 518-533.
2. Barcena J, Zarranz JJ. Miastenia gravis, diagnóstico y tratamiento. JANO. 2002;62(1422):44-50.
3. Vincent A, Olace J, Hilton Jones D. Myasthenia gravis. Lancet. Lancet. 2001;357(9274):2122-8. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)05186-2
4. Murthy JMK. Myasthenic crisis. Comorbidities, complications, long-term outcomes: The challenges. Ann Indian Acad Neurol. 2019;22(4):472-473. DOI: https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_472_19
5. Mustelier FC, Almunia AL. Diferentes formas detratamiento en los pacientes miasténicos del grupo IIA. Rev Cubana Med. 1999;38(4):252-257.
6. O'Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Hirsch NP, Howard RS. The magnament and outcome of patient whit myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. Eur J Neurol. 1998;5(2):137-142
7. Prado MB Jr, Adiao KJ. Acetylcholinesterase inhibitors in myasthenic crisis: A systematic review of observational studies. Neurocrit Care. 2021;35(2):528-544. DOI: https://doi.org/10.1007/s12028-021-01259-4
8. Prakash S, Hans R, Sharma RR, Lal V, Marwaha N. Therapeutic plasma exchange in a patient of myasthenic crisis, refractory to intravenous immunoglobulin and immunosuppressive therapy. Neurol India. 2017;65(6):1409-1412. DOI: https://doi.org/10.4103/0028-3886.217933
9. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):95-101. DOI: https://doi.org/10.1111/nyas.13537
10. Wijdicks EFM. Breaking down myasthenic crisis. Neurocrit Care. 2020;32(3):875879. DOI: https://doi.org/10.1007/s12028-020-00918-2



Síndrome de Guillain Barré Strohl

Leandro García Carrión, Amels Santisteban García, Jany Ravelo Hernández

En 1859, Landry describió un cuadro caracterizado por parálisis ascendente progresiva, parálisis respiratoria y muerte. Guillain, Barré y Strohl después describieron la clásica debilidad progresiva con síntomas sensoriales y pérdida de los reflejos osteotendinosos, así como la disociación albúmino-citológica que permitía distinguirla de la poliomielitis. Años después, se reconoce la etiología autoinmune en el evento de desmielinización.

Antes de la era de los cuidados intensivos y el desarrollo de los inmunosupresores, la mortalidad de esta enfermedad neuromuscular era notable. La ventilación artificial, así como las medidas generales de soporte y el tratamiento de las complicaciones, han logrado la recuperación motora total con calidad de vida, pero ello solo puede acontecer en la unidad de cuidados intensivos. Por constituir la enfermedad paradigma de insuficiencia respiratoria aguda de causa neuromuscular y ventilación compleja, se hace necesario protocolizar su tratamiento.

Criterios diagnósticos

Criterios clínicos:

- Debilidad simétrica que evoluciona en cuestión de horas o días, acompañada de parestesias y entumecimiento ligero de las extremidades.
- El patrón habitual es una parálisis ascendente. Las piernas se afectan más que los brazos.
- En la mitad de los pacientes hay paresia facial. Se afectan pares craneales bajos y dificultad para el control de las secreciones y el mantenimiento de la vía respiratoria.
- Desaparecen los reflejos tendinosos profundos. Puede haber disfunción vesical transitoria.

- Afectación del sistema nervioso autónomo (fluctuaciones de la presión arterial, hipotensión postural y arritmias cardíacas).
- El dolor es frecuente, el más frecuente es el dolor profundo e intenso de los músculos debilitados. Otros son el dolor en la espalda, el dolor disestésico en las extremidades, debido a afectaciones de fibras nerviosas sensitivas.[2,3]

Elementos clínicos necesarios para el diagnóstico:[5,6]

- Debilidad progresiva en dos o más miembros por neuropatía, con exclusión del síndrome de Miller Fisher y de otras variantes.
- Arreflexia.
- Evolución de la enfermedad menor de 4 semanas.[4,5]

De apoyo para el diagnóstico:

- Debilidad relativamente asimétrica.
- Afectación sensitiva de grado leve.
- Afectación del nervio facial o de otros pares craneales.
- Ausencia de fiebre.
- Perfil típico en el líquido cefalorraquídeo (acelular, aumento en el nivel de proteínas).
- Signos electrofisiológicos de desmielinización.

Rasgos que apoyan fuertemente el diagnóstico:[5,6]

- Progresión de los síntomas hasta un máximo de cuatro semanas.
- Simetría relativa.
- Signos o síntomas sensitivos leves.
- Afectación de nervios craneales, especialmente parálisis facial bilateral. Los nervios oculomotores pueden afectarse.
- Comienza la recuperación entre 2 y 4 semanas después de cesar la progresión.
- Disfunción autonómica.
- Ausencia de fiebre al inicio de la enfermedad.
- Elevación de la concentración de proteínas en líquido cefallorraquídeo con menos de 10 células/mm^3.
- Hallazgos típicos en los estudios neurofisiológicos.

Rasgos dudosos para el diagnóstico:

- Presencia de un nivel sensitivo nítido.
- Marcada o persistente asimetría de los síntomas o los signos.
- Disfunción esfinteriana persistente y grave.
- Más de 50 células/mm^3 en el líquido cefalorraquídeo.
- Presencia de polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo.

Rasgos que excluyen el diagnóstico:[5,6]

- Diagnóstico de botulismo, miastenia grave, poliomielitis, neuropatía tóxica.

- Trastornos en el metabolismo de las porfirinas.
- Difteria reciente.
- Síndrome sensitivo puro sin debilidad.
- Progresión de la enfermedad durante más de dos meses (polirradiculo neuropatía crónica inflamatoria).

Diagnóstico diferencial:

- Vasculitis (poliarteritis nudosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome Churg-Strauss).
- Toxinas (organofosforados, plomo), botulismo, ciguatera, difteria.
- Porfiria.
- Síndrome localizado en médula espinal o cola de caballo, mielopatía cervical.
- Poliomielitis.
- Meningitis carcinomatosa.
- Crisis miasténica, síndrome miasténico de Lambert- Eaton.
- Parálisis *tick*.
- Trombosis de la arteria basilar.
- Lesiones estructurales de la base del cráneo, infartos pontinos precoces.
- Hipofosfatemia.
- Polimiopatía por esteroides.[1,2]

Clasificación. Variedades clínicas o formas de presentación:

- Con debilidad motora predominante:
  - Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (PIDA).
  - Neuropatía axonal sensoro-motora aguda (NASMA).
  - Neuropatía axonal motora aguda (NAMA).[5-7]
    - Otras variantes
  - Síndrome de Miller Fisher.
  - Neuropatía pandisautonómica aguda.
- Faringo-cervico-braquial.
- Polineuritis craneana.
- Paraparesia.
- Ptosis sin oftalmoparesia.
- Diplejia facial y parestesias con reflejos osteotendinosos disminuidos.
- Paresia del VI par con parestesias y reflejos osteotendinosos disminuidos.
- Ataxia pura.[5-7]

Polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda. Es la forma clásica de presentación. Se presenta en forma de parálisis ascendente con poco compromiso sensitivo o con debilidad en manos y brazos y toma de pares craneales. La máxima debilidad motora se alcanza después del décimo día de comienzo de los síntomas. A partir del segundo o tercer día, ya puede encontrarse la clásica disociación albuminocitológica y, de igual forma,

después que la presentación clínica es evidente, aparecen los trastornos neurofisiológicos caracterizados por signos de desmielinización y presencia de anticuerpos antigangliósidos GM1 hasta en el 30 % de los casos.

Neuropatía axonal sensoromotora aguda. Se caracteriza por desorden destructivo que afecta los axones, lo cual hace que su recuperación sea prolongada. Tienen con frecuencia alteraciones sensoriales, mientras que esta es rara en la neuropatía axonal motora aguda y la mayor toma motora se evidencia con más precocidad que en la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda, más o menos alrededor del quinto día de haber comenzado los síntomas. Las secuelas o discapacidad motora se manifiestan fundamentalmente por dificultad para caminar o incluso obligación de andar en silla de ruedas.

Neuropatía axonal motora aguda. Es virtualmente indistinguible de la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda desde el punto de vista clínico, excepto por su elevada prevalencia en los países asiáticos; su predilección por los niños y su mayor incidencia en el verano, además de que desde el punto de vista neurofisiológico la distinción entre la desmielinizacion de la polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda y la toma motora primaria por daño axonal de la neuropatía axonal motora aguda es evidente. Se ha descrito fundamentalmente al norte de China, aunque ya se ha visto en otras latitudes y se encuentra muy vinculada a una infección previa por *Camphilobacter jejuni*. Constituye el 3 % de los casos diagnosticados como síndrome de Guillain Barré.

Síndrome de Miller Fisher. Se caracteriza por la tríada de ataxia, arreflexia osteotendinosa y oftalmoplejía con ausencia de debilidad motora de extremidades. Tiene un comienzo agudo, evolución monofásica autolimitada con recuperación y disociación albuminocitológica. La ataxia y la oftalmoplejía son las manifestaciones clínicas más prominentes. Más del 90 % de los pacientes que presentan esta variante tienen presente el anticuerpo IgG anti-GQ1b.

Faringo-cervico-braquial. Se caracteriza por visión borrosa y diplopía, marcada debilidad de la musculatura orofaríngea, hombros y cuello, por lo cual frecuentemente evoluciona con insuficiencia respiratoria aguda. La arreflexia solo se evidencia en las extremidades superiores y no hay trastornos sensitivos ni existe paresia de las extremidades inferiores.

Polineuritis craneana. Compromete a los pares craneales bulbares (IX, X, XI y XII) siendo muy parecido a la forma faringo-cervico-braquial, pero sin compromiso de las extremidades superiores. El 50 % evoluciona hacia polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda y un pequeño porcentaje hacia el síndrome de Miller Fisher.

Pandisautonomía aguda. Está considerado como una variante del síndrome de Guillain Barré debido a su comienzo agudo, presencia de disociación albuminocitológica en el líquido cefalorraquídeo, inflamación perivascular del nervio sural en algunos casos y frecuentes antecedentes de infección. La disfunción autonómica puede afectar tanto la función simpática como la parasimpática.

Paraparesia. Presentan solo paraparesia fláccida con reflejos osteotendinosos disminuidos durante toda la evolución de la enfermedad, conservando la fuerza y los reflejos en

las extremidades superiores y sin compromiso de pares craneanos; aunque es frecuente un dolor lumbar extenso. En los estudios neurofisiológicos se encuentra el característico patrón desmielinizante y la disociación albuminocitológica cuando se estudia el líquido cefalorraquídeo. Debe hacerse el diagnóstico diferencial con las lesiones medulares agudas o subagudas mediante la realización de un estudio de resonancia magnética nuclear. Se presenta en el 2 % de los casos.

Ptosis sin oftalmoparesia. Aparece con una significativa ptosis palpebral sin oftalmoparesia y puede presentar leve paresia facial desde el inicio del cuadro, que obliga a diferenciarla de la miastenia gravis. Habitualmente evolucionan hacia una polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante aguda o una variante faringo-cervico-braquial.

Diplejía facial y parestesias con reflejos osteotendinosos disminuidos. Comienzan con parestesias distales sin déficit sensitivo ni motor, puede aparecer una parálisis facial bilateral, aunque asimétrica. Por regla, tienen una buena evolución, se debe hacer el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Lyme y la sarcoidosis. Se observa en el 1 % de los casos.

Pruebas diagnósticas básicas y/o confirmatorias:

- Líquido cefalorraquídeo: elevación del nivel de proteínas (100 a 1000 mg/dL) sin pleocitosis acompañante. En el 10 % de los pacientes es acelular, pero en el resto hay de 10 a 15 células con linfocitos predominantes. En pocos casos existe pleocitosis y el número de células puede descender rápidamente en el término de 2 a 3 días. De no ocurrir así, debe pensarse en otro diagnóstico alternativo. [6]
- Electromiografía: los estudios de conducción nerviosa son de gran importancia y constituyen un indicador en el diagnóstico temprano de síndrome de Guillain Barré, cuando ya ha comenzado la toma motora inicial, pero con frecuencia, su forma de presentación clínica típica hace innecesaria la realización de estos estudios. Las características patológicas son leves o inexistentes durante las fases iniciales, y van por detrás de la evolución clínica. En los casos con desmielinización las características más habituales son las latencias distales prolongadas, el retraso de la velocidad de conducción, los signos de bloqueo de la conducción y la dispersión temporal del potencial de acción compuesto. En los casos con afectación axonal primaria, el principal hallazgo es la disminución de la amplitud de los potenciales de acción compuestos, sin retraso de la conducción ni prolongación de las latencias distales. [6]
- Técnica de ELISA o cromatografía de capa fina: se pueden determinar los títulos de anticuerpos antigangliósidos, que pueden ser útiles para pretender confirmar un diagnóstico confuso, sobre todo en el síndrome de Miller Fisher.
- Niveles elevados de interleuquina (IL-2) unida a receptores provenientes de las células T activadas, e IL-2 por sí sola en el suero de pacientes con síndrome de Guillain Barré agudo.
- Anticuerpos anti-GM y su derivado anti-GQ1b: se encuentran en casi todos los pacientes con variante de Fisher. Aproximadamente 15 % de los pacientes tienen anticuerpos anti-GM, durante su evolución, los títulos más elevados se dan en los casos relacionados con *Camphylobacter*.

Tratamiento

Farmacológico:

- Inmunoglobulina (Intacglobin): (bulbo de 0,5, 2,5 o 5 g) 400 mg/kg/día, vía intravenosa. Diluir la dosis en 500 mL de dextrosa 5 % y administrar en 6 horas, durante 5 días continuos. [6-10]

No medicamentoso:

- Plasmaféresis: recambio de plasma de 200 a 250 mL/kg en 4 o 6 tratamientos en días alternos; se intercambian aproximadamente 50 mL/kg en cada sesión.

Medidas generales:

- Sostén ventilatorio, teniendo en cuenta que la indicación para permeabilizar la vía aérea y acoplar al paciente a ventilador mecánico se hará según los criterios clínicos, espirométricos y gasométricos clásicos presentes en protocolo de ventilación mecánica elaborado por la unidad de cuidados intensivosI.
- Fisioterapia respiratoria y toilette de secreciones de obligatorio cumplimiento para evitar complicaciones (atelectasias, hipoventilación, etc.) por lo que se aspirarán secreciones respiratorias cada vez que sea necesario y se harán las maniobras correspondientes a la fisioterapia.
- Hidratación adecuada, basada en un balance hidroelectrolítico estricto. La calidad de los fluidos a infundir dependerá de la situación específica, evaluada a la cabecera del enfermo.
- Soporte nutricional de acuerdo con el protocolo de nutrición del grave.
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar con:
  - Heparina de bajo peso molecular, preferentemente, con alguno de los preparados: fraxiparina, enoxaparina o dalteparina. Las dosis profilácticas variarán según el preparado disponible.
  - Heparina no fraccionada (bulbo de 50 Ud/mL en 5 mL) 50 Ud, subcutánea, cada 6 a 8 horas.

Protección gástrica en el siguiente orden de prioridades:

- Medicamentos que mejoran la defensa de la mucosa: sucralfato (tableta o sobre) vía oral o por sonda nasogástrica,1 g cada 6 horas.
- Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol (bulbo 40 mg, cápsula 20 mg) 20 mg una o dos veces al día.
- Antagonistas de los receptores H_2:
- Ranitidina: (ámpula 50 mg) 150 mg cada 12 horas, intravenosa.
- Cimetidina: (ámpula 300 mg/2 mL) 300 mg cada 6 a 8 horas, intravenosa.

Medidas antiescaras. Cambios posturales frecuentes, evitando posiciones anómalas de miembros y protegiendo los puntos de apoyo. (Véase Protocolo de úlceras de presión).

Fisioterapia: evaluación del paciente por el servicio de Medicina Física y Rehabilitación, con vistas a comenzar precozmente la fisioterapia para intentar agilizar el proceso de rehabilitación y evitar secuelas invalidantes.

Atención psicológica: estos pacientes suelen requerir atención psicológica individualizada y especializada.

Tratamiento antimicrobiano: no se utilizan antimicrobianos de manera profiláctica. Estarán indicados una vez comprobado un foco séptico.

Referencias bibliográficas

1. Akan O, Emir C, Örken C, Üçler S. Guillain Barre syndrome: A single center experience. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2020;54(1):73-77. DOI: https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.82598
2. Soledad G, Rosciani F. Síndrome de Guillen Barre: Una revisión. En: Victor´s. Principios de neurología. 8a ed. España: Ediorial McGraw-Hill; 2010. pp. 1117-1127.
3. Latronico N, Bolton CF. Polineuropatía y miopatía del enfermo grave. Lancet Neurol. 2011; 10:931–41. Disponible en: https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=73360
4. Barnes SL, Herkes GK. Guillain-Barré syndrome: Clinical features, treatment choices and outcomes in an australian cohort. Intern Med J. 2020;50(12):1500-1504. DOI: https://doi.org/10.1111/imj.14705
5. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vriers CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. Neuroepidemiology. 2009;32(2):150-63. DOI: https://doi.org/10.1159/000184748
6. Restrepo P, Rodríguez Y, González P, Chang C, Gershwin ME, Anaya JM. The immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. Expert Opin Biol Ther. 2018;18(6):619-631. DOI: https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1468885
7. Shang P, Feng J, Wu W, Zhang HL. Intensive care and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. Front Pharmacol. 2021;12:608130. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2021.608130
8. Shang P, Zhu M, Baker M, Feng J, Zhou C, Zhang HL. Mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16(11):1053-1064. DOI: https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1840355
9. Yonezawa N, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Effect of early tracheostomy on mortality of mechanically ventilated patients with Guillain-Barré syndrome: A nationwide observational study. Neurocrit Care. 2020;33(3):759-768. DOI: https://doi.org/10.1007/s12028-020-00965-
10. Zhao H, Yang S, Wang H, Zhang H, An Y. Non-opioid analgesics as adjuvants to opioid for pain management in adult patients in the ICU: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 2019;54:136-144. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.08.022

Evaluación neuropsicológica en pacientes con enfermedades neurológicas

Geidy Rodríguez López, Alejandro José Solernou Ferrer

La Neuropsicología es una subdisciplina de las neurociencias que estudia los vínculos cerebro-conducta. Esencialmente, se interesa por la relación entre estructuras cerebrales y las funciones cognitivas (atención, percepción, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas), también por las alteraciones afectivas, del humor y conductuales que se derivan de las lesiones o disfunciones cerebrales.[1]

La neuropsicología constituye hoy día una importante herramienta diagnóstica, el método clínico de diagnóstico psicológico en el que se basa, permite una evaluación rápida, eficaz y económica del funcionamiento cognitivo en pacientes portadores de múltiples patologías neurológicas y neuropsiquiátricas.[2] El estudio neuropsicológico en pacientes con lesiones locales en el cerebro busca la correlación entre la expresión funcional y el daño estructural, establece perfiles cognitivos de deterioro esperables según patología, así como el estudio idiosincrático de cada caso.

Este protocolo de actuación solo se refiere a los pacientes que, con sospecha o presencia de alteraciones neuropsicológicas o deterioro cognitivo, padezcan o hayan padecido de alguna de las siguientes enfermedades:

- Enfermedad cerebrovascular de origen isquémico.
- Esclerosis múltiple confirmada.
- Epilepsia del lóbulo temporal.
- Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
- Infección por SARS-COV-2.

Identificar el perfil de deterioro cognitivo subcortical, cortical o cortico subcortical que se va instalando en el paciente, la forma de instalación, el grado en que este limita la participación social, tanto laboral como para las

actividades instrumentales de la vida diaria, así como la independencia funcional para el autoservicio, constituyen aspectos claves a evaluar en el examen neuropsicológico practicado a estos pacientes.[3] También se deben precisar los aspectos relevantes de la historia psicosocial, la presencia de alteraciones emocionales, conductuales y neuropsiquiátricas y su interferencia sobre los procesos cognitivos, la concurrencia de causas psicógenas que las expliquen y determinar las potencialidades para la neurorehabilitación en tales casos.

Lograr estas precisiones resulta una tarea ardua y que consume mucho tiempo. Hacerlo de forma eficiente, con instrumentos normalizados, precisos y fáciles de administrar, determina la elección de determinados procederes que justifican este protocolo de actuación.

Los objetivos de este protocolo son: contribuir al diagnóstico confirmatorio de las enfermedades neurológicas referidas, mediante estudios clínicos y psicométricos de las funciones cognitivas, desde la perspectiva de la neuropsicología, así como orientar la rehabilitación cognitiva de estos pacientes y minimizar el impacto social, familiar y personal de la discapacidad asociada a estas enfermedades.

Criterios de admisibilidad

- Pacientes hospitalizados o ambulatorios, examinados por un neurólogo, con un nivel de conciencia conservado, Glasgow 15, atentos, sin déficits sensoriales, retraso mental o enfermedad psiquiátrica que curse con anosognosia, dispuestos a cooperar.
- Resultados interpretados de dudosos en instrumentos de rastreo cognitivo, con puntuaciones por debajo de 24 en el *Minimental State* de Folstein (MMSF) o de 24,5 en la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA).[4]
- Remitidos a la consulta o con solicitud de interconsulta en los casos hospitalizados.
- Portadores de alguna de las patologías definidas.

Criterios de exclusión:

- Estados confusionales agudos o delirios, psicosis o anosognosia.
- Alucinaciones.
- Retraso mental.
- Hipotiroidismo demostrado.
- Con déficits sensoriales visuales, auditivos o ambos.

El examen del paciente se realiza siguiendo el método clínico de investigación, que permite una evaluación integradora de los procesos psíquicos afectados e indemnes. En condiciones de privacidad, preferentemente en las mañanas, evitar la deprivación de sueño, controlar el uso de medicamentos que interfieran en el rendimiento de la atención o la memoria. El proceso incluye:

- Estudio de la historia clínica.
- Estudio de los complementarios de imagenología, bioquímica, oftalmología, electroencefalografía, y otros recogidos en su historia o remisión.

- Cuidadosa recopilación de la anamnesis.
- Observación detallada de la conducta del paciente en condiciones clínicas.
- Entrevista al familiar o cuidador primario.
- Análisis de sus síntomas neurológicos.
- Administración de métodos e instrumentos de evaluación psicológica estandarizados, o tareas cognitivas específicas, según la selección que haga el neuropsicólogo en función del proceso evaluado (fig. 11.12).

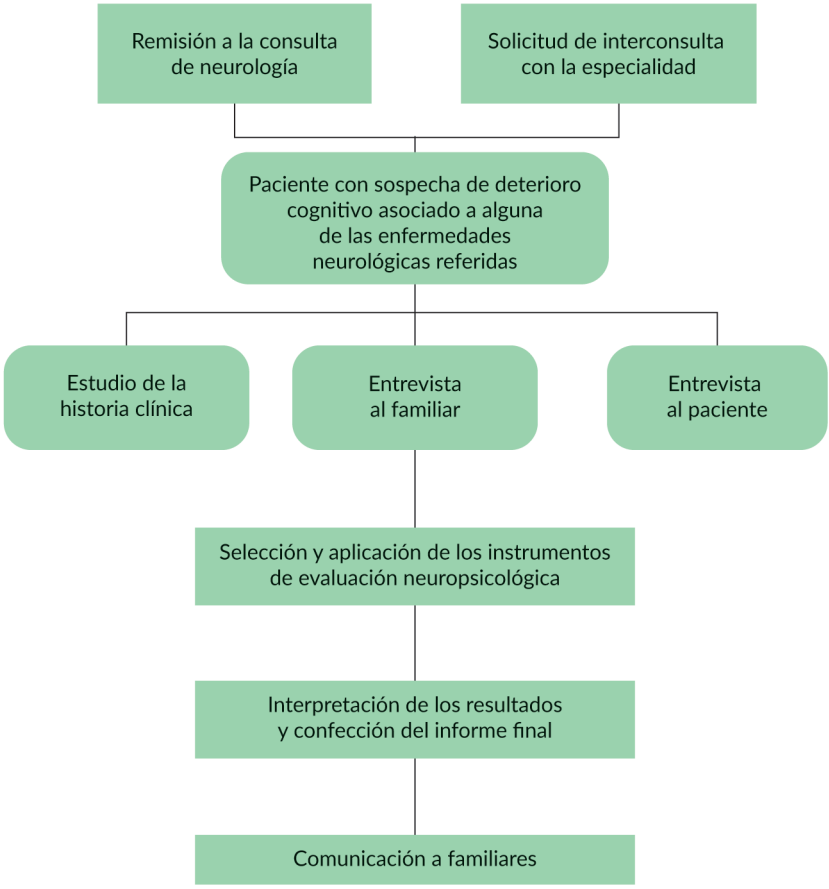


Fig. 11.12. Algoritmo del proceso asistencial para el diagnóstico del deterioro cognitivo.

Criterios diagnósticos

Se valora la presencia de deterioro cognitivo si: el paciente presenta un rendimiento inferior, observado clínicamente, respecto a su desempeño histórico o anterior, en cualquier

dominio cognitivo o constatado en pruebas neuropsicológicas interpretadas con criterios psicométricos normalizados, de más de seis meses de evolución. En el caso de la memoria el trastorno debe incluir la incapacidad para nuevos aprendizajes.

Este deterioro interfiere con el funcionamiento social, instrumental o el autoservicio y limita la participación social del paciente.

La información obtenida respecto a los cambios cognitivos o conductuales debe ser confirmada por un familiar cercano o informador que conozca el desempeño histórico del paciente.

Se considera patológico todo resultado psicométrico inferior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media esperada, en instrumentos normalizados por edad y escolaridad, para cada uno de los dominios cognitivos siguientes: memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje, procesamiento visuoespacial y velocidad de procesamiento cognitivo.[2]

Se deben buscar coincidencias entre el perfil cognitivo encontrado y el esperado según la patología que porta o se sospecha en el paciente siguiendo las siguientes particularidades:

- Enfermedad cerebrovascular.
- Perfil neuropsicológico potencial por dominios cognitivos.

Se clasificará en deterioro cognitivo vascular (DCV) subcortical o cortical según territorio vascular afectado.

Deterioro cognitivo vascular subcortical. Se puede encontrar:

- Disminución de la velocidad de procesamiento cognitivo.
- Alteraciones de las funciones ejecutivas.
- Trastornos de la atención y capacidad de concentración.
- Pérdida de iniciativa, falta de motivación.
- Cambios de carácter y personalidad.
- Manifestaciones de tipo neuropsiquiátrico en forma fundamentalmente de trastornos afectivos, apatía o abulia.
- Déficits de memoria verbal episódica largo plazo que mejora con pistas semánticas o fonológicas para la evocación o cuando se corrigen los déficits atencionales durante la exploración.
- Trastornos del control motor, como alteración de la marcha que se hace lenta y a pequeños pasos con riesgo de caída, rigidez paratónica, marcada lentitud de movimientos, temblor, y síndrome pseudobulbar.[5]

Deterioro cognitivo vascular cortical. Pueden encontrarse distintas combinaciones de trastornos en el área del lenguaje, praxis, funciones visuoespaciales o visuoconstructivas,

cálculo y déficits de memoria. Las lesiones frontales izquierdas pueden dar lugar a síndromes depresivos y las lesiones parietooccipitales pueden dar lugar a alucinaciones e ideas delirantes, afasias, agnosias y apraxias.[5]

Procederes durante la fase de hospitalización. Paciente con 24 a 48 horas en la Unidad de Ictus, con Glasgow 15, evaluar:

- Orientación y conciencia.
- Cribado del estatus cognitivo.
- Orientación derecha-izquierda.
- Input perceptual: visual, auditivo, táctil.
- Praxis: ideomotriz, ideativa, orofaciales, movimientos alternados, coordinados y secuenciales, del vestir.
- Lenguaje:
  - Comprensión: frases, órdenes, fonemática, textos.
  - Repetición: palabras, frases, sonidos, pseudopalabras, verbos.
  - Denominación: objetos, imágenes, descripción de láminas.
  - Fluidez verbal fonológica y semántica.
  - Producción: evaluar habilidad para encontrar palabras, pronunciación, parafasias, agramatismos.
  - Lecto-escritura de palabras y números, prosodia y entonación.
  - Cálculo sobreaprendido, operaciones mentales, problemas sencillos, planeación, transferencia de soluciones, feedback.
- Memoria:
  - Evaluar las modalidades episódicas, semántica.
  - Memoria a largo plazo: volumen inmediato y recuerdo diferido, de dígitos y palabras, implícita, rostros, explorar en la memoria verbal la respuesta a claves fonológicas y semánticas.
  - Memoria a corto plazo y de trabajo.
- Estatus afectivo: depresión, ansiedad, irritabilidad, indiferencia, delirium.
- Conducta: agitación, pasividad (vigilancia continua de enfermería).
  - Indagar con un familiar sobre la personalidad premórbida y los antecedentes psiquiátricos.

Pruebas diagnósticas y/o confirmatorias:

- MOCA.
- Test de denominación de Boston.
- Test de afasias de Boston.

El ictus puede manifestarse por diversos síndromes neuropsicológicos (tabla 11.10):

Tabla 11.10. Potenciales síndromes neuropsicológicos por ictus

Estructura comprometida		Manifestaciones básicas
Hemisferio cerebral izquierdo		
Arteria cerebral media	Orbitofrontal	Alteraciones del lenguaje de tipo expresivo
		Parafasias verbales y literales
		Agramatismos
	Prerrolándica	Disartria cortical
		Afasia de Broca
	Parietal anterior	Apraxia verbal
		Afasia de conducción
	Parietal posterior	Afasia semántica
		Astereognosia
		Apraxia
	Angular	Alexia con agrafia
		Acalculia
		Confusión derecha-izquierda
	Temporal posterior	Anomia
		Afasia de Wernicke
	Temporalanterior	Desintegración fonológica
		Jergafasia
		Sordera pura a las palabras
Arteria cerebral anterior		Cambios conductuales
Dificultades en la iniciación del acto verbal		
Arteria comunicante anterior		Fluctuaciones en el nivel de alerta
Somnolencia		
Confusión y desorientación		
Amnesia anterógrada inespecífica		
Arteria cerebral posterior		Agnosia visual
Alexia verbal (pura, sin agrafia)		
Agnosia al color		
Dificultades en la memoria		
Hemisferio cerebral derecho		
Arteria cerebral anterior		Cambios comportamentales emocionales
Fugas de ideas		
Desinhibición		
Arteria cerebral media	Ramas anteriores	Disprosodia
		Repetición silábica
		Defectos articulatorios leves
	Ramas posteriores	Dificultades en el manejo espacial
		Hemiasomatognosia
		Agnosia topográfica
	Rama angular	Apraxia construccional
		Dificultades espaciales
Arteria cerebral posterior		Agnosia espacial unilateral
Agnosia visual		
Prosopagnosia		
Agnosia topográfica		

Tratamiento no medicamentoso:
- Orientar la estimulación durante la recuperación espontánea, según déficits encontrados en el cribado cognitivo.
- Asesorar a la familia y al personal de enfermería para la estimulación cognitiva.
- Usar tareas clínicas sencillas por breve tiempo sin fatigar, frecuentemente.
- Reforzar y monitorear motivación y estados emocionales.
- Brindar apoyo emocional.

Procedimientos durante la fase ambulatoria:
- Evaluar por logopedia para tratamiento especializado si hay afasia.
- Evaluar por Rehabilitación física si hay defecto motor.
- Evaluación neuropsicológica al mes, 3, 6 meses y al año, si fuera necesario.

Pruebas diagnósticas durante el seguimiento:
- MoCA.
- Luria: diagnóstico neuropsicológico de adultos.
- Escala de Barthel.
- Cuestionario de funcionabilidad de Pfeifer.
- Cuestionario de salud del paciente (PHQ-9).
- Inventario neuropsiquiátrico de Cummings.

Tratamiento no medicamentoso. Orientar rehabilitación cognitiva personalizada según diagnóstico por dominios cognitivos:
- Sesiones semanales de duración máxima de 1:30 min.
- Tareas de papel y lápiz.

Esclerosis múltiple

Perfil neuropsicológico potencial por dominios cognitivos:[6,7]
- Velocidad de procesamiento: disminución de la velocidad del procesamiento de la información.
- Funciones ejecutivas: dificultades en la planificación, razonamiento abstracto y resolución de problemas, perseveraciones, dificultades para secuenciar, monitorear y detener un comportamiento complejo o procesar información nueva.
- Dificultad para encontrar una palabra.
- Atención: problemas de concentración, atención sostenida o fatiga y de atención dividida.
- Memoria: trastornos de memoria de trabajo, por los déficits atencionales y de velocidad de procesamiento, trastorno de memoria largo plazo, que interfiere con el funcionamiento ejecutivo y los nuevos aprendizajes.
- Procesamiento visuoespacial: trastornos visuoespaciales en la copia de figuras, percepción de profundidad y reconocimiento visual.
- Lenguaje: trastornos del lenguaje, disartria, dificultad para encontrar palabras.
- Afectividad y conducta: depresión.

Procedimiento. Los pacientes son remitidos de la consulta especializada de enfermedades desmielinizantes con diagnóstico confirmado de esclerois múltiple. No serán evaluados durante las exacerbaciones de la enfermedad o si se asocian trastornos visuales.

Pruebas diagnósticas y/o confirmatorias:
- MoCA.
- Figura compleja de Rey.
- *Paced auditory serial-addition task* (PASAT).
- Test del trazo, forma B (TM-B).
- Inventario de depresión de Beck.
- Prueba de dígitos y símbolos. *Symbol Digit Modalities Test Manual* (SDMT).
- Inventario de ansiedad rasgo-estado (IDARE).

Tratamiento no medicamentoso. Orientar tareas de rehabilitación cognitiva personalizadas según perfil para los procesos cognitivos, incluir en grupos de tratamiento psicoterapéutico para el abordaje de los trastornos afectivos derivados del afrontamiento de la enfermedad. Seguimiento por un año en consulta especializada de enfermedades desmielinizantes.

Epilepsia del lóbulo temporal

Pacientes con crisis epilépticas refractarias a tratamiento con drogas antiepilépticas de primera línea en dosis máximas toleradas de al menos 2 años de evolución, clasificados por el neurólogo del equipo de trabajo de cirugía de la epilepsia. Perfil neuropsicológico potencial por dominios cognitivos.

Epilepsia del lóbulo temporal mesial izquierdo

Se pueden encontrar alteraciones de la memoria verbal declarativa, especialmente los nuevos aprendizajes y el recuerdo diferido, la memoria corto plazo suele estar preservada en relación a la de largo plazo, mayor preservación de la memoria semántica, se deben buscar alteraciones dependientes del lóbulo frontal dadas las conexiones entre ambos lóbulos frontal y temporal.

Disfunciones ejecutivas y atencionales, presentes especialmente en las crisis focales secundariamente generalizadas.[8]

Perfil neuropsicológico potencial:
- Predominan alteraciones de la memoria visual, el procesamiento de imágenes y matrices.
- Disfunciones ejecutivas dependientes del lóbulo frontal derecho.
- En el caso de lesiones bihemisféricas, se presentan alteraciones de memoria episódica verbal y espacial, por lo que deben aplicarse pruebas que utilicen materiales verbales y visuales.
- Pueden aparecer también alteraciones lingüísticas de tipo denominación y reducción de la fluidez fonológica.

Procedimiento. *Se debe explorar:*
- Función intelectual general.
- Dominancia manual.
- Atención.
- Lenguaje, lateralización.
- Memoria.
- Funciones ejecutivas.
- Motoras.
- Praxias-gnosias.
- Esfera emocional.
- Función adaptativa.

Pruebas diagnósticas confirmatorias:
- Escala de inteligencia de Weschler (WAIS-III).
- Inventario de Edimburgo.
- Escucha dicótica.
- Luria diagnóstico neuropsicológico de adultos.
- Figura compleja de Rey.
- *Verbal learning and memory test for English and Spanish-speaking older people* (SELVT).
- *Frontal Assessment Battery* (FAB).
- Inventario neuropsiquiátrico de Cummings.

Evaluación posquirúrgica de posibles secuelas. Orientar reinserción social y seguimiento de conductas adaptativas, así como de complicaciones psiquiátricas.

Infección por VIH

Perfil neuropsicológico potencial por dominios cognitivos.

Las alteraciones cognitivas asociadas al VIH han sido englobadas bajo el término HAND (HIV-*associated neurocognitive disorder*) y se clasifican según la severidad con que afecten el funcionamiento en la vida diaria en: asintomáticas, leves o demencia. El patrón de deterioro descrito en estos casos corresponde al tipo subcortical.

Las formas leves del HAND, es decir, los trastornos *mild neurocognitive disorder* (MND) y *asymptomatic neurocognitive impairment* (ANI), se caracterizan por cambios sutiles en la memoria de trabajo, la velocidad del procesamiento de la información, dificultad en la fluencia verbal, mayor lentitud en el aprendizaje o déficits de la memoria verbal. Los síntomas motores son menos comunes, aunque también pueden implicar la velocidad psicomotora o la motricidad fina.

La forma demencial (HAD) suele ser una demencia subcortical, caracterizada por pérdida severa de memoria, alteración motriz evidente y disfunción ejecutiva, en las fases más avanzadas aparecen afasias, agnosias y apraxias más típicas de demencias corticales, como la enfermedad de Alzheimer.

Procedimiento. Los pacientes serán remitidos de la consulta especializada de retrovirosis humana y clasificados según protocolo de actuación del mismo nombre.

Pruebas diagnósticas y/o confirmatorias:
- MoCA.
- Test de denominación de Boston.
- PHQ-9.
- SDMT.
- FAB.
- Fluencia verbal fonémica para las letras F, A, S (FAS).
- Escala de Barthel.
- Cuestionario de funcionabilidad de Pfeifer.
- *Hopkins verbal learning test–Revised* HVLT-R.

Tratamiento no medicamentoso. Orientar tareas de rehabilitación cognitiva personalizadas según perfil para los procesos cognitivos, incluir en grupos de tratamiento psicoterapéutico para el abordaje de los trastornos afectivos derivados del afrontamiento de la en enfermedad. Seguimiento por un año en consulta especializada.

Infección por SARS-COV-2

Perfil neuropsicológico potencial por dominios cognitivos. Covid-19 es el nombre que se ha dado a la enfermedad causada por el Coronavirus-2, que entre otras manifestaciones provoca un síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Aunque inicialmente se había pensado que era una enfermedad que solo afectaba a las vías respiratorias superiores, la evidencia acumulada lo ha desmentido y se conoce que en realidad puede causar una respuesta inflamatoria y daño en múltiples sistemas de órganos, entre ellos el cerebro.

En pacientes recuperados de Covid se han identificado síntomas de ansiedad, trastornos de pánico, estrés postraumático, trastornos del sueño, quejas subjetivas de memoria y déficits de atención; que deben ser cuidadosamente estudiados para confirmar su carácter temporal o la condición de secuelas de la enfermedad.[10] A tales efectos, se establece una primera evaluación clínica al mes del alta y aplicar los siguientes instrumentos de evaluación neuropsicológica a los tres y seis meses posteriores.

Procedimiento. Los pacientes serán remitidos de la consulta especializada de recuperados de Covid y clasificados según protocolo de actuación del MINSAP.

Pruebas diagnósticas y/o confirmatorias:
- MoCA.
- Test de denominación de Boston.
- PHQ-9.
- SDMT.
- FAB.

- FAS.
- Escala de Barthel.
- Cuestionario de funcionabilidad de Pfeifer.
- *Hopkins verbal learning test–Revised* (HVLT-R).

Tratamiento no medicamentoso. Orientar tareas de rehabilitación cognitiva personalizadas según perfil para los procesos cognitivos. Incluir en grupos de tratamiento psicoterapéutico para el abordaje de los trastornos afectivos derivados del enfrentamiento a la enfermedad. Seguimiento por un año en consulta especializada.

Referencias bibliográficas

1. Kolb B, Whishaw I. Neuropsicología humana. 5a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A; 2009.
2. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el diagnóstico neuropsicológico. 2012. Disponible en: https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2013/07/ardila-a-ostrosky-f-2012-guia-para-el-diagnostico-neuropsicologico.pdf
3. Lozano M. Evaluación neuropsicológica de las demencias, ¿deben evaluarse todas igual? Inf Psiquiatr. 2003 172. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=625556
4. Rodríguez G, Tamargo T, Castro M, Rodríguez Y, Goenaga J. Validación preliminar del test de evaluación cognitiva de Montreal en una muestra de adultos mayores. Rev Cubana Neurol Neurocir. 2020;10(2):e368.
5. Lazar R, Festa J, editors. Neurovascular neuropsychology. New York: Springer; 2009.
6. Jakimovski D, Weinstock B, Roy Sh, Jaworski M, Hancock M, Nizinski A, et al. Cognitive profiles of aging in multiple sclerosis. Front Aging Neurosci. 2019;11:105. DOI: https://doi.org/10.3389/fnagi.00105
7. Amato MP. A decline in cognitive function should lead to a change in disease-modifying therapy–Commentary. Mult Scler. 2018;24(13):1685-1686. DOI: https://doi.org/10.1177/1352458518787721
8. Valcour V, Robert P, Chiao S, Wendelken L, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2011;53(8):836-842. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/cir524
9. Becker J, Lin J, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa J, et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. JAMA. 2021;4(10):e2130645. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.30645

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 12

Enfermedades oncológicas



Cáncer de colon no metastásico

Mayté Lima-Pérez, Maria Elena González Solares,
Llipsy Teresa Fernández-Santiesteban, Carlos Domínguez Álvarez

Los tumores malignos epiteliales no metastásicos que ocurren en el intestino grueso (excepto recto) están asociados básicamente a la dieta y la actividad física, por lo que su prevención debe enfocarse fundamentalmente en cambios en los hábitos dietéticos y los factores asociados, entre los que se incluyen la realización sistemática de actividad física. Las mayores probabilidades de un diagnóstico positivo de cáncer de colon son aquellos casos a los que se les haya hecho el estudio de sangre oculta en heces (desarrollado por el Centro de Inmunoensayo) por presentar alguno de los siguientes antecedentes:

- Sangramiento rectal de comienzo reciente en pacientes mayores de 50 años.
- Todos los pacientes mayores de 50 años con síntomas nuevos, significativos y persistentes sugestivos de enfermedad colorrectal (dolor abdominal, alteración en los hábitos intestinales, mucorrea, rectorragia, pérdida de peso, anemia ferropénica, entre otros).
- Si los síntomas persisten, en pacientes menores de 50 años con nuevos y significativos síntomas de enfermedad colorrectal, en ausencia de objetividad y de riesgo familiar, luego de un seguimiento estrecho.
- Los pacientes con alto riesgo, aún en ausencia de síntomas significativos: antecedentes familiares de cáncer colorrectal (CCR), poliposis adenomatosa familiar (FAP) o cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), antecedentes personales de cáncer colorrectal o de adenomas, colitis ulcerativa crónica, enfermedad de Crohn´s, hamartomas, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, poliposis atenuada y poliposis juvenil.[1]

Criterios diagnósticos

Anamnesis. Los síntomas son muy inespecíficos, cambios en los hábitos intestinales, anemia sin causa aparente, de las heces fecales en forma de cinta,

constipación de instalación reciente, presencia de síntomas generales (astenia, anorexia, pérdida de peso). Se deben obtener los antecedentes médicos personales y/o familiares de cáncer de colon y recto, pólipos u otros tipos de cáncer.

Examen clínico. Evaluar hepatomegalia, ascitis y adenomegalias. En las mujeres, descartar otros tumores sincrónicos: mama, ovario y endometrio.

Exámenes instrumentados:

- Exámenes hematológicos y hemoquímicos, para evaluar función renal, hepática y hematológica. Coagulograma y otros, a criterio del médico de asistencia.
- Colonoscopia (sensibilidad del 97 % y especificidad del 98 %). En pacientes de alto riesgo, como aquellos con adenomas numerosos, es recomendable combinar un enema de bario de doble contraste con la colonoscopia para una precisión adicional.
  - Opcionales: colonoscopia virtual o colonografía por TAC, podrían ser muy útiles para localizar con precisión el tumor, especialmente en pacientes que son candidatos a una resección laparoscópica. Además, ayudan a la detección de otras lesiones sincrónicas del colon o pólipos, si la colonoscopia no pudo explorar todo el colon debido a un tumor obstructivo.
- Rectosigmoidoscopia (limitada a los primeros 60 cm.). El 30 % de estos pacientes deberán ser sometidos a una colonoscopia.
- Ecografía y TAC hepática. La ecografía intraoperatoria es una evaluación más precisa de metástasis en el hígado. Las metástasis hepáticas ocultas se pueden encontrar en un 15 % de los pacientes y son solitarias en un 5 %, podrían ser fácilmente resecadas.
- Radiografía de tórax: para detectar metástasis pulmonares.
- Antígeno carcinoembrionario (CEA). Siempre que sea posible. Si el valor basal es patológico, puede tomarse como marcador para seguimiento y evaluación de respuesta, fundamentalmente en estadios III y en el escenario metastásico.
- Biopsia. La confirmación histológica es obligatoria. Se utilizará la clasificación histológica de los tumores malignos del intestino grueso (OMS).
- No uso de rutina de la gammagrafía ósea, resonancia magnético nuclear, ni tomografía por emisión de positrones (PET).

Pronóstico. El pronóstico del cáncer de colon está directamente relacionado con el grado de penetración del tumor a través de la pared intestinal y la presencia o ausencia de compromiso ganglionar. Otros parámetros importantes son el estadio, la invasión linfática y/o venosa, invasión peri-neural, reacción inflamatoria linfoide y compromiso de los márgenes de resección. La obstrucción intestinal y la perforación son indicadores clínicos de mal pronóstico, así como niveles séricos elevados del antígeno carcinoembrionario (CEA) y/o antígeno 19-9 (CA-19,9), los que tienen un significado pronóstico negativo.

Criterios de diagnóstico y manejo del cáncer hereditario/ familiar colorrectal

El 25 % de los pacientes diagnosticados de un cáncer colorrectal tienen otro familiar afectado y se calcula que el 15 % de todos los casos tienen un componente hereditario. Dentro del cáncer colorrectal se pueden distinguir tres tipos diferentes:

- La poliposis adenomatosa familiar o FAP (realmente excepcional), afecta tan solo al 0,01 % de la población general.
- El cáncer hereditario no polipósico (CCHNP) representa del 5 al 10 % de todos los cánceres colorrectales.
- El tipo esporádico o común que representa el 90 % de los cánceres colorrectales.

La base principal para llegar al diagnóstico de un síndrome de predisposición al cáncer colorrectal es la recogida de una completa historia familiar. Se debe identificar lo siguiente:

- Edad precoz al diagnóstico.
- Múltiples familiares afectados con mismo tipo de cáncer o asociados entre ellos.
- Transmisión vertical de la enfermedad.
- Presencia de otras anomalías benignas y/o malignas que se engloban dentro del síndrome conocido.

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Trastorno autosómico dominante con una penetrancia del cáncer a lo largo de la vida que se aproxima al 70 u 80 %.

Características clínicas. Cáncer de colon de inicio temprano, con una media de edad al diagnóstico alrededor de los 45 años (se pueden ver casos en adolescentes). Los tumores suelen estar localizados en el colon proximal, hasta las dos terceras partes de los cánceres iniciales están cercanos al ángulo esplénico. El riesgo de un cáncer metacrónico es del 50 % en un plazo de 15 años tras el diagnóstico inicial. Se asocia también a la aparición de cánceres extra-colónicos, de los que el carcinoma endometrial es el más frecuente. Otros tumores asociados con frecuencia son los de estómago, vías biliares, uro-epitelial y ovarios.

Criterios clínicos para identificar los riesgos:

- Criterios de Ámsterdam I. Al menos tres familiares con confirmación histológica de cáncer colorrectal:
  - Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
  - Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
  - Al menos uno de los familiares afectados de cáncer colorrectal debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años.
  - La poliposis adenomatosa familiar debe haberse excluido.
- Criterios de Ámsterdam II. Al menos tres familiares afectados de cáncer asociado con cáncer colorrectal hereditario no polipósico (colorrectal, endometrio, estómago, ovario, uréter o pelvis renal, cerebral, intestino delgado, vía biliar o piel).

- Criterios de Bethesda:
  - Individuos con cáncer en familias que cumplan criterios de Ámsterdam.
  - Individuos con dos tumores relacionados con cáncer colorrectal hereditario no polipósico, incluyendo cáncer colorrectal sincrónico y metacrónico o cáncer extra-colónico asociado.
  - Individuos con cáncer colorrectal y un pariente de primer grado con cáncer colorrectal y/o tumores extra-colónicos relacionados con cáncer colorrectal hereditario no polipósico y/o un adenoma colorrectal: uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
  - Individuos con cáncer colorrectal o cáncer de endometrio diagnosticado antes de los 45 años
  - Individuos con cáncer colorrectal derecho con formas histológicas poco diferenciadas (sólido/cribiforme) diagnosticado antes de los 45 años.
  - Individuos con cáncer colorrectal con células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.
  - Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 45 años.

Se recomiendan iniciar estudios moleculares de cáncer hereditario no polipósico especialmente en individuos que cumplan alguno de los últimos cuatro criterios de Bethesda y el tumor está disponible.

Recomendaciones de seguimiento en los portadores de mutaciones. Se recomienda pesquisa específica del cáncer colorrectal, así como de las manifestaciones extra-colónicas de la enfermedad:

- Colonoscopia total bienal iniciándose entre los 20 y 25 años. A partir de los 40 años se recomienda incrementar la frecuencia de las colonoscopias, pasando a ser anuales.
- Pesquisa de cáncer de endometrio y de ovario mediante realización de ecografía transvaginal anual a partir de los 30 años de edad. La determinación de los niveles de CA-125 en suero de forma anual se considera opcional a partir de los 30 años.
- Pesquisa de otros tumores como tracto urinario o estómago, se individualizan dependiendo del espectro de tumores que aparecen en cada familia en particular.

Papel de la cirugía profiláctica. El seguimiento mediante colonoscopia en pacientes con cáncer hereditario no polipósico ha demostrado una disminución significativa de la incidencia del cáncer colorrectal, por ello, la cirugía colorrectal profiláctica es difícil de justificar en este contexto.

Un aspecto diferente es la realización de una cirugía ampliada, con intenciones profilácticas, cuando un paciente afectado con cáncer hereditario no polipósico es diagnosticado de cáncer colorrectal. En estos casos, está indicada la colectomía total con anastomosis ileorectal y/o la coloproctectomía con reconstrucción funcional. En mujeres posmenopáusicas portadoras de mutaciones de los genes diagnosticadas de cáncer colorrectal, dada la elevada incidencia de cáncer de endometrio con un marcado incremento a partir de los 50 años, puede ofrecerse una histerectomía y ooforectomía profiláctica en el mismo acto quirúrgico.

Poliposis adenomatosa familiar. Es una enfermedad hereditaria infrecuente que se caracteriza por el desarrollo de numerosos pólipos adenomatosos gastrointestinales y el desarrollo de cáncer colorrectal en prácticamente el 100 % de los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado. Se caracteriza por la formación de múltiples (más de 100) pólipos adenomatosos en colon y recto, que suelen aparecer en la segunda década de la vida.

Poliposis adenomatosa familiar atenuada. De aparición más tardía (tercera o cuarta década) y una localización más proximal. El síndrome de Gardner, es la poliposis adenomatosa familiar que se acompaña de manifestaciones extra-colónicas como osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoides, anomalías dentales. El síndrome de Turcot, es la poliposis adenomatosa familiar que se acompaña de tumores del sistema nervioso central.

Seguimiento ante el riesgo de poliposis adenomatosa familiar:

- Sigmoidoscopia flexible. Se inicia entre los 10 y 12 años y se repite anualmente hasta los 25 años. Si las sigmoidoscopias son negativas, podrán espaciarse pasando a ser bienales hasta los 35 años y, posteriormente, cada tres años hasta los 50 años. Si en algún momento se detecta algún pólipo, se realiza una colonoscopia total, seguimiento y tratamiento pasan a ser el de un enfermo.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.
- Estudio de fondo de ojo basal.
- En niños, puede considerarse palpación y ultrasonido abdominal cada 6 o 12 meses hasta los 6 años, para descartar hepatoblastoma.

En los individuos asintomáticos con un test genético positivo:

- Sigmoidoscopia flexible anual, comenzando a los 10 o 12 años. Cuando se identifiquen pólipos adenomatosos, se realizan colonoscopias cada 6 o 12 meses hasta el momento de la cirugía.
- Endoscopia digestiva alta basal para valoración gástrica, duodenal y ampular, cada 2 o 3 años. Si se identifican pólipos en duodeno o ampolla, hay que resecarlos y realizar el estudio anualmente.
- Estudio de fondo de ojo basal.
- Evaluación clínica anual que incluye palpación tiroidea.

Tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar. Encaminado a disminuir las causas de morbi-mortalidad más frecuentes en esta enfermedad: cáncer colorrectal, cáncer duodenal y tumores desmoides. La afectación colónica debe tratarse mediante colectomía profiláctica. Se acepta realizarla una vez transcurrida la pubertad y solo se indica anterior cuando el tamaño y la histología lo aconsejen.

Existen tres técnicas quirúrgicas para aplicar en estos casos:[1]

- Proctocolectomía con ileostomía definitiva.
- Colectomía subtotal con anastomosis íleo-rectal.
- Proctocolectomía con reservorio íleo-anal.

Estadiaje. Luego de los exámenes anteriores, se procede a estadiar al paciente por el Sistema de clasificación TNM (tumores, nódulos y metástasis) y el agrupamiento por estadios vigente del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) del 2018.

Tratamiento

Principios generales para el tratamiento del cáncer de colon. No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la confirmación histológica y se haya completado el estadiaje del caso. El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente y bajo su pleno consentimiento. El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las tres semanas.[2]

Tratamiento quirúrgico. La cirugía representa la principal opción terapéutica con intención curativa en las neoplasias de colon. A continuación, se presentan las consideraciones generales de la técnica quirúrgica (tabla 12.1):

- Las neoplasias colorrectales deberán ser intervenidas por cirujanos con suficiente entrenamiento y experiencia.
- El tumor debe ser extraído íntegro, con un mínimo de 5 cm de márgenes macroscópicos proximales y distales. Debe realizarse una adecuada linfadenectomía regional.
- Si el tumor infiltra órganos vecinos, éstos deberán ser extraídos en bloque junto al tumor primario.
- Debe realizarse biopsia sobre cualquier posible metástasis o tumor residual. En éstos, se recomienda señalarlos con clip metálicos. La radicalidad de la resección debe ser confirmada tanto por el informe operatorio (macroscópico) como por el examen histológico (márgenes libres).

Si bien la colectomía video-asistida ofrece las ventajas propias de la técnica mínimamente invasiva, estas son secundarias cuando se trata enfermedad oncológica, donde la radicalidad de la cirugía es lo más importante a considerar. Los resultados oncológicos a largo plazo de la colectomía por cirugía laparoscópica son similares a los de la vía convencional. En relación con el cáncer de colon, se plantea que la magnitud del daño guarda relación directa con la inmunosupresión y con la respuesta global del estrés, fenómenos a los que se deben complicaciones como infecciones y proliferación tumoral; por tanto, a menor injuria, menor morbilidad peri y posoperatoria.

Las lesiones tumorales obstructivas por cáncer de colon se pueden tratar en una o dos etapas. El procedimiento en dos etapas puede incluir colostomía, seguida por la resección del colon, o el procedimiento de Hartmann seguido por cierre de la colostomía y la anastomosis. Una alternativa es el procedimiento en una etapa, ya sea con la colectomía subtotal y anastomosis ileorrectal o, en casos seleccionados, la resección segmentaria después del lavado colónico intraoperatorio.

La colocación de los *stents* endoscópicos deberán utilizarse para aliviar la obstrucción por cáncer en el recto o sigmoides y permitir, en un paso posterior, la resección. Las

lesiones obstructivas en colon derecho pueden ser tratadas mediante resección del tumor y anastomosis inmediata. Se recomienda en las neoplasias de colon derecho, en condiciones de urgencia, realizar una resección con anastomosis íleo-colónica; mientras que en las de colon izquierdo, resección con técnica de Hartmann, o aplicar proceder quirúrgico en dependencia de las condiciones locales.

Tabla 12.1. Tratamiento quirúrgico estándar de neoplasias de colon

Localización	Tumor		
	Resecable		No resecable
Colon derecho	Hemicolectomía derecha con ligadura de la arteria ileocólica, cólica derecha y de la rama derecha de la cólica media	Opción A: Hemicolectomía derecha que incluye flexura hepática, 10 cm distales del íleon terminal, mesos correspondientes y omento	Ileotransversotomía látero-lateral con exclusión de la lesión
		Opción B: Hemicolectomía derecha con inclusión de hemicolon transverso derecho y 20 cm distales del íleon, mesos correspondientes y omento	
Colon transverso	Transversectomía con ligadura de la rama superior de la arteria cólica derecha y de toda la cólica media		Colostomía derivativa con abocamiento del ciego a la pared abdominal, previa fijación del íleon a colon izquierdo
	Transversectomía, que incluye ambas flexuras del colon, mesos correspondientes y omento		
Colon izquierdo	Hemicolectomía izquierda, con ligadura de la arteria mesentérica inferior (en su origen) o debajo de la emergencia de la cólica izquierda	Opción A: Hemicolectomía izquierda con inclusión del hemicolon transverso izquierdo, bazo, mesos correspondientes y omento	Colostomía transversa en asa
		Opción B: Hemicolectomía izquierda con inclusión de flexura esplénica, mesos correspondientes y omento	
Sigmoides	Sigmoidectomía, con ligadura de la arteria mesentérica inferior (en su origen) o debajo de la emergencia de la cólica izquierda		Colostomía transversa en asa
	Sigmoidectomía que incluye colon descendente, mesos correspondientes y omento		

Anatomía patológica. En el informe de biopsia deben reportarse de forma obligatoria los siguientes aspectos:

- Tipo histológico y variantes histológicas.
- Grado de diferenciación y tamaño tumoral.
- Nivel de infiltración de la pared y serosa. En tumores del tercio medio e inferior, grasa perivisceral. Si hay compromiso de estructuras vecinas, confirmar microscópicamente.
- Distancia del margen de resección proximal, distal y radial.
- Número de ganglios estudiados (mínimo 12) y número de ganglios metastásicos.
- Permeación vascular y/o linfocitaria peritumoral.
- Estado de deficiencia en la reparación de los errores de emparejamiento (MMR) y de la inestabilidad de microsatélites (MSI).[1,3]

Otros. Mutación del gen KRAS y BRAF: no tienen aplicación clínica en estadios tempranos.

Tratamientos adyuvantes. El tratamiento adyuvante se recomienda para la etapa III y los pacientes en etapa II considerados de alto riesgo. De ahí que la primera cuestión es cómo definir el riesgo. El consenso general indica que los pacientes con estadio II son alto riesgo si presentan al menos una de las siguientes características: muestreo de menos de 12 ganglios linfáticos, tumor poco diferenciado, invasión vascular, linfática y/o perineural, presentación como tumor obstructivo o perforado, o un pT4, así como la histología de células en anillo de sello, y los depósitos tumorales extraganglionares, indicados en la clasificación de la AJCC 2018 como N1c.

La quimioterapia debe ser iniciada ocho semanas antes de la intervención quirúrgica. Se puede obtener algún beneficio de la quimioterapia adyuvante con retrasos de hasta 5 o 6 meses, pero ese beneficio es mínimo o inexistente si la terapia adyuvante se inicia más de 6 meses después de la cirugía. En un paciente de edad avanzada (mayor de 70 años) con un cáncer de colon resecado de alto riesgo, se debe tener en cuenta que:

- La esperanza de vida de un individuo de 70 años de edad, por lo demás sano, es ocho años para los hombres y 14 años para las mujeres.
- La toxicidad de la quimioterapia es similar, por debajo y por encima de 70 años de edad.
- La eficacia de los tratamientos adyuvantes es similar en las personas mayores a las de la población general.
- Los últimos análisis de datos aportados por los ensayos clínicos sugieren precaución en el tratamiento de pacientes ancianos con la incorporación de fármacos, principalmente oxaliplatino, en el escenario adyuvante.
- La radioterapia no está indicada en este tipo de tumores.[4]

Estrategia de tratamiento por etapas clínicas

Tratamiento de pólipos maligno. Un pólipo maligno se define como un cáncer invasor a través de la muscular de la mucosa y la submucosa (pT1). El pTis no es considerado un

pólipo maligno. La polipectomía endoscópica debe ser completa, siempre que la estructura morfológica de los pólipos lo permitan.

En pacientes con cáncer invasivo o adenoma (tubular, túbulo-velloso o velloso), donde el pólipo ha sido completamente resecado y tiene características histológicas favorables, no se requiere una intervención quirúrgica adicional. Las características histológicas favorables serían: grado 1 o 2, no invasión linfovascular y margen negativo de resección. Un margen positivo ha sido definido como la presencia de células tumorales dentro de 1 o 2 mm del margen de sección o por la presencia de células tumorales dentro del margen de sección de la diatermia.

No obstante, para los pólipos sésiles (aunque tenga características favorables y márgenes de resección óptimos) una opción es la cirugía adicional, ya que tienen una incidencia significativamente mayor de recurrencias de la enfermedad, mortalidad y metástasis hematógena que los pólipos pedunculados. Puede deberse a la alta probabilidad relativa de un margen positivo tras exéresis endoscópica.

Si el pólipo está fragmentado, si los márgenes no pueden ser evaluados o si tiene características histopatológicas desfavorables, se recomienda la colectomía con disección en bloque de los ganglios linfáticos. Las características histológicas desfavorables serían: grado 3 de diferenciación o nivel 4 (invade la submucosa de la pared intestinal por debajo del pólipo), invasión linfovascular o margen positivo de resección.

Todos los pacientes en que se han resecado los pólipos deben ser sometidos a colonoscopia total, para descartar otros pólipos sincrónicos, así como un seguimiento adecuado de vigilancia endoscópica. La quimioterapia adyuvante no se recomienda para los pacientes con lesiones en estadio I.[3,5]

Factores que guían la toma de decisiones sobre la terapia adyuvante. Después de los factores de pronóstico clínico, el estado de MSI/MMR es el marcador molecular pronóstico más validado que se utiliza para decidir la terapia adyuvante. Tiene como objetivos: caracterizar pronóstico y predicción del beneficio adyuvante y determinar la predisposición genética potencial.

El estado de MSI/MMR debe informar las decisiones de tratamiento adyuvante en la enfermedad en estadio II, pero se limita a la detección del síndrome de Lynch en la enfermedad en estadio III. El estado de deficiencia de MMR (dMMR) se puede identificar mediante la pérdida detectada por inmunohistoquímica de la expresión de la proteína MMR o mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del estado de MSI. En relación a la proteína MMR, se identifican: homólogo de MutL 1 (MLH1), homólogo de MutS 2 (MSH2), homólogo de MutS 6 (MSH6) u homólogo de PMS1 2 (PMS2).

La pérdida de MSH2 y/o MSH6 identificada por inmunohistoquímica indica sospecha de síndrome de Lynch. La pérdida de MLH1 y PMS2 debe investigarse más a fondo determinando la mutación BRAF o la hipermetilación de la región promotora de hMLH1, para descartar la presencia de una alteración somática adquirida del gen MLH1.

Evaluación del riesgo de las complicaciones del tratamiento adyuvante. A pesar del beneficio comprobado para los pacientes con enfermedad en estadio II y III, se deben

considerar las contraindicaciones (relativas) del tratamiento adyuvante: ECOG mayor de 2 (Clasificación internacional *Eastern Cooperative Oncology Group*), infección no controlada, disfunción hepática y renal graves e insuficiencia cardiaca (*New York Heart Association* III-IV). Las enfermedades asociadas son determinantes en el pronóstico.

Antes de iniciar la quimioterapia, es recomendable determinar si hay deficiencia de deshidrogenasa dihidropirimidina (DPD), realizada mediante genotipado DPYD o DPD basada en fluoropirimidinas, para detectar polimorfismos. En presencia de polimorfismos heterocigotos, la dosis de fluoropirimidinas (FP) debe reducirse en un 50 %, mientras que con polimorfismos homocigotos no deben usarse debido al riesgo de complicaciones mayores.

La edad por sí sola no tiene valor predictivo a favor o en contra del uso de tratamiento adyuvante y debe considerarse en el contexto del beneficio (potencial), el riesgo subyacente de recaída, la esperanza de vida en relación con la edad (biológica) y las enfermedades asociadas. Se puede generalizar que los beneficios del tratamiento con solo fluoropirimidinas y oxaliplatino parecen ser más limitados, con una mayor probabilidad de toxicidad en pacientes mayores.[6]

Uso de medicina personalizada en cáncer de colon localizado:

- No se recomiendan marcadores genéticos distintos del estado de MSI para la evaluación de rutina del riesgo de recurrencia en pacientes no metastásicos.
- Las firmas de expresión génica no se recomiendan para la práctica de rutina debido a la falta de valor predictivo para el beneficio de quimioterapia; sin embargo, los médicos y los pacientes pueden considerar su uso para complementar la información clínico-patológica en escenarios de estadio II de riesgo intermedio, aunque su papel en la predicción del beneficio de quimioterapia es incierto.
- Se puede considerar que el Immunoscore™ refina el pronóstico de pacientes con cáncer de colon temprano, usado junto con la puntuación TNM, pero su papel en la predicción del beneficio de la quimioterapia es incierto.[7]

Opciones de tratamiento:

- Generales:
  - Tanto en la enfermedad en estadio III como en estadio II, los factores del estilo de vida tendrán un impacto en la supervivencia.
  - La aspirina puede mejorar la supervivencia después de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon con mutación de fosfoinositida 3-quinasa (PI3K); aunque aún está en fase de investigación.
- Cáncer de colon en estadio III. El tratamiento estándar actual para la terapia adyuvante en el cáncer de colon en estadio III es una combinación de:
  - Fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina).
  - Oxaliplatino (leucovorina–5-fluorouracilo–oxaliplatino, FOLFOX).
  - Capecitabina-oxaliplatino (CAPOX).

El régimen en bolo de 5-FU–leucovorina (ácido folínico) - oxaliplatino (FLOX) está asociado con una mayor incidencia de diarrea en comparación con FOLFOX o CAPOX y no

es recomendado en la práctica clínica. Irinotecan, cetuximab y bevacizumab nunca deben usarse como tratamiento adyuvante en este escenario.

Un análisis conjunto de la evaluación internacional de la duración de la quimioterapia adyuvante (IDEA) informó que acortar la duración del tratamiento con fluoropirimidinas y oxaliplatino redujo la incidencia de neuropatía periférica. En términos de supervivencia libre de enfermedad, un plan de 3 meses no fue inferior a un plan de 6 meses para CAPOX, pero fue inferior para FOLFOX. Por lo tanto, CAPOX por tres meses o FOLFOX por seis meses se pueden recomendar como regímenes adyuvantes de quimioterapia para el cáncer de colon en etapa III.

El esquema CAPOX mitiga la necesidad de acceso venoso central y se asocia con tasas de neurotoxicidad reducidas si se administran por tres meses, pero se asocia con más diarrea y síndrome mano-pie que el esquema FOLFOX. Por lo tanto, puede estar relativamente contraindicado si un paciente tiene una ileostomía y en casos de insuficiencia renal. El esquema FOLFOX tiene tasas de neutropenia más altas que CAPOX, con mayor neurotoxicidad.[8]

Grupos de riesgo en la enfermedad en etapa III. Un análisis *post hoc* del estudio IDEA sugirió que para un subgrupo de menor riesgo (T1, T2 o T3 con enfermedad N1), parece ser suficiente con tres meses de terapia adyuvante con CAPOX, mientras que en el subgrupo de mayor riesgo (T4 o N2, o ambos), puede ser necesario seis meses de FOLFOX o CAPOX. Sin embargo, al tratarse de un análisis *post hoc*, la adaptación del tratamiento según este grupo de riesgo debe hacerse con precaución. Para los pacientes que no son aptos a oxaliplatino o que no lo toleran, el esquema de Grammont con infusión de leucovorina-5-FU o capecitabina es un régimen adyuvante aceptable por seis meses.

- Cáncer de colon en estadio II. El seguimiento es una opción para pacientes en estadio II de bajo riesgo y se recomienda quimioterapia para pacientes de riesgo intermedio y alto. Aunque el esquema de Grammont es el único régimen que ha demostrado eficacia en este contexto, la capecitabina es una opción, especialmente cuando hay contraindicaciones para la inserción de una vía central. La presencia de MSI-alta/dMMR y enfermedad localizada confiere mejor pronóstico y menor beneficio a la terapia adyuvante, por lo que la quimioterapia debe indicarse con precaución y siempre en combinación con oxaliplatino.

Para pacientes con enfermedad de riesgo intermedio se deben recomendar seis meses de fluoropirimidinas. Esto incluye MMR competente/microsatélite estable (pMMR/MSS) más cualquier factor de riesgo, excepto pT4 o menos de 12 ganglios linfáticos evaluados. Los pacientes con enfermedad en estadio II de alto riesgo (pT4, menos de 12 ganglios linfáticos o múltiples factores de riesgo intermedio, independientemente del estado de MSI) pueden ser considerados para la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino. Los pacientes con cáncer de colon en estadio II de alto riesgo pueden ser considerados para tres meses de CAPOX, sobre la base del análisis agrupado de IDEA y teniendo en cuenta las limitaciones de los análisis *post hoc*.[1,9]

Seguimiento. La detección de recurrencias puede mejorarse con un seguimiento intensivo, aunque no se han definido algoritmos precisos para una vigilancia óptima. Se recomienda examen físico y determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA) cada 3 a 6 meses durante 3 años, y cada 6 o 12 meses a los 4 y 5 años después de la cirugía. La colonoscopia se debe realizar en el año uno y cada 3 o 5 años a partir de entonces, en busca de adenomas y cánceres metacrónicos.

La ecografía abdominal no está indicada como examen de rutina, pero puede recomendarse su realización en pacientes con alto riesgo de recaída (estadios IIB y III) cada 6 meses por los tres primeros años. Se recomienda que sea realizado en la unidad de tumores digestivos de la institución. En caso de dudas, realizar tomografía computarizada de abdomen y pelvis, preferiblemente contrastada, que pueden indicarse cada 6 o 12 meses durante los primeros tres años en pacientes que tienen un mayor riesgo de recurrencia según la clasificación TNM.

La tomografía computarizada, incluida la evaluación óptima del hígado, es más sensible que la ecografía para el seguimiento de la recaída hepática y puede detectar recurrencias del tórax. La resonancia magnética del hígado puede ser una alternativa cuando una tomografía computarizada muestra lesiones hepáticas confusas. Otros exámenes de laboratorio y radiológicos tienen un beneficio no comprobado y deben restringirse a pacientes con síntomas sospechosos.[1,10]

Referencias bibliográficas

1. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(10):1291-1305. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022
2. Brierley JD, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2016. Disponible en: https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition
3. Backes Y, Elias SG, Groen JN, Schwartz MP, Wolfhagen FHJ, Geesing JMJ, et al. Histologic factors associated with need for surgery in patients with pedunculated T1 colorectal carcinomas. Gastroenterology. 2018;154(6):1647-1659. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.02
4. Petrelli F, Zaniboni A, Ghidini A, Ghidini M, Turati L, Pizzo C, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal, gastric, and pancreatic cancer. A systematic review and meta-analysis. Cancers (Basel). 2019;11(4):550. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers11040550
5. Chakrabarti S, Peterson CY, Sriram D, Mahipal A. Early stage colon cancer: Current treatment standards, evolving paradigms, and future directions. World J Gastrointest Oncol. 2020;12(8):808-832. DOI: https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.808

6. Yoshino T, Argilés G, Oki E, Martinelli E, Taniguchi H, Arnold D, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis treatment and follow-up of patients with localised colon cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1496-1510. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1752
7. Wille-Jorgensen P, Syk I, Smedh K. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancerspecific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. JAMA. 2018;319(20):2095-2103. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2018.5623
8. Tomita N, Kunieda K, Maeda A. Phase III randomised trial comparing 6 vs. 12-month of capecitabine as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer: final results of the JFMC37-0801 study. Br J Cancer. 2019;120(7):689-696. DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-019-0410-0
9. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2018;378(13):1177-1188. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713709
10. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clin Oncol. Int J Clin Oncol. 2020;25(1):1-42. DOI: https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z



Cáncer de colon y recto metastásico

Dunia Morales Morgado, Vilma Fleites Calvo, Jorge Luis Hernández Castro, Carlos Domínguez Álvarez

A nivel mundial, el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia y la segunda causa principal de muerte por cáncer. Las tasas ajustadas por edad son más altas en hombres que en mujeres, con 1,3 y 1,4 veces la diferencia de incidencia (13,1 frente a 10,0 casos por 100 000 personas por año) y muerte (6,4 frente a 4,6 muertes por 100 000 personas por año), respectivamente. Esta diferencia se hace más evidente después de los 50 años.

Sin embargo, en Cuba ocurre lo inverso, las tasas de incidencia y mortalidad son mayores en mujeres que en hombres. Más del 50 % de los pacientes se presentan al diagnóstico en etapa IV y del 30 al 50 % de los pacientes que son tratados en etapas tempranas desarrollan una enfermedad metastásica evolutiva.[1]

Este protocolo abarca los tumores malignos epiteliales metastásicos cuyos tumores primarios pueden ser de intestino grueso o recto. Tienen criterios de remisión al hospital todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado atendidos en los hospitales de nivel secundario de atención o de las áreas de salud, previa coordinación con el centro, para realizarle algún proceder o tratamiento oncoespecífico.

Criterios diagnósticos

Anamnesis. Los síntomas asociados al cáncer colorrectal avanzado están muy relacionados con los órganos que están comprometidos. Pueden ser síntomas inespecíficos como dolor abdominal, anemia, cambios en los hábitos intestinales; y/o síntomas generales como astenia, anorexia, pérdida de peso. Los pacientes pueden presentarse con los síntomas y signos de su tumor primario asociado a las metástasis. La obstrucción intestinal, perforación, peritonitis o

fiebre son frecuentes en esta etapa. Al examen físico puede presentarse hepatomegalia, ascitis, masa palpable, adenopatías palpables, entre otros.

Examen clínico. Evaluar hepatomegalia, ascitis y adenomegalias. En las mujeres, descartar otros tumores sincrónicos: mama, ovario y endometrio.

Exámenes básicos y/o confirmatorios para diagnóstico y estadi**aje:**

- Exámenes hematológicos y hemoquímicos: para evaluar fundamentalmente función renal, hepática y hematológica (incluye coagulograma). No deben faltar algunos factores pronósticos bioquímicos como conteo global de leucocitos, niveles de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina sérica y albúmina.
- Colonoscopia y rectosigmoidoscopia: Válido para tumores diagnosticados (véase criterios en el protocolo de cáncer de colon).
- Ecografía, tomografía computarizada contrastada de abdomen y pelvis: para detectar metástasis hepáticas, fundamentalmente en aquellos que son candidatos a resección hepática. Se deberá precisar número de metástasis, tamaño de las mismas, y localización por segmentos afectados. Precisar carcinosis peritoneal o tumores sincrónicos.
- Radiografía y tomografía computarizada de tórax: para detectar metástasis pulmonares.
- Gammagrafía ósea y resonancia magnética nuclear: no uso de rutina. La resonancia solo tiene aplicación en recto para evaluar tumor primario y enfermedad loco-regional o recurrencia pélvica. La gammagrafía ósea solo en casos sintomáticos y/o fosfatasa alcalina elevada.
- Tomografía computarizada combinada con tomografía por emisión de positrones (PET/CT): puede ser realizado con FDG18 (si disponible) cuando la enfermedad metastásica es, o puede ser, potencialmente resecable, para identificar posibles sitios de enfermedad extrahepática, lo que excluiría la cirugía. No es recomendado para uso de rutina en el seguimiento o en ausencia de otra evidencia de enfermedad metastásica.
- Antígeno carcinoembrionario: siempre que sea posible. Si el valor basal es patológico, puede tomarse como marcador para seguimiento y evaluación de respuesta.
- Otros: cistoscopia, ante sospecha de toma uretral o vesical. BAAF de ganglio, si existen ganglios en la región inguinal. Pruebas funcionales respiratorias, si se va a realizar alguna metastasectomía pulmonar.
- Biopsia: la confirmación histológica es obligatoria. Se utilizará la clasificación histológica de los tumores malignos del Intestino Grueso (OMS). Debe intentarse la confirmación del tumor primario y sus metástasis, fundamentalmente en tumores sincrónicos y/o en tumores inicialmente considerados irresecables. La información que debe contener al menos es: tipo histológico, grado del tumor y estado de la mutación del RAS, BRAF, y MSI.

Se debe realizar un análisis RAS ampliado en todos los pacientes elegibles o que se están considerando para el tratamiento con anticuerpos monoclonales. Esto debe incluir al menos los exones 2, 3 y 4 de KRAS (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146) y los exones 2, 3 y 4 de NRAS (codones 12, 13, 59, 61 y 117).

El estado de la mutación BRAF debe evaluarse al momento del diagnóstico, para la evaluación pronóstica, determinación potencial de la intensidad del tratamiento y en la selección para ensayos clínicos. Las pruebas de MSI pueden ayudar en el establecimiento de asesoramiento genético y parece ser fuertemente predictivo para el beneficio clínico de los inhibidores del punto de control inmunitario.

En general, no se recomiendan para la práctica clínica por no ser costo-efectivas la prueba de DPD antes de la administración de 5-FU, ni el fenotipado de UGT1A1, expresión de ERCC1, actividad de TS o el genotipado de TSER.

Pronóstico. En el contexto del mCRC, los biomarcadores pueden clasificarse como biomarcadores pronósticos o predictivos. Los biomarcadores pronósticos son: el estado funcional ECOG, recuento leucocitario, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa (LDH) y el número de sitios metastásicos. Recientemente, un análisis multivariante realizado por el grupo GERCOR en pacientes que reciben oxaliplatino o irinotecan en primera línea de combinaciones, ha demostrado que ECOG, lactato deshidrogenasa y número de sitios metastásicos son los factores clínicos independientes más importantes.

En los últimos años ha emergido que la localización del tumor primario constituye un factor pronóstico importante en pacientes que reciben quimioterapia más terapia dirigida por tumores RAS de tipo salvaje. Un peor pronóstico se asocia con tumores del lado derecho en términos de tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Entre los biomarcadores biológicos de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la mutación BRAF V600E es el factor de mal pronóstico más negativo. Se ha demostrado en muchos estudios clínicos prospectivos y metaanálisis el papel como factor pronóstico del recuento de células tumorales circulantes mayor de 3 en 7,5 mL de sangre, por el sistema *CellSearch*, pero solo la FDA ha aprobado esta tecnología para la práctica clínica.

Biomarcadores predictivos. No se han identificado biomarcadores predictivos útiles para pacientes que reciben oxaliplatino de primera línea o combinaciones basadas en irinotecan o fármacos antiangiogénicos. Por el contrario, la activación de RAS (KRAS/NRAS) se ha identificado como biomarcador de resistencia de las células cancerosas a los anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Como resultado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha restringido su uso en pacientes con tumores RAS de tipo salvaje. Los factores de peor pronóstico en las metástasis hepáticas son los siguientes:

- 4 o más nódulos metastásicos hepáticos, tumor primario con ganglios positivos.
- Tumor primario pobremente diferenciado.
- Diámetro del tumor de 5 cm o más, nivel de antígeno carcinoembrionario mayor de 60 ng/mL.
- Márgenes de resección positivos.

Los factores de peor pronóstico para realizar una metastasectomía pulmonar son los siguientes: niveles elevados de antígeno carcinoembrionario preoperatorio, tumores

localizados en ambos campos pulmonares, más de un tumor metastásico pulmonar, compromiso ganglionar mediastinal o hiliar de más de 1 cm y que la lesión metastásica provenga de un tumor primario localizado en recto.[2]

Estadiaje. Se utiliza el sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios vigente de la AJCC del 2016. Esto es válido solo para los tumores primarios al diagnóstico, el resto se considera enfermedad metastásica evolutiva.

Criterios de tratamiento

Se recomienda la discusión en Unidades Funcionales de Tumores de carácter multidisciplinario, para decidir el mejor enfoque de tratamiento para cada paciente, teniendo en cuenta los siguientes factores:

- Características del tumor: presentación clínica (carga tumoral y localización del tumor), biología tumoral, estado mutacional de RAS y estado mutacional de BRAF.
- Características del paciente: edad, estado general (ECOG), función de los órganos vitales, enfermedades asociadas, actitud del paciente, expectativas y preferencias.
- Características del tratamiento: perfil de toxicidad, flexibilidad en la administración de los medicamentos, factores socioeconómicos y calidad de vida.

Los objetivos del tratamiento en esta etapa son: curación (solo es posible en un número limitado de casos), prolongación de la supervivencia, paliación de los síntomas, mejoramiento de la calidad de vida, incrementar el intervalo libre de progresión de la enfermedad y la respuesta objetiva al tratamiento.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) propone asignar a los pacientes a uno de los siguientes 4 grupos para guiar estrategias terapéuticas de primera línea:

- **Grupo 0:** son aquellos pacientes con metástasis hepáticas o pulmonares aptos para resecciones potencialmente curativas (con márgenes claros, R0). El objetivo de tratamiento es la cura de la enfermedad.
- **Grupo 1:** son aquellos pacientes con metástasis hepáticas y/o pulmonares limitadas que no son resecables (R0) por adelantado, pero que podrían convertirse en resecables después de la quimioterapia. Los pacientes deben ser capaces de someterse a una cirugía mayor para pertenecer a los grupos 0 y 1. El objetivo de tratamiento es la reducción máxima del tumor.
- **Grupo 2:** incluye a aquellos pacientes con metástasis múltiples que presentan progresión rápida y/o síntomas relacionados con el tumor y/o riesgo de deterioro rápido. Los pacientes deben ser capaces de tolerar quimioterapia intensiva por pertenecer a los grupos 1 y 2. El objetivo de tratamiento es la reducción tumoral clínicamente relevante y control de la enfermedad.
- **Grupo 3:** Aquellos pacientes que nunca tendrán una opción quirúrgica, con metástasis múltiples, que no están aptos para terapia intensiva o que son frágiles con enfermedades asociadas. El objetivo de tratamiento es el enlentecimiento de la progresión tumoral, reducción tumoral menor relevante y tolerabilidad más relevante.

La estrategia terapéutica difiere en la enfermedad metacrónica y la enfermedad sincrónica, particularmente en relación con el tiempo y el número de procederes quirúrgicos, su integración con los tratamientos sistémicos y siempre deben discutirse en el equipo multidisciplinario de tumores de vías digestivas de forma individual.[3]

Metástasis hepáticas y/o pulmonares resecables. La resección quirúrgica debe ser considerada para metástasis hepáticas o pulmonares solitarias o limitadas. Los pacientes con menos de 4 nódulos hepáticos tienen un a supervivencia de 5 años entre el 30 y el 50 %. Del 60 al 75 % de estos pacientes sufrirán una recaída luego de la resección hepática.

Enfermedad sincrónica. Si un paciente es candidato para cirugía (enfermedad metastásica hepática o pulmonar resecable) se recomienda:

- Opción 1: colectomía y resección de la metástasis sincrónica o por etapas, seguido de quimioterapia adyuvante*, preferiblemente esquema FOLFOX.
- Opción 2: quimioterapia neo-adyuvante* por 2 o 3 meses de duración (esquemas FOLFIRI, FOLFOX, o CapeOx solos o asociados a bevacizumab**) o FOLFOX con nimotuzumab***), seguido de colectomía y resección de la metástasis sincrónica o por etapas. Se prefiere en pacientes sin síntomas relacionados con el tumor primario, particularmente en enfermedad resecable *border line*.
- Opción 3: colectomía, seguido de quimioterapia adyuvante* (utilizando los mismos esquemas de la neo-adyuvancia) y luego, resección de las metástasis por etapas.

*Todos los tratamientos combinados de quimioterapia adyuvante y neo-adyuvante no deben exceder los 6 meses, debido al riesgo potencial de toxicidad y/o insuficiencia hepática.

**El bevacizumab puede emplearse en pacientes con tumores metastásicos con K-ras mutado que sean preferiblemente menores de 65 años, sin enfermedad vascular y/o tromboembólica previa o riesgo para ella, o hipertensión no controlada. El intervalo para cirugía debe ser de no menos de 6 semanas de la última dosis de este medicamento.

***Hay varios reportes de estudios de combinación de cetuximab (inhibidor del EGF-R); con esquemas que contienen irinotecan. Existe una mayor probabilidad de esteatohepatitis. Debe evitarse la asociación con esquemas que contengan capecitabina (XELOX) por un incremento de la toxicidad gastrointestinal. Por analogía de mecanismos de acción y, a pesar de no disponer de estudios de comparación entre cetuximab y nimotuzumab en este escenario, se sugiere la utilización de nimotuzumab, por ser económicamente factible (producción nacional), y carecer de toxicidad significativa como el cetuximab. Se prefiere su utilización en tumores metastásicos con K-ras "salvaje.[4]

Situaciones particulares: en lesiones tumorales primarias de colon y enfermedad metastásica potencialmente resecable al diagnóstico (III C):

- Tumor ocluido. Opción 1: intervención quirúrgica (resección, derivación u ostomía) y, luego, quimioterapia. Opción 2: colocación de prótesis endoscópica (si disponibilidad) y, luego, quimioterapia (en pacientes con alto riego operatorio).
- Tumor a riesgo de oclusión. Colocación de prótesis endoscópica (si disponibilidad), o intervención quirúrgica (resección, derivación u ostomía) y, luego, quimioterapia.
- Tumor sangrante o a riesgo de sangramiento. Intervención quirúrgica (resección, derivación u ostomía) y, luego, quimioterapia.

- Tumor no estenosante y no sangrante (en dependencia de las condiciones de las metástasis). Opción 1: quimioterapia sistémica y, luego, intervención quirúrgica. Opción 2: resección quirúrgica y, luego, quimioterapia.
- En lesiones tumorales primarias de recto y enfermedad metastásica potencialmente resecable al diagnóstico (III C):
- Tumor ocluido y/o sangrante o en grave riesgo de oclusión y/o sangramiento:
  - Opción 1: intervención quirúrgica con escisión mesorrectal total (EMT) y, luego, quimioterapia; tratamiento local y sistémico de la(s) metástasis; radioterapia pélvica.
  - Opción 2: intervención quirúrgica derivativa (ostomía) y, luego, quimioterapia -radioterapia. Posteriormente, cirugía sobre el tumor primario; tratamiento local y sistémico de la(s) metástasis.
  - Opción 3: Colocación de prótesis endoscópica (si disponibilidad) y, eventualmente, radioterapia- quimioterapia paliativa (en pacientes con alto riesgo operatorio).
  - Opción 4: radioterapia- quimioterapia neo-adyuvante y, luego, cirugía sobre el tumor primario, y tratamiento local y sistémico de la(s) metástasis.
- Tumor no estenosante y no sangrante:
  - Opción 1: quimioterapia sistémica y, luego, cirugía sobre el tumor primario; tratamiento local y sistémico de la(s) metástasis; radioterapia pélvica pre o posoperatoria.
  - Opción 2: intervención quirúrgica del tumor primario y de la(s) metástasis (en un solo tiempo o secuencial) y, luego, radioterapia y quimioterapia sistémica.

Enfermedad metacrónica. Si un paciente es candidato para cirugía (enfermedad metastásica hepática o pulmonar resecable) se recomienda (II A):

- Opción 1: quimioterapia neo-adyuvante por 2 o 3 meses de duración (esquemas que contengan oxaliplatino), seguido de resección de las metástasis y posteriormente quimioterapia adyuvante.
- Opción 2: resección inicial de las metástasis, seguido de quimioterapia adyuvante, preferiblemente esquemas que contengan oxaliplatino.

Todos los tratamientos combinados de quimioterapia adyuvante y neo-adyuvante no deben exceder los 6 meses, debido al riesgo potencial de toxicidad y/o insuficiencia hepática.

Criterios de resecabilidad de las metástasis hepáticas:

- La resección hepática es el tratamiento de elección para las metástasis potencialmente resecables del cáncer colorrectal.
- La resección completa puede ser factible basado en los principios anatómicos, la extensión de la enfermedad y el mantenimiento de una función hepática adecuada.
- Cuando la enfermedad metastásica hepática no puede ser óptimamente resecable, basado en el insuficiente remanente del volumen hepático, se podrán realizar otros manejos como embolización de la vena porta preoperatorio o resección hepática por etapas.

- El tumor primario debe haber sido resecado completamente (R0). No debe existir enfermedad metastásica extrahepática. No se recomienda una resección citoreductora *debulking* (menos de un R0).
- Los pacientes con un tumor primario y enfermedad metastásica resecable al mismo tiempo, ambos deberán ser resecados con intención curativa. Esto puede ser en una misma intervención (preferida) o como una estrategia por etapas (ver más abajo), dependiendo de la complejidad de la hepatectomía o colectomía, comorbilidades asociadas y experiencia del cirujano.
- Algunas técnicas ablativas pueden ser consideradas solas o en conjunto a la resección. En principio, todos los sitios de la enfermedad deben ser susceptibles de utilizar técnicas de ablación o resección.
- En pacientes altamente seleccionados podrá realizarse embolización arterialmente dirigida. Dentro de ellos se considera buen estado general, enfermedad resistente o refractaria a la quimioterapia, sin evidente enfermedad sistémica y con predominio de enfermedad metastásica hepática predominante.
- La radioterapia utilizando terapias conformacionales puede ser considerada en pacientes altamente seleccionados, pero ésta no debe ser usada de forma indiscriminada en pacientes que son potencialmente resecables por cirugía.
- La re-resección puede ser considerada en pacientes altamente seleccionados.[4,5]

Criterios de resecabilidad de las metástasis pulmonares:

- La resección completa puede ser factible basados en los principios anatómicos, la extensión de la enfermedad y el mantenimiento de una función pulmonar adecuada.
- El tumor primario debe haber sido resecado completamente (R0). La resección de metástasis extrapulmonares no excluye la resección pulmonar.
- Los pacientes con un tumor primario y enfermedad metastásica resecable al mismo tiempo, ambos deberán ser resecados con intención curativa. Esto puede ser resecado en una misma intervención (preferida) o como una estrategia por etapas (ver más abajo).
- Algunas técnicas ablativas pueden ser consideradas solas o junto a la resección.
- La con radioterapia utilizando terapias conformacionales puede ser considerada en pacientes altamente seleccionados, pero ésta no debe ser usada de forma indiscriminada en pacientes que son potencialmente resecables por cirugía.
- La re-resección puede ser considerada en pacientes altamente seleccionados.[5]

Metástasis hepáticas y/o pulmonares no resecables. La óptima estrategia de tratamiento para pacientes con evidente enfermedad metastásica irresecable de un cáncer colorrectal es rápidamente evolutiva y debe ser vista como una continuidad de cuidados. Su objetivo principal es mantener una calidad de vida mediante el enlentecimiento o detención de la progresión de la enfermedad y mejoría de los síntomas relacionados con el tumor y/o sus metástasis.

La resección paliativa del colon puede ser considerada para los pacientes con un tumor primario irresecable y síntomas locales significativos (obstrucción intestinal o hemorragia). La implantación de una prótesis endoscópica (si disponible), es un enfoque alternativo ampliamente utilizado para paliar la obstrucción tumoral.

Si las lesiones metastásicas se convierten en enfermedad resecable, después de la quimioterapia, debe ser realizada la resección del colon y la(s) metástasis, ya sea simultáneamente o por etapas. El mejor cuidado de apoyo o tratamiento de soporte, es una opción para pacientes con mal estado general o aquellos que han recibido todos los regímenes de quimioterapia activos, tanto en enfermedad resecable o no.

Los tratamientos sistémicos prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Los fármacos activos dentro de los citotóxicos clásicos son el 5-fluorouracilo y sus profármacos (capecitabina), oxaliplatino e irinotecan y los anticuerpos monoclonales dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como bevacizumab, o al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como cetuximab o panitumumab.

Estos agentes se pueden emplear en diferentes combinaciones y secuencias, y la elección de la terapia debe ser evaluada individualmente. Debe tenerse en cuenta el tipo y duración del tratamiento previo, la intención de tratamiento (potencial de curación quirúrgica), el perfil de toxicidad de los fármacos, el estado funcional y las comorbilidades del paciente.[6]

Primera línea de quimioterapia. En el tratamiento inicial, para pacientes que no han recibido quimioterapia previa, y la pueden tolerar de forma intensiva, se prefiere la utilización de un régimen de oxaliplatino (FOLFOX o sus variantes) o irinotecan (FOLFIRI), que obtiene mayores tasas de respuesta y tiempo a la progresión de la enfermedad en comparación con las fluoropirimidinas.

FOLFOX y FOLFIRI tienen una actividad similar, pero diferentes perfiles de toxicidad. No obstante, si se desea realizar un tratamiento ambulatorio combinado con fármacos orales, es preferible asociarlo a oxaliplatino (esquema XELOX), ya que las tasas de toxicidad son más altas con el esquema XELIRI, combinación con irinotecan. Debido a que estos regímenes son igualmente eficaces (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX), la elección de la quimioterapia de primera línea se basa en otras condiciones clínicas, tales como: tratamientos previos, toxicidad de los medicamentos, capacidad para tragar o cumplir con un tratamiento oral, el estado funcional y las enfermedades asociadas del paciente.

El uso del régimen FOLFOXIRI sigue siendo controvertido. En un estudio de administración concomitante de los tres agentes activos (5-FU, oxaliplatino e irinotecan) se encontró el incremento de la tasa de respuesta, resecabilidad de las metástasis y supervivencia, pero también incremento significativo de toxicidad, especialmente gastrointestinal y hematológica.

El bevacizumab, en combinación con la quimioterapia estándar, debe tenerse en cuenta (si no hay contraindicaciones médicas), ya que incrementa significativamente la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, en combinación

con esquemas que contienen irinotecan. En cambio, los esquemas que contienen oxaliplatino mejoran modestamente la supervivencia libre de progresión.

En pacientes con tumores K-ras de tipo salvaje, la combinación de cetuximab y FOLFIRI mejora la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. De igual forma, en pacientes sin quimioterapia previa tratados con cetuximab en combinación con FOLFOX, se observó una mejoría de la tasa de respuesta y de la supervivencia libre de progresión. La combinación simultánea de quimioterapia y de agentes biológicos, como bevacizumab e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, no se justifica por los efectos antagonistas que se han demostrado en varios ensayos (PACCE, EL CAIRO-2).

Terapia de mantenimiento:

- La terapia de mantenimiento es relevante para pacientes con enfermedad que no son tratable con cirugía o tratamiento local.
- La discusión con el paciente es esencial para explicar los beneficios y riesgos de un enfoque de mantenimiento.
- Después de la primera línea con oxaliplatino-bevacizumab, la terapia de mantenimiento con una fluoropirimidina y bevacizumab podría considerarse en pacientes con enfermedad no progresiva después de 4 o más meses de tratamiento.
- Después de la terapia de primera línea con oxaliplatino-anti-EGFR, el mantenimiento con una fluoropirimidina más mAb anti-EGFR podría considerarse en la enfermedad no progresiva.
- Cuando se usa FOLFIRI en el tratamiento de primera línea, la terapia completa con irinotecan debe continuarse hasta que la enfermedad progrese, debido a la falta de toxicidad acumulada.
- Una terapia de inducción inicial exitosa debe reintroducirse después de la enfermedad progresiva, mientras se encuentra en terapia de mantenimiento.[7]

Segunda línea de quimioterapia. La terapia después de la primera progresión, dependerá de los tratamientos previos. Para aquellos que han recibido tratamientos basados en oxaliplatino, el esquema FOLFIRI es la opción preferida, aunque XELIRI puede considerarse. Para aquellos que han recibido tratamientos basados en irinotecan, los esquemas FOLFOX o XELOX pueden ser los regímenes de elección.

El cetuximab puede ser añadido en pacientes con tumores K-ras salvajes, si el medicamento no ha sido administrado como primera línea de tratamiento y si el tratamiento quirúrgico se considera aún posible. Para los tumores del lado derecho, se recomienda la terapia de segunda línea con un antiangiogénico combinado a quimioterapia. Se recomienda bevacizumab–FOLFOX para pacientes tratados previamente con quimioterapia solo basada en irinotecan-fluoropirimidina.

Se debe recomendar el tratamiento de segunda línea con un antiangiogénico combinado con quimioterapia y se usa independientemente de si el tratamiento de primera

línea incluía bevacizumab o no. También independiente del estado mutacional de RAS y localización del tumor primario.

El bevacizumab se puede combinar con un doblete de fluoropirimidina con oxaliplatino o irinotecan, dependiendo de la quimioterapia de primera línea administrada. No existe ningún beneficio de la administración en monoterapia de ningún agente biológico en este escenario. Si mejora el estado funcional del paciente después de un tratamiento y no ha recibido un tratamiento más intensivo, pueden considerarse estrategias más agresivas.

Si el estado de salud se deteriora, el mejor cuidado de apoyo o tratamiento de soporte sería la mejor opción. Para aquellos pacientes que han recibido todos los fármacos activos, luego de la primera progresión, pudiera considerarse la inclusión en ensayos clínicos o mejor cuidado de soporte.[8]

Enfermedad metastásica irresecable. En lesiones tumorales primarias de colon y enfermedad metastásica irresecable al diagnóstico: Resección del tumor primario de colon, antes de comenzar la quimioterapia.

En lesiones tumorales primarias de recto y enfermedad metastásica irresecable al diagnóstico:

- Tumor ocluido y/o sangrante o en grave riesgo de oclusión y/o sangramiento:
  - Opción 1: intervención quirúrgica por resección o derivativa (ostomía) y, luego, quimioterapia sistémica. Eventualmente radioterapia paliativa.
  - Opción 2: Colocación de prótesis endoscópica (si disponibilidad) y, eventualmente, quimioterapia sistémica (en pacientes con alto riesgo operatorio).
  - Opción 3: radioterapia-quimioterapia paliativa y, luego, quimioterapia sistémica; tratamiento endoscópico paliativo (si disponibilidad).
- Tumor no estenosante y no sangrante:
  - Opción 1: quimioterapia sistémica, y eventualmente RT paliativa.
  - Opción 2: intervención quirúrgica del tumor primario, y luego, quimioterapia sistémica.
  - Opción 3: quimioterapia sistémica, seguida de cirugía sobre el tumor primario.
- En lesiones metastásicas abdominales y/o peritoneales:
  - Con obstrucción: opciones quirúrgicas como resección del colon, colostomía derivativa o colocación de prótesis endoscópica (si disponible), y luego, quimioterapia sistémica.
  - Sin obstrucción: quimioterapia para enfermedad avanzada.
- Carcinomatosis peritoneal: opciones como cirugía citorreductora más quimioterapia sistémica; quimioterapia sistémica y, luego, cirugía citoreductora; quimioterapia sistémica sola. Se puede considerar la cirugía citorreductora completa y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, para pacientes con metástasis peritoneales limitadas.

Criterios de conversión a enfermedad resecable. La adición de un agente dirigido a un doblete o triplete citotóxico es la terapia de conversión más eficaz en el cáncer colorrectal metastásico. En pacientes con tumores primarios del lado izquierdo RAS-WT, se deben usar AC-anti-EGFR como terapia de conversión, cuando el objetivo es la resección completa.

En pacientes con tumores primarios del lado derecho mutantes en RAS, la leucovorina–5-FU–oxaliplatino–irinotecan (FOLFOXIRI) – bevacizumab y, en menor medida, un doblete de quimioterapia–bevacizumab debe considerarse la mejor opción, dependiendo de la capacidad del paciente de tolerancia de tripletes.

La resección de las metástasis debe llevarse a cabo tan pronto como sean técnicamente resecables, resultado de la reducción de tamaño debido al tratamiento, y debe ser de 3 a 4 semanas después de quimioterapia sola o quimioterapia-anti-EGFR mAb. Si fue empleado bevacizumab más quimioterapia, debe ser un período superior a las cinco semanas.

La cirugía después del tratamiento sistémico puede ser más compleja que para la enfermedad inicialmente resecable. Se pueden aplicar técnicas específicas, como embolización portal, resección combinada con radiofrecuencia/ablación por microondas o hepatectomía en dos tiempos.

A los pacientes que no responden a la primera línea de quimioterapia, no se les debe negar la resección o ablación de metástasis, ya que el resultado de los pacientes resecados después del tratamiento de segunda línea también podría ser favorable. La quimioterapia intraarterial puede ser una opción en estos pacientes, no solo para recuperar una respuesta, sino también para lograr resección. Después de la cirugía, se puede considerar el "re-tratamiento" con el régimen de quimioterapia sistémica anterior, si se ha producido una respuesta patológica. En general, la duración total del tratamiento no debe exceder los 6 meses.

La enfermedad con mayor probabilidad de convertirse en resecable es aquella que se encuentra distribuida dentro de sitios limitados. Cuando se considera que una enfermedad ha sido convertida en resecable, todos los sitios tumorales deben ser susceptibles de resección.[6,8]

Seguimiento. No existe consenso en cuanto a un esquema de seguimiento definido. La presente propuesta está basada en las recomendaciones de ESMO, NCCN, ASCO y de la experiencia clínica propia de los autores.

- Las consideraciones de supervivencia incluyen la evaluación física y el manejo de las toxicidades a largo plazo, relacionado con la cirugía, terapias locales, quimioterapia, agente dirigido e inmunoterapia.
- Para los pacientes que reciben tratamiento activo, la evaluación radiológica debe realizarse cada 8 o 12 semanas, incluyendo (en la mayoría de los casos) tomografía computarizada o resonancia magnética, así como evaluación de los niveles de antígeno carcinoembrionario.
- Los pacientes con enfermedad metastásica resecada radicalmente, con potencial de curación, ameritan un seguimiento más intenso con evaluación radiológica mediante tomografía computarizada (o resonancia magnética) y medición de los niveles de antígeno carcinoembrionario cada 3 meses durante los primeros 2 años y cada 6 meses a partir de entonces.[9,10]

Referencias bibliográficas

1. Lima M, Galán YH, Soriano JL, Iglesias Y, Medina VM. Incidencia y mortalidad en Cuba por cáncer del sistema digestivo, 2015-2017. Rev Cubana Oncol. 2021; 19(2):142. Disponible en: http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/142
2. Gómez MA, Gallego J, González E. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer. Clin Transl Oncol. 2019;21 (1):46-54. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-018-02002-w
3. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2018;29(1):44-70. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx738
4. Vera R, González E, Rubio C, Urbano J, Valero M, Ciampi JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. Clin Transl Oncol. 2020;22(5):647-662. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-019-02182-z
5. Fernández L, Hernández FE, González JA, Lima M, González M. Resultados del tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Rev Cubana Cir. 2020; 59(2):e_935. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932020000200004
6. Bulut G, Guner OM, Almuradova E, Harman M, Uslu R, Karabulut B. Contribution of "complete response to treatment" to survival in patients with unresectable metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis. Plos One. 2021;16(11). Disponible en: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0259622
7. Elshenawy MA, Badran A, Aljubran A. Survival benefit of surgical resection after first-line triplet chemotherapy and bevacizumab in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. World J Surg Oncol. 2020;18(1):163. DOI: https://doi.org/10.1186/s12957-020-01930-8
8. López RI, Castro JL, Cedeño H. Consensus on management of metastatic colorectal cancer in Central America and the Caribbean: San José, Costa Rica, August 2016. ESMO Open. 2018;3(3):e000315. DOI: https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000315
9. Davis LE. The evolution of biomarkers to guide the treatment of metastatic colorectal cancer. Am J Manag Care. 2018;24(7Suppl):S107-S117. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207665/
10. Ten HS, de Back TR, Sommeijer DW, Vermeulen L. Clinical value of consensus molecular subtypes in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2022;114(4):503-516. DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djab106



Cáncer de recto no metastásico

Vilma Fleites-Calvo, Dunia Morales-Morgado, Masiel González-Meisozo, Carlos Domínguez Alvarez

El recto es la última porción del intestino grueso, se extiende desde la línea pectínea (límite superior) hasta el ano (límite inferior). En sentido superior abarca hasta 15 cm. Está dividido en recto bajo (hasta 5 cm del borde anal), recto medio (entre 5 y 10 cm) y recto alto (entre 10 y 15 cm).[1] Las mayores probabilidades de un diagnóstico positivo de cáncer de recto son aquellos casos a los que se les haya hecho el estudio de sangre oculta en heces (desarrollado por el Centro de Inmunoensayo) por presentar alguno de los siguientes antecedentes:

- Sangramiento rectal de comienzo reciente en pacientes mayores de 50 años.
- Todos los pacientes mayores de 50 años con síntomas nuevos, significativos y persistentes, sugestivos de enfermedad colorrectal (dolor abdominal, alteración en los hábitos intestinales, mucorrea, rectorragia, pérdida de peso, anemia ferropénica, entre otros).
- Si los síntomas persisten, en pacientes menores de 50 años, con síntomas nuevos y significativos de enfermedad colorrectal, en ausencia de objetividad y de riesgo familiar, luego de un seguimiento estrecho.
- Los pacientes con alto riesgo, aún en ausencia de síntomas significativos: antecedentes familiares de cáncer colorrectal, poliposis adenomatosa familiar, o cáncer colorrectal hereditario no polipósico, antecedentes personales de cáncer colorrectal, o de adenomas, colitis ulcerativa crónica, enfermedad de Crohn´s, hamartomas, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, poliposis atenuada y poliposis juvenil.[2]

Criterios diagnósticos

Anamnesis. Cambios en el hábito intestinal, sangramiento rectal, sensación de evacuación intestinal incompleta (tenesmo), dolor rectal, dolor en región

inguinal y miembros inferiores (ambos sexos), escroto o pene (hombres), labios (mujeres); constipación de instalación reciente, anemia sin causa aparente o presencia de síntomas generales (astenia, anorexia, pérdida de peso). Se deben obtener los antecedentes médicos personales y/o familiares de cáncer de colon y recto, pólipos u otros tipos de cáncer.

Examen clínico. Tacto rectal, debe incluir examen del tejido peri-rectal y fosas isquio-rectales (fundamental en tumores de recto bajo, canal anal y ano). Es obligatorio y deben precisarse: localización tumoral, distancia del tumor con respecto al borde anal, tamaño, movilidad, extensión y características morfológicas del tumor (vegetante, polipoideo, ulcerado, infiltrante). Debe realizarse examen de regiones inguinales y, en las mujeres, examen vaginal (tacto y examen con espéculo). Evaluar hepatomegalia, ascitis y adenomegalias. En las mujeres, descartar otros tumores sincrónicos: mama, ovario y endometrio.[3-5]

Exámenes instrumentados:

- Exámenes hematológicos y hemoquímicos: para evaluar función renal, hepática y hematológica. Coagulograma y otros, a criterio del médico de asistencia.
- Rectosigmoidoscopia: es importante para determinar la distancia con mayor exactitud entre el límite inferior del tumor y el borde anal. En las lesiones localizadas en el recto bajo, la determinación de esta distancia es decisiva en la indicación de amputación del recto y una colostomía definitiva.
- Colonoscopia: para descartar lesiones sincrónicas en colon. En pacientes de alto riesgo, como aquellos con adenomas numerosos, es recomendable combinar un enema de bario de doble contraste con la colonoscopia para una precisión adicional. Aunque todavía no son procedimientos estándares, la colonoscopia virtual o colonografía por TAC podría ser muy útil para localizar con precisión el tumor, especialmente si la colonoscopia no pudo explorar todo el colon debido a un tumor obstructivo, además de ayudar a la detección de otras lesiones sincrónicas del colon o pólipos.
- Ecografía hepática: para detectar metástasis hepáticas (II, A). La ecografía intraoperatoria es una evaluación más precisa de metástasis en el hígado. Las metástasis hepáticas ocultas se pueden encontrar en el 15 % de los pacientes, en el 5 % son solitarias y podrían ser fácilmente resecadas.
- Ecografía endo-rectal: es muy útil para evaluar el grado de invasión del tumor y la penetración en la pared intestinal. En mujeres, la adición de la ecografía transvaginal puede ser útil en el estadiaje, especialmente cuando existen dificultades de evaluación con la ecografía endorrectal, como en los tumores estenosantes, de localización muy alta o muy baja.
- Tomografía computarizada helicoidal de abdomen y pelvis y/o resonancia magnético nuclear de pelvis: preferiblemente con contrastes orales e intravenosos. Para detectar metástasis hepáticas (II, A), compromiso con las estructuras, tejidos y órganos de la cavidad pélvica en tumores localmente avanzados. Se puede realizar con fines para la planificación del tratamiento radiante en este último grupo de pacientes.

La resonancia magnética pélvica es la prueba más precisa para la estadificación clínica loco-regional y debe realizarse para seleccionar pacientes para el manejo preoperatorio y definir la extensión de la cirugía. Se considera que es el método preferible para la evaluación de los tumores localmente avanzados, mientras que tanto la ecografía endorrectal como la resonancia magnética son opciones válidas para los tumores iniciales (T1-2N0). Ninguno de estos tres estudios es óptimo para re-estadiar a los pacientes sometidos al tratamiento neoadyuvante y poco se correlacionan con el hallazgo operatorio. Algunos estudios recientes muestran que la PET-CT pudiera ser útil en la evaluación de la respuesta patológica al tratamiento preoperatorio combinado de quimioterapia y radioterapia.

- Radiografía y tomografía computarizada de tórax: para detectar metástasis pulmonares.
- Gammagrafía ósea y tomografía por emisión de positrones (PET): no deben usarse de rutina. Aunque la tomografía por emisión de positrones con FDG puede ser útil para detectar la recurrencia del cáncer de recto, su uso rutinario no se recomienda al momento del diagnóstico inicial, ya que este método no altera el enfoque de tratamiento en la mayoría de los casos. No existe ningún examen disponible para la detección temprana de carcinomatosis peritoneal, por lo que no se recomienda la realización de proceder alguno para esta finalidad. La gammagrafía ósea se realizará solo en casos sintomáticos y/o fosfatasa alcalina elevada.
- Antígeno carcinoembrionario (CEA): Siempre que sea posible. Si el valor basal es patológico, puede tomarse como marcador para seguimiento y evaluación de respuesta.
- Otros: cistoscopia, ante sospecha de toma uretral o vesical; biopsia de ganglio, si existen ganglios en la región inguinal.
- Biopsia: La confirmación histológica es obligatoria. Se utilizará la clasificación histológica de los tumores malignos del intestino grueso (OMS).
- Después del tratamiento neoadyuvante, radioterapia y quimioterapia, el TNM del estadiaje quirúrgico debe ser precedido por la letra "y". Por ejemplo, el paciente que tenía un tumor de recto en estadio clínico T3N0 (cT3N0) y que tiene respuesta patológica completa (RCp), después del tratamiento neoadyuvante es descrito como ypRC.[6,7]

Pronóstico. El estadio del tumor, grado de diferenciación, compromiso linfovascular, número de metástasis ganglionares y la obtención de un margen radial negativo, son importantes factores pronósticos y, a la vez, son factores predictivos de recurrencia local y metástasis a distancia.[1]

Estadiaje. El estadiaje clínico define los grupos de riesgo para la recidiva local, de acuerdo con el grado de penetración del tumor (cT), el compromiso de los ganglios linfáticos (cN), la distancia del tumor a la fascia mesorrectal, la presencia de invasión venosa extramural, la presencia de compromiso de ganglios linfáticos laterales pélvicos y si hay compromiso del margen circunferencial de resección (MCR).

Luego de todos los exámenes anteriores, se procederá a estadiar al paciente por el Sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios de la AJCC del 2018. Es muy

útil, de manera práctica, utilizar la sub-clasificación de Haggitt's en el caso de los tumores T1, si el cáncer es un adenoma y acorde al sistema "sm" por el grado de penetración en la capa submucosa. El nivel de infiltración en la submucosa (sm) predice el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos y, por tanto, el tipo de cirugía a emplear.

Tratamiento

Principios generales para el tratamiento del cáncer de recto:

- No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la confirmación histológica y el estadiaje completo del caso.
- El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente y bajo su pleno consentimiento.
- El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las 3 semanas.
- La calidad del tratamiento se incrementa al aumentar el número de pacientes tratados por el grupo interdisciplinario (Cifra óptima: 40 casos nuevos/año).

Tratamiento quirúrgico. La estrategia general para el tratamiento quirúrgico en el cáncer de recto se resume en la tabla 12.2.

Tabla 12.2. Estrategia general de la cirugía en neoplasias del recto. Tratamiento estándar

Localización Recto	Tumor	
	Resecable	No resecable
A más de 10 cm del borde anal	Hemicolectomía izquierda que incluye colon descendente, sigmoides, 5 cm del recto por debajo del tumor, con mesos correspondientes y omento	Colostomía transversa en asa
A menos de 10 cm borde anal	Opción A Proctosigmoidectomía según técnica de Miles, incluye en la resección perineal grasa de fosas isquiorectales, músculos elevadores del ano, amplio margen del periné y, en la mujer, pared posterior de vagina y ovarios (si no existe gran riesgo quirúrgico, se recomienda realizar panhisterectomía) e incluye colostomía definitiva	Opción A Colostomía transversa en asa
		Opción B Proctosigmoidectomía vía perineo-sacra (técnica de Lockart–Mummery)
	Opción B Procedimientos de conservación de esfínter: resección anterior baja con anastomosis colorrectal; resección ultrabaja con anastomosis colo-anal	Opción C Laserterapia para la recanalización de la luz intestinal

Fuente propia.

Tratamiento neoadyuvante. La cirugía sola no es recomendada en los pacientes con enfermedad localmente avanzada. El tratamiento estándar lo constituye la quimioterapia-radioterapia neoadyuvante. El régimen de quimioterapia estándar es una combinación de fluouracilo y ácido folínico en régimen infusional. Está asociado con menor índice de recurrencia local (6 % vs. 13 %), reducción de la toxicidad aguda y a largo plazo, e incremento de la cirugía preservadora de esfínter en comparación con el tratamiento posoperatorio (aunque obtiene similar supervivencia global a 5 años).

La resección debe realizarse entre 6 y 10 semanas luego de la quimioterapia-radioterapia concomitante. La capecitabina es una alternativa aceptable a la infusión de 5-FU, en los pacientes que son capaces de manejar las responsabilidades inherentes a la auto-administración de quimioterapia oral.

Los resultados del estudio NSABP R-04, demostraron que la adición de oxaliplatino no mejoró los efectos clínicos, incluyendo los criterios de valoración de ypCR y la cirugía preservadora del esfínter, mientras que incrementó considerablemente la toxicidad. La adición de oxaliplatino a la quimio-radioterapia neoadyuvante para enfermedad no metastásica no se recomienda en este momento. La duración aproximada de la quimioterapia pre y posoperatoria, en todos los casos, no deberá ser inferior a seis meses.

El campo de tratamiento radiante debería incluir la base del tumor, o el tumor con un margen de 2,5 cm, los ganglios pre-sacros y los ganglios ilíacos internos. Los ganglios ilíacos externos también deben incluirse en los tumores T4 que afectan a las estructuras anteriores. La inclusión de los ganglios inguinales para tumores que invaden el canal anal distal también puede ser considerada. Las dosis recomendadas de la radioterapia son entre 45 y 50 Gy en 25 a 28 fracciones a la pelvis con 3 o 4 campos.[3]

La llamada radioterapia preoperatoria de ciclo corto (RTCC), 25 Gy en 5 días, seguido de escisión mesorrectal total (EMT) inmediata ha demostrado una disminución de la tasa de recurrencias locales en comparación con la cirugía sola. No se han encontrado diferencias en la tasa de recidiva local, ni en la supervivencia al comparar ambas estrategias, aunque se observó un mayor "*downstaging*" tumoral a favor de la quimio-radioterapia. La radioterapia preoperatoria de ciclo corto podría considerarse una alternativa a la quimio-radioterapia en cáncer rectal de riesgo intermedio y en cáncer rectal de alto riesgo, para pacientes que no son aptos para recibir un régimen más intensivo debido a las enfermedades asociadas, la edad o el pobre estado funcional.[4]

Consideraciones sobre terapia neoadyuvante total. Las recientes evidencias de su beneficio han aumentado el interés en esta modalidad de tratamiento. En ella, el tratamiento sistémico con quimioterapia se "traslada" del escenario adyuvante al neoadyuvante, con la quimioterapia realizada pre-quimiorradioterapia (inducción) o pos-quimiorradioterapia (consolidación). Actualmente, existe una fuerte tendencia a la realización de terapia neoadyuvante total en los tumores localmente avanzados del recto (T4 o compromemiento de la fascia mesorrectal o N+) o cuando hay una intención de preservación del órgano.

Se puede realizar la terapia neoadyuvante total de tres maneras:[5]

- Quimioterapia de inducción, seguida de radioterapia de larga duración más quimioterapia concomitante, seguida de cirugía.
- Radioterapia de corta duración, seguida de quimioterapia de consolidación y cirugía.
- Radioterapia de larga duración más quimioterapia concomitante, seguidas de quimioterapia de consolidación y cirugía.

Las mayores ventajas de la terapia neoadyuvante total son iniciar temprano el tratamiento sistémico para la enfermedad micrometastásica, asegurar una mayor adherencia del paciente al tratamiento sistémico, evitando la pérdida de hasta el 50 % de los pacientes operados que no logran recibir la quimioterapia adyuvante, e inducir una mayor tasa de respuesta patológica completa. Sin embargo, debido al seguimiento corto, ningún estudio fase III ha demostrado beneficio significativo en supervivensia con esta estrategia.[5,6]

Intervalo entre terapia neoadyuvante y cirugía. Todavía no existe consenso con relación al intervalo ideal entre el final del tratamiento neoadyuvante y la realización de la cirugía. En este escenario, aparentemente, intervalos más largos (7 u 8 semanas) solo tienen beneficio cuando el objetivo es obtener una mayor regresión del tumor primario con intención de preservación de órgano (con resección local trans-anal o solamente observación). Estudios prospectivos indican que el intervalo necesario para lograr una respuesta clínica completa a menudo puede ser mayor a 16 semanas del final de la radioterapia. Además, en los pacientes que lograron una regresión tumoral completa en el tratamiento neoadyuvante, aproximadamente el 80 % de la regresión ya se observa en las primeras 6 semanas después de finalizada la radioterapia.

Por lo tanto, la primera evaluación de la respuesta tumoral deberá ser realizada al menos 8 o 10 semanas de finalizada la terapia neoadyuvante. Cuando hay evidencia de respuesta tumoral significativa (completa o casi completa) y hay interés en alternativas con preservación de órgano, las evaluaciones subsiguientes se pueden hacer con intervalos de 6 u 8 semanas. Cuando no hay regresión tumoral en el momento de la primera evaluación de respuesta (entre 8 y 10 semanas), o no hay interés en la preservación del órgano, el tratamiento quirúrgico puede ser inmediato.[7]

Quimioterapia adyuvante. La quimioterapia adyuvante se recomienda para todos los pacientes con estadio II y III de cáncer de recto, tras quimio-radioterapia neoadyuvante y cirugía, independientemente de los resultados de patología quirúrgica. Aunque pocos estudios han evaluado el efecto de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto, su papel no está bien definido. Se recomienda el tratamiento perioperatorio con una duración total de aproximadamente 6 meses. El uso concomitante de quimioterapia basada en fluoropirimidinas combinada con radioterapia podría ser utilizado en pacientes con tumores en estadio pT3-4 o pN1-2, si la radioterapia preoperatoria no fue administrada.

Enfermedad irresecable

Los pacientes con enfermedad T4 y/o localmente irresecables deben ser tratados con 5-FU/radioterapia preoperatoria, o bolo de 5-FU con leucovorin/radioterapia, o capecitabina/radioterapia. Si es posible, la resección debe ser considerada después de la quimio-radioterapia preoperatoria. Para los pacientes con tumores T4, cánceres recurrentes, con márgenes muy estrechos o positivos, deberá administrarse adicionalmente entre 10 y 20 Gy y/o braquiterapia, a un volumen más limitado de tejido, para facilitar la resección. El tratamiento adyuvante deberá completar los 6 meses, ya sea con 5-FU, con o sin leucovorin, o FOLFOX, o capecitabina, con o sin oxaliplatino. Esta estrategia se recomienda, independientemente de los resultados de la patología quirúrgica.

Anatomía patológica. En el informe de biopsia deben reportarse (obligatoriamente), los siguientes aspectos:

- Tipo histológico y variantes histológicas.
- Grado de diferenciación y tamaño tumoral.
- Número de ganglios estudiados (mínimo: 12) y número de ganglios metastásicos.
- Nivel de infiltración de la pared y serosa. En tumores del tercio medio e inferior, grasa peri-visceral. Si hay compromiso de estructuras vecinas, confirmar microscópicamente.
- Estado del margen de resección proximal, distal y circunferencial (radial). Un margen de resección circunferencial positivo ha sido definido como menor/igual a 1 mm.
- Efectos del tratamiento neoadyuvante: requerimientos mínimos (efecto presente/no respuesta definitiva identificada). Requerimientos más específicos (Grados. 0: respuesta completa- no células viables; 1: respuesta moderada- pequeños grupos de células tumorales; 2: respuesta mínima – células tumorales residuales; 3: pobre respuesta – células tumorales residuales extensas o mínima lisis tumoral).
- Presencia o no de invasión linfovascular o perineural.
- Presencia o no de depósitos de células tumorales extraganglionar.

El patólogo debe evaluar la calidad o completamiento del mesorrecto extirpado. La presencia de invasión perineural está asociada a un peor pronóstico. Para estadios II, aquellos pacientes con invasión perineural tienen una supervivencia libre de enfermedad de 29 %, comparado con el 82 % sin invasión perineural. La presencia de depósitos de células tumorales irregulares en la grasa peri-cólicos o peri-rectal está asociada a una reducción de la supervivencia global y libre de enfermedad. En el nuevo sistema de estadiaje, la presencia de estos depósitos se clasifica como pN1c. En pacientes con pN0, la presencia de estos depósitos representa una supervivencia a 5 años del 50 %, versus 80 % sin éstos.[8]

Estrategia de tratamiento por etapas clínicas:

Tratamiento de pólipos malignos. La polipectomía endoscópica debe ser completa, siempre que la estructura morfológica de los pólipos lo permitan. Un pólipo maligno se define como un cáncer invasor a través de la muscular de la mucosa y la submucosa (pT1). El pTis no es considerado un pólipo maligno.

En pacientes con cáncer invasivo o adenoma (tubular, túbulo-velloso, o velloso), y el pólipo ha sido completamente resecado y tiene características histológicas favorables, no se requiere una intervención quirúrgica adicional. Las características histológicas favorables serían: grado 1 o 2, no invasión linfovascular y margen negativo de resección. Un margen positivo se define como la presencia de células tumorales dentro de 1 o 2 mm del margen de sección, o por la presencia de células tumorales dentro del margen de sección de la diatermia.

No obstante, una opción de cirugía adicional sería para los pólipos sésiles (aunque tenga características favorables y márgenes de resección óptimos) ya que éstos tienen una incidencia significativamente mayor de recurrencias de la enfermedad, mortalidad y metástasis hematógena que los pólipos pedunculados y quizás debido a la relativamente alta probabilidad de un margen positivo tras exéresis endoscópica.

Si el pólipo está fragmentado, si los márgenes no pueden ser evaluados o si tiene características histopatológicas desfavorables, se recomienda la colectomía con disección en bloque de los ganglios linfáticos. Las características histológicas desfavorables serían: grado 3 de diferenciación o nivel 4 (invade la submucosa de la pared intestinal por debajo del pólipo), invasión linfovascular o margen positivo de resección.

Todos los pacientes a los que se les han resecado los pólipos deben ser sometidos a colonoscopia total, para descartar otros pólipos sincrónicos, así como un seguimiento adecuado de vigilancia endoscópica. La quimioterapia adyuvante no se recomienda para los pacientes con lesiones en estadio I.

- Estadios clínicos 0 y I. Lesión bien o moderadamente diferenciada, sin invasión vascular, linfática o perineural y sin componente mucinoso.
  - Recto bajo: resección local trans-anal (TEM). En estos casos el uso de tratamiento adyuvante debe ser individualizado. Algunos grupos recomiendan la aplicación adyuvante de radioterapia, combinada o no con quimioterapia.
  - Recto medio y alto: resección anterior baja con resección total del mesorrecto, buscando margen proximal de 5 cm y distal de 2 cm. En este caso, no existe necesidad de tratamiento adyuvante.
  - En lesiones polipoideas Haggitt 1 a 3 y sm 1 y 2: independientemente de la localización en el recto, considerar resección local trans-anal.
- Estadios clínicos 0 y I. Lesión poco diferenciada o indiferenciada, con invasión vascular, linfática o perineural y/ o con componente mucinoso.
  - Recto bajo: considerar resección local trans-anal (TEM), seguida de tratamiento adyuvante (evitar al máximo la amputación de recto).
  - Recto medio y alto: resección anterior baja con resección total del mesorrecto, buscando margen proximal de 5 cm y distal de 2 cm. En este caso, no existe necesidad de tratamiento adyuvante.
  - En lesiones polipoideas Haggitt 4 y sm 2 y 3: independientemente de la localización en el recto, considerar quimio-radioterapia posoperatoria, o más seguro, exéresis mesorrectal total. Si el diagnóstico de cáncer es corroborado por una biopsia, la quimio-radioterapia preoperatoria es recomendada, si la intención es realizar un

proceder quirúrgico local. El riesgo de metástasis a ganglios linfáticos en este grupo es mayor del 10 % (sin procederes adyuvantes).[9]

- Estadios II y III (T3 N0 o T1-4 N1-2). Estrategia general: quimio-radioterapia neoadyuvante, cirugía y quimioterapia adyuvante. Tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia concomitante (4500 cGy + boost de 540 cGy):
- Opción 1- quimioterapia con 5FU/leucovorina infusional más radioterapia.
  - Opción 2- quimioterapia con capecitabina más radioterapia.

Luego de 6 a 10 semanas, realizar tratamiento quirúrgico:

- Recto bajo:
  - Opción 1: considerar resección anterior baja con técnicas conservadoras del esfínter con resección total del mesorecto (EMT).
  - Opción 2: rectosigmoidectomía (técnica de Miles).
- Recto medio y alto: resección anterior baja con resección total del mesorrecto, buscando margen proximal de 5 cm y distal de 2 cm.

Tratamiento adyuvante con quimioterapia. Debe considerarse el tratamiento quimioterapia adyuvante por 4 meses, después de la cirugía definitiva, preferiblemente antes de las 4 semanas de haber realizado la intervención quirúrgica.

- En los pacientes con ganglio linfático positivo (ypN+): esquemas FOLFOX 4, o mFOLFOX6 o XELOX por 4 meses.
- En los pacientes con respuesta patológica completa (ypCR) (ypT1N0 o ypT2N0): esquemas con fluoropirimidinas (5FU/LV o Capecitabina) por 4 meses.
- En los pacientes con ypT3N0: la conducta debe ser individualizada.
- En pacientes con efecto antitumoral significativo (grado 0-1): fluoropirimidinas (orales o infusionales), por 4 meses.
- En pacientes con efecto antitumoral no significativo (grado 2-3): esquema basado en oxaliplatino, por 4 meses.

Seguimiento:

Examen clínico: los pacientes en etapa I, cada 6 meses en los primeros tres años, luego cada 6 meses en los próximos dos años subsiguientes y, posteriormente, anual. Los pacientes en etapas II y III, cada 3 meses en los primeros tres años, luego cada 6 meses en los próximos dos años subsiguientes y, posteriormente, anual.

Se deberá hacer énfasis en la educación del paciente para la detección de síntomas de metástasis, así como en los problemas nutricionales y psicosociales. Gestión de las secuelas tardías de la enfermedad o del tratamiento: diarrea crónica, incontinencia o manejo de la ostomía. En este sentido, orientar agentes antidiarreicos, agentes formadores de masa, manipulación de la dieta, así como la ropa interior de protección.

Brindar asesoría en cuanto a estilo de vida saludable y el bienestar: mantener un peso saludable durante toda la vida, adoptar un estilo de vida físicamente activo, por lo menos 30 minutos de la intensidad de la actividad en la mayoría de los días de la semana (algunas recomendaciones requerirán modificaciones basadas en las secuelas del tratamiento:

ostomías, neuropatías, entre otras). Consumir dieta saludable, con énfasis en el consumo de vegetales; limitar el consumo de alcohol y no fumar.

Debe explorarse la esfera sexual y orientar al respecto, ya que es frecuente que se presente disfunción sexual o disfunción eréctil en el hombre, o dispareunia y sequedad vaginal en la mujer; así como incontinencia urinaria u otros trastornos miccionales. En caso de persistir los síntomas, deberá remitirse al ginecólogo o al urólogo.

Examen hemoquímico: solo si hay sospechas clínicas. No está indicado su uso de rutina.

Antígeno carcinoembrionario: en la misma frecuencia que en el chequeo clínico. Su monitorización es efectiva aún en pacientes que no tuvieron valores patológicos antes de la cirugía. No obstante, no se recomienda más allá de los cinco años de seguimiento. No existen evidencias que otros exámenes de laboratorio, incluyendo marcadores tumorales, puedan ser útiles.

Rectosigmoidoscopia: realizar cada 6 meses en los primeros 5 años, en aquellos pacientes que les fue realizada una resección anterior baja, preservadora de esfínter, con el objetivo de detectar alguna recidiva local a nivel de la anastomosis rectal.

Colonoscopia: realizar al año de la intervención quirúrgica. Si es negativa, repetir al tercer año y, si entonces es negativa, cada 5 años. Si se informa que presenta un adenoma avanzado (pólipo velloso, o cualquier pólipo mayor de 1 cm o displasia de alto grado), en los cuales la colonoscopia deberá repetirse en un año. A partir de ese momento, la frecuencia dependerá de los hallazgos. La visualización completa del colon es recomendada antes de la resección curativa, para identificar lesiones sincrónicas. Si esta no fue realizada (como en las perforaciones u obstrucciones), una colonoscopia deberá realizarse entre 3 y 6 meses luego de la resección. Las colonoscopias pueden ser indicadas más frecuentemente en pacientes en que su cáncer de colon se presentó antes de los 50 años de edad.

Ecografía abdominal: no está indicada como examen de rutina, pero puede recomendarse su realización en pacientes con alto riesgo de recaída (estadios II y III) cada seis meses por los tres primeros años. Se recomienda que sea realizado en la unidad de tumores digestivos de la institución. En caso de dudas, realizar tomografía de abdomen y pelvis, preferiblemente contrastada.

Tomografía computarizada de abdomen superior o de pelvis, resonancia magnética nuclear de pelvis o radiografía de tórax: no están indicados como exámenes de rutina. No obstante, varios grupos de trabajo recomiendan realizarlos anualmente en los pacientes de más alto riesgo: tumores con invasión linfática, venosa, o pobremente diferenciados.

Si se produce elevación del antígeno carcinoembrionario, sin enfermedad detectable por métodos convencionales, debe realizarse una evaluación exhaustiva con tomografía de tórax, abdomen y pelvis, preferiblemente contrastada, con el objetivo de identificar la localización de las metástasis. Si existe disponibilidad, realizar tomografía computarizada combinada con tomografía por emisión de positrones (PET-CT). Se recomienda no iniciar quimioterapia sistémica hasta que exista una evidencia de recurrencia por confirmación patológica o mediante exámenes de imágenes.[9,10]

Referencias bibliográficas

1. Capdevila J, Gómez MA, Guillot M, Páez D, Pericay C, Safont MJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for localized rectal cancer (2021). Clin Transl Oncol. 2022;24(4):646-657. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-022-02816-9
2. Serra-Aracil X, Pericay C, Golda T, Mora L, Targarona E, Delgado S, et al. Non-inferiority multicenter prospective randomized controlled study of rectal cancer T2–T3s (superficial) N0, M0 undergoing neoadjuvant treatment and local excision (TEM) vs total mesorectal excision (TME). Int J Colorectal Dis. 2018;33(2):241-249. DOI: https://doi.org/10.1007/s00384-017-2942-1
3. Schmoll HJ, Stein A, Van Cutsem E, Price T, Hofheinz RD, Nordlinger B, et al. Pre- and postoperative capecitabine without or with oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: PETACC 6 Trial by EORTC GITCG and ROG, AIO, AGITG, BGDO, and FFCD. J Clin Oncol. 2021;39(1):17-29. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.20.01740
4. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(1):29-42. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6
5. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, Sgroi G, Bruschieri L, Rausa E, et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. Ann Surg. 2020;271(3):440-448. DOI: https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003471
6. Giunta EF, Bregni G, Pretta A, Deleporte A, Liberale G, Bali AM, et al. Total neoadjuvant therapy for rectal cancer: making sense of the results from the RAPIDO and PRODIGE 23 trials. Cancer Treat Rev. 2021;96:102177. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102177
7. García S, Rodríguez M, Otero AM, Bueno CM, Gómez J, Palacios A. Response to treatment and interval to surgery after preoperative short-course radiotherapy in rectal cancer. Cir Esp. 2016;94(8):460-6. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cireng.2016.09.009
8. Fokas E, Allgauer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. J Clin Oncol. 2019;37(34):3212-3222. DOI: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5445
9. Glynne R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv22-40. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx224
10. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund A, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):336-346. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4



Cáncer de estómago

Vilma Fleites-Calvo, Mayté Lima-Pérez, Jorge Luis Soriano-García

Más de un millón de casos nuevos de cáncer gástrico se estimaron en el mundo en el 2020. La incidencia en hombres es dos veces más alta que en mujeres. Abarcan todos los tumores malignos que ocurren en el estómago. Del 90 al 95 % de todos los tumores malignos epiteliales son adenocarcinomas y se dividen en: difusos (indiferenciados) e intestinales (bien diferenciados). El cáncer gástrico difuso se asocia a factores hereditarios y una localización proximal, no parece observarse en el contexto de una metaplasia o una displasia intestinal. El cáncer gástrico de tipo intestinal es más distal, se observa en pacientes más jóvenes, es endémico con mayor frecuencia y se asocia a cambios inflamatorios y a infección por *Helicobacter pylori*.

La pesquisa no está recomendada a la población en general, pero deben someterse a vigilancia estrecha aquellos pacientes con las siguientes condiciones: anemia perniciosa, historia familiar de cáncer de estómago, cáncer de colon hereditario no polipósico, síndrome de Li-Fraumeni, grupo sanguíneo tipo A, pólipos gástricos adenomatosos, gastritis crónica atrófica, displasia, metaplasia intestinal y enfermedad de Menetrier.[1,2]

Criterios diagnósticos

Anamnesis. Usualmente se presenta con síntomas constitucionales inespecíficos. Los síntomas más comunes son anorexia/pérdida de peso (70 a 80 %), fatiga y dolor abdominal (70 %). Constituyen síntomas y signos de enfermedad avanzada disfagia, náuseas y vómitos, hematemesis y presencia de masa abdominal, junto a adenopatía supraclavicular izquierda, ascitis y hepatomegalia.

Examen clínico. Al examen físico se puede encontrar masa abdominal palpable, adenopatías, fiebre, ascitis, circulación colateral, disnea, hepatomegalia, esplenomegalia, entre otros. Debe evaluarse, además, el estado nutricional del paciente, teniendo en cuenta que la malnutrición preoperatoria es asociada

con mayores índices de morbilidad, incluyendo infección, retardo en la cicatrización y complicaciones pulmonares, síndrome de distrés respiratorio del adulto con incremento de la mortalidad asociada.

Exámenes instrumentados:

- Exámenes hematológicos y hemoquímicos: de función renal y hepática, que incluye proteínas totales y fraccionadas y LDH.
- Endoscopia: esófago-gastro-duodenoscopia, para evaluación de tamaño, localización, morfología, extensión de la diseminación y anomalías de la mucosa. La probabilidad de obtención de biopsia (mayor del 95%) se incrementa cuando se realizan más de 5 a 8 tomas de muestra.
- Ultrasonido endoscópico: para evaluación de la profundidad de la invasión y la extensión de los ganglios regionales. La ecografía endoscópica es precisa (entre 76 y 85 %) y superior a la tomografía convencional para determinar el estadio T. Ambas ofrecen precisión entre el 60 y 79 % en la detección de metástasis ganglionares y son complementarias para el estadiaje de la enfermedad localizada. La ecografía endoscópica y la tomografía multicorte ofrecen precisión similar para determinar el estadio T (74,7 % y 76,9 %, respectivamente) y el estadio N (66 y 62,8 %, respectivamente). Con el uso de transductores de alta frecuencia (7,5 o 12 MHz) es más eficaz que la tomografía computarizada para evaluación de estadios T y N.
- Radiografía de esófago, estómago y duodeno: su eficacia es limitada, solo con la técnica de doble contraste se pueden obtener el diagnóstico positivo de lesiones menores de 1 cm en más del 75 % de los pacientes.
- Tomografía computarizada de abdomen**:** para evaluación de la tumoración (aunque un poco limitada, fundamentalmente en lesiones muy pequeñas) y de los ganglios regionales y metástasis a distancia (ganglios linfáticos, hígado y peritoneo). En la mujer deberá realizarse de pelvis para evaluar el estado de los ovarios.
- Radiografía de tórax: para detectar metástasis pulmonares. En aquellos casos operables, deberá realizarse tomografía de Tórax.
- Laparoscopia: muy útil para detección de metástasis peritoneales y en la superficie del hígado. En esta última, su eficacia se incrementa si se complementa con ecografía laparoscópica. La laparoscopia pre o perioperatoria altera el plan de tratamiento en el 40 % de los casos y detecta las metástasis a distancia en cerca del 23 % de los pacientes con enfermedad considerada localizada, evitándose una cirugía innecesaria. El beneficio de la laparoscopia perioperatoria con realización de lavado peritoneal se restringe a los pacientes con tumores T3-4 diagnosticados por la ecografía endoscópica (tasa de detección de la enfermedad peritoneal del 25 % *versus* 4 % para T1-T2). La presencia de células neoplásicas en el lavado peritoneal es señal de mal pronóstico. Se indica solo en aquellos casos en que no se evidencia metástasis en otros órganos y el paciente es considerado potencialmente operable. La sobre-expresión del HER-2 está

presente entre el 10 y el 20 % de los pacientes (asiáticos y occidentales), predomina en la histología intestinal (26 al 91 %). Los estudios en poblaciones sudamericanas indican que cerca del 5 % de los pacientes presentan sobre-expresión de HER-2. En pacientes con poca distensión gástrica durante el examen endoscópico y que presentan biopsias superficiales negativas para malignidad, se debe considerar la hipótesis de linitis plástica. En estos casos, el examen contrastado del estómago puede ser característico (estómago en forma de cantimplora) y es obligatoria la biopsia endoscópica profunda, que puede auxiliarse por la ecografía endoscópica.[3]

- Biopsia**:** la confirmación histológica es obligatoria. Histología acorde a criterios de la OMS.

Estadiaje. El estadiaje minucioso es fundamental para la determinación del tratamiento definitivo, permite separar a los pacientes con tumoraciones potencialmente resecables en dos grupos: riesgo bajo (estadio clínico T1-2N0) y riesgo alto (estadio clínico T3-4 o N+). Luego de todos los exámenes anteriores, se procederá a estadiar el paciente por el sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios vigente de la AJCC del 2018.

Pronóstico. El cáncer gástrico tiene un pronóstico muy malo ya que solo el 20 % de los pacientes tienen la potencialidad de operarse (al diagnóstico) y la sobrevida a 5 años aún en ese mismo grupo es de menos del 20 %. La supervivencia en los casos inoperables es de menos del 5 %.

Tratamiento

Criterios de tratamiento. Los principales factores para seleccionar el tratamiento primario son el estadio tumoral y la condición médica, así como las preferencias del paciente. De acuerdo a los diferentes procederes de estadiaje, los pacientes pueden dividirse en tres grandes grupos:

- Cáncer localizado (Estadios 0- II: Tis-T2; N0, T3N0).
- Cáncer localmente avanzado (Estadio III: T3-4, N+).
- Cáncer metastásico (estadio IV o M1). Los pacientes con cáncer localmente avanzado, luego de las evaluaciones adicionales, son clasificados en los siguientes grupos:
  - Pacientes clínicamente aptos con enfermedad resecable.
  - Pacientes clínicamente aptos para cirugía, pero con enfermedad irresecable (T4).
  - Pacientes que son incapaces clínicamente de tolerar la cirugía.

Principios generales para el tratamiento:

- No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la confirmación histológica y el estadiaje del caso.
- El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente y bajo su pleno consentimiento.

- El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento no debe exceder las 3 semanas.
- La calidad del tratamiento se incrementa al aumentar el número de pacientes tratados por el grupo interdisciplinario (Cifra óptima: 30 casos nuevos/año).[4]

Tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico estándar se resume en la tabla 12.3. La resección endoscópica mucosa y la disección endoscópica submucosa están recomendadas en el cáncer gástrico temprano: T1a, con criterios bien definidos: tumores confinados a la mucosa, bien diferenciados, tipo intestinal, lesiones menores o iguales a 2 cm y no ulceradas.[5] En los tumores T1b-T3, para obtener un margen de resección gástrico adecuado, se deberá lograr un margen microscópico negativo (mayor/igual a 4 cm). Los tumores T4 requieren de una resección en bloque de las estructuras involucradas. La resección gástrica debe incluir los ganglios linfáticos regionales perigástricos (D1) y/o aquellos a lo largo del eje celíaco (D2), con el objetivo de obtener 15 o más ganglios linfáticos.

Todos los pacientes deben tener profilaxis antitrombótica y antibiótica, instaurados en un tiempo apropiado en relación a la cirugía y la recuperación posoperatoria. Los tumores distales (antrales) deben ser tratados con gastrectomías subtotales, mientras que los tumores proximales deben recibir gastrectomías totales. Los tumores situados en cardias y subcardias deben ser tratados con gastrectomías totales extendidas transhiatales. Las resecciones gástricas limitadas deben ser usadas solo para paliación en pacientes muy ancianos.

La extensión de la linfadenectomía debe ser adaptada a la edad y al estado general del paciente, unido a la localización y al estadio del cáncer. Los pacientes que presentan un cáncer de estómago que ocupa los dos tercios del estómago distal no deben recibir una resección del páncreas distal y el bazo. El páncreas distal debe ser resecado solo cuando existe invasión directa y aún una oportunidad de un proceder curativo en pacientes con un cáncer de estómago proximal. La resección del bazo y de los ganglios del hilio esplénico solo debe ser considerada en pacientes con tumores del estómago proximal, localizados en la curvatura mayor y la pared posterior del estómago, muy cerca del hilio esplénico, donde la incidencia de compromiso ganglionar en el hilio es probablemente más alta.

Los criterios de no resecabilidad para tratamiento curativo son: cáncer loco-regionalmente avanzado con o sin invasión de las mayores estructuras vasculares; metástasis a distancia o diseminación peritoneal (incluyendo citología peritoneal positiva). En los pacientes con tumores irresecables se pueden realizar procederes paliativos como resección gástrica paliativa (solo en pacientes sintomáticos); no se requiere realizar linfadenectomía en estos casos. En pacientes con síntomas obstructivos y sintomáticos, puede ser útil un *bypass* gástrico con gastro-yeyunostomía al estómago proximal.

Tabla 12.3. Neoplasias del estómago. Tratamiento quirúrgico estándar

Localización Estómago	Tumor			
	Resecable		No resecable	
	Opción A	Opción B	Opción A	Opción B
Sin afectación de unión gastro-esofágica, ni toma difusa	Gastrectomía subtotal distal		Si ECOG ≤ 2 valorar quimioterapia paliativa	Si ECOG ≥ 3 valorar tratamiento de soporte
Con afectación del cardias	Gastrectomía subtotal proximal	Gastrectomía total Debe incluir esofagectomía distal	Si ECOG ≤ 2 valorar quimioterapia paliativa	Si ECOG ≥ 3 valorar tratamiento de soporte
Con afectación difusa	Gastrectomía total		Si ECOG ≤ 2 valorar quimioterapia paliativa	Si ECOG ≥ 3 valorar tratamiento de soporte

Fuente propia. ECOG, Clasificación Internacional *Eastern Cooperative Oncology Group*.

El tratamiento de soporte estará en relación con los síntomas y signos del paciente, según se resume a continuación:

- Obstrucción: cirugías derivativas o radioterapia.
- Nutrición: hacer énfasis en la alimentación enteral.
- Dolor: medicación analgésica y/o radioterapia.
- Sangramiento: radioterapia, cirugía o procederes endoscópicos.

Tratamiento combinado de quimioterapia más radioterapia. La estrategia de tratamiento por estadios se resume en la tabla 12.4. La quimioterapia perioperatoria (pre y posoperatoria) se recomienda en pacientes con tumores gástricos resecables con estadios IB o superiores. Los regímenes de tripletes que incluyan fluoropirimidinas, platino y docetaxel (esquema FLOT) son los más recomendados. En los pacientes no aptos para quimioterapia con tripletes, se proponen regímenes de combinación de fluoropirimidinas con cisplatino u oxaliplatino. La quimioterapia perioperatoria ha demostrado incremento de resecciones R0, mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Además, permite mejor perfil de tolerancia al tratamiento, así como el inicio del tratamiento sistémico temprano de la enfermedad micrometastásica.

En el tratamiento adyuvante, la quimioterapia adyuvante sola no es actualmente práctica estándar para el adenocarcinoma resecado, pero tiene beneficios en la supervivencia y debe ser considerada en pacientes de alto riesgo de recurrencia, que no hayan recibido tratamientos neoadyuvantes.

La quimio-radioterapia adyuvante no está recomendada en pacientes con resecciones R0. No obstante, en pacientes que no recibieron quimioterapia preoperatoria y que tengan un vaciamiento ganglionar insuficiente, se puede considerar la quimio-radioterapia adyuvante, prefiriéndose técnicas de radioterapia de intensidad modulada, combinadas con

regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidinas. Los pacientes que presenten márgenes quirúrgicos comprometidos y que no son candidatos a ampliar la cirugía, pueden ser candidatos a radioterapia o quimio-radioterapia. En estos casos, la ECOG del paciente posterior a la cirugía, las comorbilidades asociadas, los factores de riesgos relacionados con el tumor y el estatus ganglionar se tomaran en cuenta para la decisión del tratamiento.[6]

Los pacientes con inestabilidad microsatélite alta que se sometieron a cirugía radical tienen mejor pronóstico y no se benefician de la quimioterapia adyuvante. No obstante, si se desea obtener respuesta tumoral antes de la cirugía, el esquema FLOT es el más recomendado. La quimioterapia intraperitoneal no es estándar y debe ser realizada solo en el marco de una investigación clínica. La combinación de quimioterapia con intención paliativa en los tumores localmente avanzados y/o metastásico incrementa la supervivencia y la calidad de vida.

El trastuzumab en combinación con quimioterapia con cisplatino y una fluoropirimidina debe ser considerada para pacientes con tumores gástricos HER-2 positivos, con incremento de la supervivencias global y libre de enfermedad. El uso de otros tratamientos dirigidos debe ser realizado en el marco de ensayos clínicos.[7]

Tabla 12.4. Tratamiento por etapas del cáncer gástrico

Estadio	Tratamiento propuesto	
Enfermedad localizada (Estadios 0-II: Tis-T2; N0, T3N0)	Si se trata de casos sin diseminación	Cirugía
	Si resección completa, solo aquellos pacientes con: Compromiso ganglionar (independiente de la T) y extensión a la muscular Presencia de alguno de los factores de mal pronóstico como: tumores indiferenciados, permeación vascular o linfática, invasión neural y edad menor de 50 años	Tratamiento adyuvante (QTP +RTP)
	Si resección incompleta, según el caso, se tratarán con	Opción A: Ídem al anterior
		Opción B: QTP sola
		Opción C: Tratamiento de soporte
Enfermedad localmente avanzada (Estadio III: T3-4, N+)	Opción A	QTP perioperatoria con esquema FLOT, 4 ciclos neoadyuvantes, seguido de cirugía y posteriormente 4 ciclos más en adyuvancia
	Pacientes no candidatos a regímenes de tripletes	Pueden recibir combinación de fluoropirimidinas y platinos
Enfermedad metastásica (Estadio IV)	La intención será siempre paliativa	Pueden tratarse con QTP y/o tratamiento de soporte Pueden ser incluidos en ensayos clínicos

Leyenda: QTP, quimioterapia. RTP, radioterapia.

Enfermedad metastásica (M1):

Tratamiento de primera línea. Iniciar tratamiento sistémico, con sintomatología o no, ya que esta estrategia ha demostrado una prolongación significativa de la supervivencia. En relación al impacto de la quimioterapia ante el mejor soporte clínico en la enfermedad metastásica, un reciente metaanálisis mostró aumento en la supervivencia global en pacientes sometidos a la quimioterapia (HR = 0,37; p < 0,001) así como una superioridad de los esquemas de poliquimioterapia sobre el 5-FU en monoterapia, aunque con una mayor toxicidad. Cuando fueron comparados los esquemas que contenían cisplatino/5-FU, con o sin antraciclinas, y 5- FU/ antraciclinas, con o sin cisplatino (HR = 0,82; p < 0,05), hubo beneficio en la supervivencia global para los esquemas que incluyeron 5-FU, antraciclinas y cisplatino.

Se recomienda revisar el estatus del HER-2 (IHQ o FISH) y PDL-1 (a través de la metodología CPS). En los pacientes con hiperexpresión de HER-2 (IHQ 3+ o IHQ 2+ y FISH positivo), administrar trastuzumab, 8 mg/kg intravenoso (dosis de ataque), seguido por 6 mg/kg cada 21 días, en combinación con regímenes de quimioterapia basados en platino y fluoropirimidinas. Sugerimos como primera opción esquemas de quimioterapia sistémica sin antracíclico en combinación con trastuzumab (si HER-2 positivo): XELOX, cisplatino/ 5-Fluoracilo, cisplatino/capecitabina, FOLFOX, FOLFIRI o FLOT. En pacientes que no toleran la quimioterapia y tienen CPS ≥ 1, el pembrolizumab, 200 mg intravenoso cada 3 semanas, puede ser una opción en la primera línea.

De forma general, dada la naturaleza paliativa del tratamiento, se recomiendan los regímenes de baja toxicidad, con una razonable tasa de respuesta global. Esa opción debe considerarse principalmente en casos que incluyen pacientes con índice de Karnofsky bajo. En algunos pacientes con antecedentes de riesgo trombótico debe considerarse que el cisplatino está asociado a un incremento del riesgo de tromboembolismo en pacientes tratados por cáncer gástrico avanzado.[8-10]

Seguimiento:

- Examen clínico: cada 4 meses en los primeros dos años, luego cada 6 meses en los próximos dos años y, posteriormente, anual. Hacer énfasis en la educación del paciente para la detección de síntomas de metástasis. En todos los casos de gastrectomía total o subtotal proximal, deberá indicarse un suplemento de vitamina B12.
- Examen hemoquímico: Solo si hay sospechas clínicas. No está indicado su uso de rutina.
- Antígeno carcinoembrionario: no está indicado.
- Gastroduodenoscopia: a criterio del médico de asistencia.
- Ecografía abdominal: a criterio del médico de asistencia.
- Tomografía computarizada de abdomen superior o de pelvis, resonancia magnética nuclear de pelvis o radiografía de tórax: solo si hay sospechas clínicas.

Referencias bibliográficas

1. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditarydiffuse gastric cáncer: update clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2022;21(8):e386-e397. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9
2. Choi IJ, Kim CG, Lee Jy. Family history of gastric cáncer and Helicobacter pylori treatment. N Engl J Med. 2020;382(5):427-436. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909666
3. Garcia J, Barbosa R, Sao C. Gastric cáncer genetic predisposition and clinical presentations: established heritable causes andptential candidate genes. Eur J Med Genet. 2022;65(1):104401 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104401
4. De Steur WO, Van Amelsfoort RM, Hartgrink HH. Adjuvant chemotherapy is superior to chemotherapy after D2 surgery for gastric cáncer in the per protocol analysis of the randomized CRITICS trial. Ann Oncol. 2021;32(3):360-367. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.004
5. Hamada K, Itoh T, Kawaura K, Kitakata H, Kuno H, Kamai J, et al. Examination of endoscopic ultrasonographic diagnosis for the depth of early gastric cancer. J Clin Med Res. 2021;13(4):222-229. DOI: https://doi.org/10.14740/jocmr4465
6. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635-648. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5
7. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10294):27-40. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2
8. Haffner I, Schierle K, Raimundez E. HER 2 expression, test deviations, and their impacto n survival in metastatic gastric cáncer: results from the prospective multicenter VARIANZ study. J Clin Oncol. 2021;39(13):1468-1478. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.20.02761
9. Al-Batran SE, Lorenzen S, Homann N. Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: results from the DANTE trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK. Ann Oncol. 2021;32(suppl-5):S1040-S1075. DOI: https://doi.org/10.1016/annonc/annonc708
10. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10294):27-40. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2



Tumores del estroma gastrointestinal

Vilma Fleites-Calvo, Jorge Luis Soriano-García, Mayté Lima-Pérez

En el tracto gastrointestinal el tumor mesenquimal más frecuente es el estromal. Los sitios más característicos de metástasis son el hígado y la cavidad peritoneal, aunque en rarísimas ocasiones pueden producir metástasis en pulmón, hueso y ganglios linfáticos loco-regionales.

Las mejoras diagnósticas y las estadísticas de este tipo de tumor simulan un aparente falso incremento de la incidencia, motivado fundamentalmente porque antes del 2000 se utilizaron diferentes categorías taxonómicas para denominar un tumor del estroma gastrointestinal. No es hasta la tercera edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (International Classification of Diseases in Oncology, ICD-O), que aparece este término. Además, el desarrollo de la inmunohistoquímica y la utilización de las diferentes clasificaciones y criterios consensuados han permitido diagnosticar un grupo de pacientes que anteriormente eran considerados como benignos (muchos de ellos hoy clasificados como muy bajo y bajo riesgo) y no fueron incluidos en los registros poblacionales de cáncer.[1]

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal es realizado en base a los hallazgos ultraestructurales del tejido identificado por hematoxilina-eosina. Los marcadores inmunohistopatológicos son esenciales en el diagnóstico, ya que cerca de 95 % de los tumores del estroma gastrointestinal tienen sobre-expresión de la proteína KIT (CD117). Los de inmunohistoquímica negativa muestran citomorfología epitelioide o mixto-epitelioide y célula fusiforme; ocurren principalmente en el estómago y el omento. La mayoría presenta mutaciones en el KIT (entre 75 y 85 %) o PDGFR-alfa (entre 5 y 10 %). Las mutaciones del KIT comúnmente comprometen el exón 11 (57 a 70 %) o el exón 9 (5 a 18 %), mientras que las mutaciones del PDGFR-alfa ocurren en el 90 % a nivel del exón 18. Entre el 60 y el 70 % también presentan sobre-expresión de CD34.

Los demás marcadores son característicos de células y tumores de músculo liso. La falta de expresión del CD117 no invalida el diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal, aunque necesita confirmación anatomopatológica o de una investigación de las mutaciones KIT y PDGFR-alfa.

Estos tumores son generalmente esporádicos y únicos. La enfermedad multicéntrica fue descrita en las raras formas familiares asociadas a los síndromes de Von Recklinghausen (neurofibromatosis tipo I) y triada de Carney (tumor del estroma gastrointestinal, paraganglioma y condroma pulmonar). Cuando ocurren en la triada de Carney, presentan similitud clínica, morfológica y molecular a los tumores del estroma gastrointestinal de la población pediátrica.

Exámenes complementarios para diagnóstico y estadiaje:

- Exámenes hematológicos, de función renal y hepática.
- Ultrasonido abdominal y pélvico.
- Tomografía computarizada abdominal y pélvica.
- Ecografía endoscópica (esófago, estómago y recto).
- Resonancia magnético nuclear (imprescindible en recto). Opcional en el resto de las localizaciones.
- Radiografía de esófago, estómago y duodeno.
- Endoscopia gástrica en las localizaciones accesibles.
- Radiografía de tórax (tomografía de tórax: solo si sospecha por radiografía).
- PET-CT de cuerpo completo (si disponible), fundamentalmente cuando se realiza neoadyuvancia con imatinib.

Anatomía patológica. La confirmación histológica es obligatoria, acorde con los criterios de la OMS. Debe consignarse tamaño tumoral, índice mitótico y localización tumoral. Debe realizarse obligatoriamente inmunohistoquímica con CD 117 y/o DOG-1. Una proporción de tumores del estroma gastrointestinal (5 %) es CD 117 negativo.

El recuento mitótico tiene un valor pronóstico y debe expresarse como el número de mitosis en un área total de 5 mm^2 (que reemplaza al área anterior de 50 campos de alta potencia). El análisis mutacional para mutaciones conocidas que involucran KIT y PDGFRA puede confirmar el diagnóstico, si es dudoso (particularmente en casos poco frecuentes, sospechoso para CD117 / DOG1). El análisis mutacional tiene un valor predictivo para la sensibilidad a la terapia molecular dirigida y pronóstico. Su inclusión en el estudio diagnóstico de todos los tumores del estroma gastrointestinal debería considerarse una práctica estándar.

En el tumor del estroma gastrointestinal del tipo WT, la inmunohistoquímica para SDHB se realiza para identificar deficiencias en SDH. En el cuádruple negativo (KIT/PDGFRA/BRAF/SDH) debe excluirse un síndrome NF1 subyacente no reconocido. Se fomenta la recolección de tejido fresco congelado para realizar nuevas evaluaciones de patología molecular en una etapa posterior. Se debe buscar el consentimiento informado

para el almacenamiento del tumor (siguiendo las pautas locales e internacionales), lo que permite posteriores análisis e investigaciones.

Aspectos relacionados con la biopsia. En los pacientes con enfermedad en etapas muy tempranas localizados en estómago, esófago o recto, se debe considerar ecoendoscopia con biopsia. Debe evitarse la biopsia percutánea por aguja en lesiones abdominales resecables. Se recomienda resecar el tumor primario y completar el estadiaje en el intraoperatorio. En el caso de sospecha clínica de tumor del estroma gastrointestinal por los hallazgos radiológicos característicos, se debe evitar la biopsia preoperatoria debido al riesgo de sangrado y contaminación de la cavidad abdominal en las lesiones resecables. En los pacientes sometidos a resección curativa, es importante el estadiaje intraoperatorio, principalmente de la cavidad abdominal. En los individuos con enfermedad localmente avanzada o metastásica, programar cuidadosamente el sitio de biopsia, recomendando siempre la biopsia intraluminal por endoscopia.[2]

Estadiaje. Basados en el tamaño del tumor y el índice mitótico, el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) creó categorías de riesgo que fueron modificadas y evaluadas en 549 pacientes. Se adicionó el sitio primario y la presencia de la ruptura tumoral en la evaluación del riesgo. La tasa de supervivencia libre de enfermedad fue de 100 %, 93 %, 80 % y 21 % en 5 años, para los grupos de riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto, respectivamente. Recientemente, el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) desarrolló y validó un nomograma para calcular el riesgo de recurrencia en 2 y 5 años después de la resección quirúrgica utilizando el tamaño del tumor, índice mitótico y localización.[3]

La clasificación revisada de la Unión para el Control Internacional del Cáncer de tumores, ganglios y metástasis de tumores malignos (UICC-TNM 8), incorpora los principales factores de pronóstico en el tumor del estroma gastrointestinal: sitio anatómico, tipo histológico, tamaño del tumor, profundidad de invasión, grado (bien a pobremente diferenciado), categoría M e índice mitótico. Por otra parte, considera como elementos adicionales, los siguientes: presencia de la mutación KIT, sitio, mutación en el gen KIT o PDGFRA, márgenes de resección quirúrgica, estado de presentación (primario/recurrencia), edad y calidad de la cirugía.[3,4]

Recomendaciones terapéuticas

Enfermedad localizada o loco-regional. El tratamiento estándar de los tumores del estroma gastrointestinal localizados es la extirpación quirúrgica completa de la lesión, sin disección de los ganglios linfáticos clínicamente negativos. Si se planea la exéresis laparoscópica, la técnica debe seguir los principios de la cirugía oncológica. Un abordaje laparoscópico se desaconseja en pacientes que tienen tumores grandes, debido al riesgo de ruptura del tumor, que se asocia con un riesgo muy alto de recaída.

El objetivo es la exéresis R0, es decir, con márgenes libres de células tumorales. Cuando la cirugía R0 implica secuelas funcionales importantes y el tratamiento médico preoperatorio no es efectivo, se puede tomar la decisión con el paciente de aceptar los posibles

márgenes R1 (microscópicamente positivos). Esto es aún más aceptable para las lesiones de bajo riesgo, dada la falta de una demostración formal de que la cirugía R1 se asocia con una peor supervivencia general. Si ya se realizó la escisión de R1, la re-exéresis puede ser una opción, siempre que se pueda encontrar el sitio original de la lesión y no se prevean secuelas funcionales importantes.

El riesgo de recaída puede ser sustancial, según lo definido por las clasificaciones de riesgo disponibles. El tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años se asoció con una supervivencia libre de recaída y ventaja de la supervivencia en comparación con un año de tratamiento en pacientes de alto riesgo en un ensayo aleatorizado.

Se necesita un proceso compartido de toma de decisiones cuando el riesgo es intermedio. Se están llevando a cabo estudios clínicos aleatorizados para evaluar las duraciones más prolongadas de la terapia adyuvante en los estos tumores. El beneficio asociado con el imatinib adyuvante puede variar, según el tipo de mutación KIT/PDGFRA, es mayor en pacientes con mutaciones por deleción del exón 11 KIT.

El análisis mutacional es imprescindible para tomar una decisión clínica sobre la terapia adyuvante. Existe consenso en que los tumores del estroma gastrointestinal modificados con PDGFRA D842V no deben tratarse con ninguna terapia adyuvante, dada la falta de sensibilidad de este genotipo tanto *in vitro* como *in vivo*. Teniendo en cuenta los datos que respaldan el uso de una dosis más alta de imatinib (800 mg/día) en el caso de mutación KIT exón 9 en el tumor del estroma gastrointestinal avanzado, algunos médicos expertos prefieren usar esta dosis incluso en el entorno adyuvante para este genotipo.

Con respecto a los llamados tumores del estroma gastrointestinal de tipo WT KIT/PDGFRA/BRAF, existe consenso para evitar el tratamiento adyuvante en los negativos relacionados con NF1 y SDH. Esto refleja su falta de sensibilidad al imatinib y otros inhibidores de la tirosina cinasa aprobados en el contexto avanzado, así como a su peculiar historia natural. Sin embargo, los análisis de subgrupos de ensayos aleatorios disponibles son demasiado limitados para proporcionar evidencia suficiente. La cooperación internacional es vital para determinar las mejores prácticas en el tumor del estroma gastrointestinal pediátrico, que es extremadamente raro.

En caso de ruptura del tumor en el momento de la cirugía, hay un derrame de células tumorales en la cavidad peritoneal; por lo tanto, se puede suponer que existe una enfermedad peritoneal oculta. Esto pone al paciente en un riesgo muy alto de recaída peritoneal; por lo tanto, estos pacientes deben considerarse para terapia con imatinib. La duración óptima del tratamiento en estos casos es desconocida, dada la incertidumbre de si estas células se deben considerar como metastásicas.

Si la cirugía R0 no es factible o podría lograrse mediante una menor cirugía de mutilación/preservación de función, en el caso de la reducción volumétrica que incluye la gastrectomía total y todos los demás procedimientos importantes, el pre-tratamiento con imatinib es estándar.

Una deficiencia puede ser la falta de conteo mitótico confiable para una estratificación de riesgo precisa para la terapia adyuvante posoperatoria. Se recomienda una biopsia con

análisis histológicos y mutacionales para confirmar el diagnóstico histológico, para excluir genotipos resistentes a la terapia con imatinib y para proponer la dosis de 800 mg de imatinib para mutaciones de KIT exón 9 menos sensibles.

Después de la respuesta tumoral máxima, generalmente entre 6 y 12 meses, se lleva a cabo la cirugía. Se requiere una evaluación temprana de la respuesta tumoral para evitar retrasar la cirugía en el caso de una enfermedad que no responde. Las imágenes funcionales permiten evaluar la respuesta tumoral muy rápidamente, en pocas semanas, en particular en ausencia de análisis mutacional.

Existen datos limitados para guiar al médico sobre cuándo suspender el tratamiento con imatinib antes de la cirugía. Sin embargo, se puede detener con seguridad unos días, o incluso un día antes, de la cirugía y se puede reanudar rápidamente cuando el paciente se recupera de la cirugía.[5]

Enfermedad localizada avanzada o metastásica resecada. El imatinib es el tratamiento estándar para la enfermedad localmente avanzada inoperable y metastásica, así como para los pacientes tratados previamente con imatinib adyuvante que no recidivaron mientras lo recibían. También es el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad metastásica a los que se les han extirpado todas las lesiones quirúrgicamente, aunque no se recomienda la cirugía como enfoque primario en el entorno metastásico.

La dosis estándar de imatinib es de 400 mg/día. Algunas investigaciones han demostrado que los pacientes con tumores que albergan la mutación KIT exón 9 tienen una mejor supervivencia libre de progresión con una dosis más elevada, 800 mg/día, que se mantiene como tratamiento estándar en este subgrupo. Pacientes con mutación PDGFRA D842V generalmente son insensibles al imatinib y a otros inhibidores de la tirosina cinasa y, por lo tanto, son candidatos para estudios clínicos sobre nuevos agentes dirigidos a esta mutación. Es dudoso que los pacientes con el denominado tumor del estroma gastrointestinal WT SDH-deficiente se beneficien de inhibidores de la tirosina cinasa disponibles, aunque hay informes de actividad de sunitinib.

En el contexto metastásico, el tratamiento con imatinib debe continuarse por tiempo indefinido, ya que la interrupción del tratamiento por lo general es seguida de una progresión tumoral rápida, incluso cuando las lesiones han sido extirpadas quirúrgicamente.[6,7] Cuando se inicia el tratamiento, se debe alertar al paciente sobre la importancia de cumplir con la terapia, así como instruir sobre las mejores formas de manejar los efectos secundarios y las interacciones con medicamentos y alimentos.

La intensidad de la dosis debe mantenerse mediante un tratamiento adecuado de los efectos secundarios y se debe aplicar una política correcta de reducciones de la dosis e interrupciones en el caso de una toxicidad excesiva y persistente. Los datos retrospectivos sugieren que los niveles plasmáticos subóptimos de imatinib se asocian con un peor resultado, aunque nunca se ha establecido una correlación con el resultado prospectivo. Se debe llevar a cabo una monitorización estrecha de la respuesta tumoral en las primeras fases del tratamiento. El seguimiento debe continuarse durante todo el tratamiento, ya que el riesgo de progresión secundaria persiste en el tiempo.

La extirpación completa de la enfermedad metastásica residual se asocia con un buen pronóstico, siempre que el paciente responda a imatinib, pero nunca se ha demostrado prospectivamente si esto se debe a cirugía o a la selección del paciente. Los ensayos aleatorizados demostraron no ser factibles (se suspendieron temprano debido a la acumulación lenta), excepto en un pequeño ensayo positivo en el que todos los pacientes tenían enfermedad peritoneal. Por lo tanto, la opción quirúrgica debe individualizarse después de tomar la decisión con el paciente, en caso de incertidumbre.

La extirpación quirúrgica de la enfermedad progresiva no ha sido beneficiosa en series retrospectivas publicadas, pero la cirugía de progresión limitada, como el "nódulo dentro de una masa", se ha asociado con una supervivencia libre de progresión en el mismo rango que para el tratamiento de segunda línea con sunitinib. Por lo tanto, esta puede ser una opción paliativa para un paciente con progresión limitada, mientras continúe con imatinib. Se pueden seleccionar procedimientos no quirúrgicos (por ejemplo, tratamiento local, como ablaciones o radioterapia paliativa).

En el caso de progresión tumoral con dosis de 400 mg, una opción puede ser aumentar la dosis de imatinib a 800 mg diarios, con la excepción de las mutaciones insensibles (si se trata con la dosis más baja). La escalada de dosis es útil en el caso de un tumor del estroma gastrointestinal mutado del exón 9 de KIT (si no se seleccionó una dosis mayor desde el principio), posiblemente en el caso de cambios en la farmacocinética del medicamento a lo largo del tiempo, o en el caso de algunas alteraciones moleculares secundarias.

Debe descartarse la progresión falsa en las imágenes debido a los patrones de respuesta, al igual que el incumplimiento del paciente como posible causa de progresión tumoral y las interacciones medicamentosas. En el caso de progresión confirmada o intolerancia, poco frecuente en el imatinib, el tratamiento estándar de segunda línea es sunitinib, otro inhibidor de la tirosina cinasa. El fármaco se demostró eficaz en supervivencia libre de progresión después de un régimen de 4 semanas con 2 semanas de descanso. Los datos han demostrado que un régimen oral diario dosificado continuamente con una dosis diaria más baja (37,5 mg) es eficaz y bien tolerado, aunque no se ha llevado a cabo ninguna comparación formal dentro de un ensayo clínico aleatorizado. Por lo tanto, este cronograma podría considerarse una opción individualizada.

Después de la progresión confirmada en sunitinib, un ensayo prospectivo controlado con placebo aleatorizado demostró que el regorafenib, a dosis de 160 mg diarios durante tres de cada cuatro semanas, puede prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión. Esta terapia, cuando se vuelve disponible de rutina, es una tercera línea para pacientes que progresan o no responden a imatinib y sunitinib.

Los pacientes con un tumor estromal del tracto gastrointestinal metastásico deben considerarse para la participación en ensayos clínicos de nuevas terapias o combina-

ciones. Existen pruebas controladas de que los pacientes que ya han progresado con imatinib pueden beneficiarse cuando vuelven a ser desafiados con el mismo medicamento. Existe evidencia de que continuar un tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa, incluso en el caso de enfermedad progresiva, puede ralentizar la progresión en lugar de detenerla (si no hay otra opción disponible en ese momento), al menos en una proporción de pacientes con una progresión lenta. Por lo tanto, es una opción la re-exposición o la continuación del tratamiento más allá de la progresión con imatinib en el paciente ya ha estado expuesto. Se debe evitar el uso de combinaciones de inhibidores de la tirosina cinasa fuera de los estudios clínicos, debido a la posibilidad de una considerable toxicidad. Varios de ellos se han probado en ensayos clínicos fase II no controlados en pacientes resistentes a imatinib, con observaciones de actividad en solo una fracción del total de pacientes.[8]

Evaluación de respuesta. La evaluación de la respuesta es compleja, y la progresión temprana, en particular, debe ser confirmada por un equipo experimentado. La actividad antitumoral se traduce en la reducción del tumor en la mayoría de los pacientes, pero algunos pueden mostrar cambios solo en la densidad del tumor en la tomografía computarizada, o estos cambios pueden preceder a la retracción tardía del tumor. Estos cambios en la apariencia radiológica deben considerarse como la respuesta tumoral. Incluso un aumento en el tamaño puede ser indicativo de la respuesta tumoral, si la densidad del tumor en la tomografía disminuye.

La apariencia de nuevas lesiones también podría deberse a la detección más fácil de tumores menos densos. Por lo tanto, tanto el tamaño tumoral como densidad tumoral en la tomografía computarizada o los cambios consistentes en la resonancia o la ecografía con contraste, se deben considerar como criterios para la respuesta tumoral. Una PET-CT con FDG ha demostrado ser altamente sensible en la evaluación temprana de la respuesta tumoral y puede ser útil en casos donde hay dudas o cuando la predicción temprana de la respuesta es particularmente útil, como en los tratamientos citorreductores preoperatorios. Sin embargo, una pequeña proporción de estos tumores no tiene captación de FDG.

La ausencia de progresión tumoral después de 6 meses de tratamiento también se considera una respuesta tumoral. Por otro lado, la progresión puede no ir acompañada de cambios en el tamaño del tumor. De hecho, algún aumento en la densidad dentro de las lesiones tumorales puede ser indicativo de progresión. Un patrón de progresión típico es el "nódulo dentro de la masa", por el que una parte de la lesión que responde se vuelve hiperdensa.

Seguimiento. No existe un consenso sobre el seguimiento de los pacientes con tumor estromal del tracto gastrointestinal operados. Los controles se realizarán acorde al nivel de riesgo del paciente (tabla 12.5). En el caso de los pacientes metastásicos, la conducta es individualizada.[9,10]

Tabla 12.5. Seguimiento de los pacientes con diagnóstico de tumor estromal del tracto gastrointestinal

Categoría		Exámenes	Periodicidad
Enfermedad localizada	Muy bajo riesgo	Examen clínico Ecografía Tomografía contrastada de abdomen completo Radiografía de tórax	Anual
	Bajo riesgo		Cada seis meses por cinco años, después anual
	Riesgo intermedio-alto		Cada 3 meses por tres años, luego, cada 6 meses (cuarto/quinto años), después anual
Enfermedad metastásica o localmente avanzada			Individualizar, a juicio clínico (cada 2 o 3 meses)

Referencias bibliográficas

1. Calderillo G, Muñoz M, Carbajal E, Córdova M, Durán D, Retamal IN, et al. Retrospective analysis of chilean and mexican GI stromal tumor registries: a tale of two Latin American realities. JCO Glob Oncol, 2020;6:647-57. DOI: https://doi.org/10.1200/JGO.19.00410
2. Fleites V, Soriano JL, Lima M, Morales D, Batista N, Ramón I, et al. Características clínicas y patológicas de pacientes cubanos con tumores del estroma gastrointestinal en etapas no metastásicas. Acta Méd. 2018;19(2). Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83429
3. Zhang H, Liu Q. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: A review. Transl Oncol. 2020;13(10):100812. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100812
4. Brierley GM, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2016.
5. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, and ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMOEURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv267. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy095
6. Poveda A, Martinez V, Serrano C, Sevilla I, Lecumberri MJ, de Beveridge RD, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST). Clin Transl Oncol. 2016;18(12):1221-1228. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-016-1579-9

7. Zhou Y, Hu W, Chen P, Abe M, Shi L, Tan SY, et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and metaanalysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(34):e7911. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007911
8. Poveda A, García Del Muro X, López Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romerol, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). Cancer Treat Rev. 2017;55:107-19. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.11.011
9. Soriano JL, Lima M, Fleites V, Domínguez C, González M, Fernández LT, et al. Supervivencia de pacientes con tumores estromales gastrointestinales de intestino delgado. Rev Cubana Oncol. 2021;19(2):130. Disponible en: http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/130
10. Soriano JL, Lima M, Fleites V, Domínguez C, González M, Fernández L, et al. Características clínicas y patológicas de pacientes con tumores estromales gastrointestinales en Cuba. Acta Médica, 2021;21(1):141. Disponible en: https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view



Cáncer de esófago

Vilma Fleites-Calvo, Dunia Morales-Morgado, Masiel González-Meisozo

Anatómicamente, el esófago se divide en cervical y torácico. El esófago cervical se extiende desde la hipofaringe hasta el manubrio esternal. El torácico tiene tres porciones: superior, del manubrio esternal al borde inferior de la vena ácigos; media, del borde inferior de la vena ácigos hasta las venas pulmonares inferiores; y distal, de las venas pulmonares inferiores hasta el estómago; además de la unión esófago-gástrica. Las dos neoplasias más frecuentes son el carcinoma epidermoide (esófago superior y medio) y el adenocarcinoma (distal). Los principales factores de riesgo para el carcinoma epidermoide en los países occidentales son el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, mientras que los adenocarcinomas ocurren predominantemente en pacientes con reflujo gastro-esofágico y su riesgo está correlacionado con el índice de masa corporal.

Por lo inespecífico de los síntomas en sus inicios, la mayoría de los pacientes se diagnostican en enfermedad avanzada. No obstante, si el paciente pertenece a los grupos de mayor probabilidad de padecer cáncer de esófago, ante cualquier sospecha debe ser enviado a la consulta multidisciplinaria de tumores de vías digestivas. La pesquisa no está recomendado a la población en general, pero deben someterse a vigilancia estrecha aquellos pacientes considerados de alto riesgo o con condiciones predisponentes, entre las que se encuentran: tilosis, síndrome de Plummer-Vinson/Paterson-Kelly, secuelas por ingestión cáustica, acalasia, infección por *Helicobacter pylori* y virus de papiloma humano, enfermedades malignas previas del tubo digestivo, esófago de Barrett, entre otros.

El cáncer de esófago es el séptimo cáncer más frecuente en todo el mundo, con 604 000 nuevos casos diagnosticados en 2020. Es la sexta causa más común de mortalidad relacionada con el cáncer, con un estimado de 544 000 muertes en 2020. El 70 % de los diagnósticos de cáncer de esófago ocurren en hombres; hay una diferencia de dos a tres veces en la incidencia y la tasa de mortalidad entre los sexos.[1,2]

Criterios diagnósticos

Anamnesis. Los síntomas se presentan en la enfermedad avanzada. Pocos cánceres de esófago se detectan en estadios precoces. Los síntomas más comunes son disfagia, pérdida de peso, odinofagia, disnea, dolor retroesternal y disfonía.

Examen clínico. Requiere examen de la cavidad bucal, vías aerodigestivas superiores y de las cadenas ganglionares cervicales y supraclaviculares. Se debe realizar una adecuada valoración nutricional y una minuciosa evaluación médica preoperatoria (en aquellos casos que son tributarios de cirugía).

Exámenes hematológicos y hemoquímicos. Función renal y hepática:

- Endoscopia. Gastroduodenoscopia para evaluación de tamaño, localización, morfología, extensión de la diseminación y anomalías de la mucosa. La probabilidad de obtención de biopsia (mayor del 95 %) se incrementa cuando se realizan más de 5 tomas de muestra.
- Ultrasonido endoscópico. Para evaluación de la profundidad de la invasión (T) y la extensión de los ganglios regionales (N), resulta más eficaz que la tomografía computarizada con el uso de transductores de alta frecuencia (7,5 o 12 MHz). Con el ultrasonido se puede guiar la toma de muestra para biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).
- Radiografía de esófago, estómago y duodeno. Su eficacia es limitada, solo con la técnica de doble contraste se pueden obtener diagnóstico positivo de lesiones menores de 1 cm en más del 75 % de los pacientes.
- Broncoscopia. Determina posible invasión traqueal, debe realizarse en todos los tumores de esófago que están a nivel o por encima de la carina.
- Tomografía axial computarizada. De tórax y bbdomen, con contrastes orales e intravenosos, para evaluación de la tumoración (aunque un poco limitada, fundamentalmente en lesiones muy pequeñas), de los ganglios regionales y metástasis a distancia: ganglios linfáticos, hígado y peritoneo. En la mujer deberá realizarse de pelvis para evaluar el estado de los ovarios.
- Gammagrafía ósea. Solo si el paciente refiere dolor óseo o fosfatasa alcalina elevada.
- Evaluación nutricional.
- Biopsia. La confirmación histológica es obligatoria, se asumen los criterios de la OMS. En pacientes con sospecha de enfermedad metastásica, la biopsia confirmatoria debe ser realizada. Inmunohistoquímica (HER-2) solo para histologías de adenocarcinoma.

En pacientes que son candidatos potenciales a tratamientos radicales, deben ser realizados de forma obligatoria: ultrasonido endoscópico, radiografía de esófago, estomágo y duodeno, broncoscopia, pruebas funcionales respiratorias y laparoscopia (si tumor en unión esofagogástrica). Si está disponible, realizar PET-CT.

Estadiaje. Luego de todos los exámenes anteriores, se procederá a estadiar el paciente por el sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios más vigente de la AJCC del 2018.[3]

Tratamiento

Criterios de tratamiento. El tratamiento estará determinado por el subtipo histológico, el estadio según la clasificación TNM, la localización tumoral y la capacidad del paciente de tolerar el tratamiento; teniendo en cuenta las enfermedades asociadas y la ECOG. La evaluación por un equipo multidisciplinario y la valoración nutricional, con la correspondiente corrección de estados de malnutrición, se recomiendan antes del inicio del tratamiento oncoespecífico.

Los pacientes con cáncer loco-regional, luego de las evaluaciones adicionales, son clasificados en los siguientes grupos:[4]

- Pacientes clínicamente aptos con enfermedad resecable.
- Pacientes clínicamente no aptos para cirugía, pero clínicamente capaces de tolerar la quimio-radioterapia, o aquellos con enfermedad irresecable (T4).
- Pacientes que son incapaces clínicamente de tolerar la cirugía, ni la quimioterapia más radioterapia.

Tratamiento quirúrgico. La cirugía representa la principal opción terapéutica con intención curativa en pacientes con neoplasias de esófago potencialmente resecables. La calidad del tratamiento se incrementa al aumentar el número de pacientes tratados por grupos interdisciplinarios. Diversos estudios demuestran un mejoramiento de la respuesta, menor mortalidad y morbilidad en instituciones con mayor volumen de casos tratados.

Los tumores esofágicos que pueden considerarse como irresecables son los siguientes:

- Aquellos cervicales o cérvico-torácicos que se localizan a menos de 5 cm del cricofaríngeo.
- T4 con compromiso de corazón, grandes vasos, tráquea, u órganos adyacentes, que incluyen: hígado, páncreas, pulmones, y bazo.
- La mayor parte de los pacientes con adenomegalias muy voluminosas y múltiples.
- Pacientes con tumores en unión gastro esofagica y adenopatías supraclaviculares.
- Pacientes con metástasis a distancia, incluyendo adenomegalias no regionales.

Los tumores esofágicos que pueden considerarse como resecables son los siguientes:

- Aquellos que se localizan a más de 5 cm del cricofaríngeo y que clínicamente estén aptos para cirugía.
- Tumores T1a, que pueden ser considerados para resección endoscópica o esofagectomía.
- Tumores T1b, deben ser tratados con esofagectomía.
- Tumores T1-3 son resecables aún con metástasis ganglionares regionales (aunque el compromiso ganglionar múltiple y voluminoso es una contraindicación relativa a la cirugía, debe ser considerado en conjunto con la edad y el estado general del paciente).
- T4 con compromiso de pericardio, pleura o diafragma, son resecables y no constituyen una contraindicación a la cirugía.

En pacientes que son incapaces de mantener una nutrición adecuada durante el tratamiento, se le deberá realizar dilatación esofágica y/o yeyunostomía (se prefiere a la gastrostomía). En pacientes que se realiza esofagectomía, sin inducción de quimio-radioterapia, deben ser extraídos al menos 15 ganglios para obtener un adecuado estadiaje ganglionar. El número óptimo de ganglios luego de quimio-radioterapia preoperatoria es desconocido. Los pacientes que desarrollan una enfermedad localizada y es posible resecar el tumor, luego de quimio-radioterapia, puede ser considerados para esofagectomía de rescate, si se comprueba que no existen metástasis a distancia.[4,5]

Tratamiento radiante. Se prefiere la simulación por tomografía axial computarizada, utilizando contrastes orales e intravenosos, con el objetivo de ayudar a la localización del "blanco" tumoral, al igual que la planificación del tratamiento en 3D (II,A). El volumen a irradiar debe incluir el tumor primario y los ganglios linfáticos regionales comprometidos, así como las áreas en riesgo para enfermedad microscópica. Debe incluirse, además del tumor, un margen de 5 cm nominal céfalo-caudal y un margen radial de 1,5 a 2 cm.

Deben tomarse las medidas necesarias para reducir la toxicidad sobre diversos órganos, denominados críticos: pulmones, hígado, riñón, médula espinal y corazón. La dosis diaria debe ser 1,8 a 2 Gy y una dosis tumoral total (DTT) de 45 a 50 Gy para el carcinoma epidermoide, mientras que para el adenocarcinoma debe ser 40 Gy.

Deben evitarse interrupciones de tratamiento o reducciones de dosis para manejar las toxicidades agudas del tratamiento radiante, por lo que deben monitorearse los pacientes y establecer cuidados intensivos de soporte. Se debe chequear semanalmente al paciente: los signos vitales, el peso corporal y el conteo hematológico.

Si la ingestión calórica está por debajo de las 1500 kcal/día, deberá establecerse una nutrición enteral y/u oral. Cuando sea indicado, se deberá colocar un tubo de yeyunostomía o sonda nasogástrica para incorporar una ingesta adecuada calórica. La hidratación enteral y/o intravenosa es necesaria durante la realización de la radioterapia y, sobre todo, cuando se hace tratamiento combinado a quimioterapia.[5]

Tratamientos sistémicos. Los regímenes de quimioterapia deben ser seleccionados atendiendo al estado general, comorbilidades médicas, perfil de toxicidad y la expresión de HER-2 (esto último, solo para el adenocarcinoma). Existen evidencias de beneficio clínico de la quimioterapia preoperatoria para todos los tipos de cáncer esofágico, aunque es mayor para el adenocarcinoma.

Pacientes con adenocarcinoma del esófago distal/unión esofagogástrica deben ser manejados con quimioterapia pre y posoperatoria (I, B). Estudios de metaanálisis y fase III sugieren que la quimio-radioterapia preoperatoria confiere un beneficio de supervivencia, pero no está claro cuáles pacientes (estadio, localización del tumor, histología) se benefician más de este tratamiento.

La justificación para el uso de quimio-radioterapia, en reemplazo de la radioterapia aislada, en el tratamiento del carcinoma epidermoide de esófago se basa en el estudio RTOG 85-01, conducido por el Grupo de Radioterapia Oncológica (*Radiation Therapy*

Oncology Group), que comparó el tratamiento combinado de cisplatino, 5-FU y radioterapia con radioterapia sola, en pacientes con tumores T1-T3N0 o T1-T3 con ganglios linfáticos positivos. Este estudio mostró un aumento significativo de la supervivencia a 5 años (26 % ante 0 %) a favor del tratamiento. Basado en tres estudios aleatorizados, se recomienda la combinación de las tres modalidades de tratamiento: quimio-radioterapia seguidas de cirugía, en pacientes seleccionados y con buen estado general.

No existe un esquema estándar de quimioterapia combinada con radioterapia neoadyuvante; no obstante, el más empleado a nivel mundial es el régimen de cisplatino y 5-FU, utilizado clásicamente por el RTOG. En algunas ocasiones, pueden emplearse esquemas alternativos como el carboplatino y paclitaxel semanal durante la radioterapia, basado en los resultados del estudio CROSS. Los pacientes con carcinoma epidermoide de esófago pueden presentar mayor morbilidad al tratamiento de quimio-radioterapia seguido de cirugía.

Después de la quimio-radioterapia definitiva (50,4 Gy), la esofagectomía de rescate después de la falla al tratamiento (persistencia de la enfermedad) o recurrencia local, se ha asociado a mayor morbimortalidad quirúrgica inmediata, aunque la supervivencia a 5 años fue comparable a la de pacientes con cirugía programada después de la neoadyuvancia. Algunos factores, como la respuesta patológica completa al tratamiento combinado, indican una mayor oportunidad de resecciones R0, menos recurrencias y mejor supervivencia a 5 años.

La quimioterapia neoadyuvante exclusiva es una opción, por lo menos para pacientes con adenocarcinoma, que son tratados en analogía a los tumores de estómago. Este tipo de quimioterapia se considera estándar en el adenocarcinoma localmente avanzado. La quimio-radioterapia combinada preoperatoria (cisplatino-5FU, 40 Gy) es una opción para pacientes seleccionados, según los resultados de un reciente metaanálisis que reveló un beneficio significativo de la supervivencia para el adenocarcinoma, con ventajas para pacientes de alto riesgo.[6]

Debido a la alta expresión del EGFR, entre el 30 y el 70 % en el tejido tumoral esofágico, que es considerado de mal pronóstico, se han intentado extrapolar los resultados obtenidos en tumores de cabeza y cuello. Con la utilización de terapias diana son seguras en la administración combinada de quimio-radioterapia, con máxima toxicidad dermatológica y hematológica. En la enfermedad metastásica se incrementa la tasa de respuesta en un 20 % y la mediana de supervivencia en 4 meses.

En Cuba se realizó un ensayo clínico fase II donde se evaluó la combinación de nimotuzumab (inhibidor del receptor de EGF), quimio-radioterapia con cisplatino/5FU. Se demostró una ventaja en la supervivencia de 5 meses y de 32 % de respuesta objetiva comparado al grupo que solo recibió quimio-radioterapia. En los pacientes tratados con nimotuzumab que sobre-expresaban el EGFR, la respuesta objetiva fue de 60 % y el índice de control de la enfermedad fue de 80 %. Su perfil de seguridad fue más favorable que las terapias biológicas reportadas en la literatura.

Todos los pacientes con ECOG menor/igual a 1 y que presenten tumores esofágicos irresecables se están incluyendo en ensayo clínico de comienzo reciente, que compara la administración a corto y largo término del nimotuzumab combinado con

quimio-radioterapia. En un estudio observacional y retrospectivo de pacientes con carcinoma epidermoide avanzado de esófago conducido en el servicio se corroboró lo anterior, obteniendo una mediana de supervivencia superior a los 13 meses, con la adición de nimotuzumab a la combinación de quimio-radioterapia.[7]

Estrategia de tratamiento por etapas clínicas:

Estadio I (T1). La disección endoscópica de la mucosa, con márgenes libres u otras técnicas ablativas (por ejemplo, terapia fotodinámica) son las opciones preferidas de tratamiento primario para este grupo de pacientes. La mucosectomía endoscópica o el uso de braquiterapia exclusiva o en combinación con radioterapia externa son opciones terapéuticas con resultados excelentes en los pacientes con tumores T1aN0, debido al riesgo bajo de compromiso ganglionar. No hay necesidad de un tratamiento adyuvante.

Estadio I (T2-3) a IIIC. La cirugía constituye el pilar fundamental del tratamiento curativo para ambos subtipos histológicos en la enfermedad localmente avanzada resecable. No obstante, la quimio-radioterapia definitiva con seguimiento y cirugía de rescate, en los casos de enfermedad persistente o recurrencias locales, también es una opción recomendada en este escenario.

En tumores de tercio superior y medio se preconiza la esofagectomía radical transtorácica. La resección quirúrgica es la modalidad curativa estándar para los pacientes con tumor resecable de esófago distal utilizándose la técnica de resección transhiatal o resección de Lewis; anastomosis por tracción del estómago en el segmento torácico o cervical; interposición de asa yeyunal o colónica en el segmento torácico o cervical.

La quimioterapia perioperatoria o la quimio-radioterapia pueden ser consideradas en pacientes con enfermedad localmente avanzada. En los pacientes con carcinoma escamoso se puede proponer quimio-radioterapia neoadyuvante seguidos de cirugía, o quimio-radioterapia definitiva con seguimiento estrecho y cirugía de rescate, en caso de persistencia tumoral o recaídas locales.

La quimio-radioterapia definitiva se recomienda en los tumores de esófago cervical. Los tumores localizados en el tercio superior del esófago están asociados a mortalidad quirúrgica mayor. Los pacientes que reciben quimio-radioterapia alcanzan mayor tasa de respuesta patológica completa, menor tasa de recaída loco-regional, mayor tasa de resección R0 y mayor impacto en la supervivencia.

En pacientes con adenocarcinomas de tercio distal de esófago o unión esofagogástrica, la quimio-radioterapia neoadyuvante o la quimioterapia perioperatoria con esquema FLOT, seguida de cirugía, son estándares de tratamiento en la enfermedad localmente avanzada. En los pacientes con lesiones irresecables, o no aptos para tolerar la cirugía, se propone quimio-radioterapia definitiva.

- En pacientes con enfermedad localmente avanzada de un carcinoma epidermoide y clínicamente aptos para cirugía, se pueden plantear las siguientes opciones:
  - **Quimioterapia preoperatoria** con cisplatino/5FU por 4 ciclos.

  - Quimio-radioterapia definitiva con cisplatino/5FU por 4 ciclos, más 50 a 50,4 Gy), seguido de esofagectomía de rescate, preferido en caso de enfermedad persistente.
  - Quimio-radioterapia preoperatoria con paclitaxel/carboplatino por 4 ciclos, más 41,4 Gy, en pacientes muy seleccionados.
- En pacientes con enfermedad localmente avanzada de un carcinoma epidermoide y clínicamente no aptos para cirugía, se pueden plantear las siguientes opciones:
  - Quimio-radioterapia definitiva con cisplatino/5FU por 4 ciclos, más 50 a 50,4 Gy.
  - Radioterapia con 50 a 50,4 Gy.
  - Quimioterapia similar al estadio IV.
- En pacientes con enfermedad localmente avanzada de un carcinoma epidermoide y clínicamente aptos para cirugía, pero con tumores irresecables, se puede plantear la siguiente opción:
  - Quimio-radioterapia definitiva con cisplatino/5FU por 4 ciclos, más 50 a 50,4 Gy.
- En pacientes con enfermedad localmente avanzada de un adenocarcinoma y clínicamente aptos para cirugía se puede plantear la siguiente opción:
  - Quimioterapia perioperatoria por cuatro ciclos esquema FLOT, luego cirugía, y posteriormente quimioterapia adyuvante con igual esquema por 4 ciclos.
- En pacientes con enfermedad localmente avanzada de un adenocarcinoma y clínicamente no aptos para cirugía se pueden plantear las siguientes opciones:
  - Quimioterapia con cisplatino/5FU por 4 ciclos, radioterapia con 50 a 50,4 Gy.
  - Regímenes alternativos FOLFOX-4, XELOX o carboplatino/paclitaxel.
  - Tratamiento paliativo local.
- Luego de la modalidad de tratamiento combinada, se prefiere la cirugía para el adenocarcinoma, mientras que para el carcinoma epidermoide debe ser considerada la quimio-radioterapia definitiva.
- Luego de una cirugía con intención curativa con R1 o R2, debe ser considerada la quimio-radioterapia, con oxaliplatino/fluoropirimidinas (siempre que no hayan recibido radioterapia previa).
- Los pacientes que clínicamente no sean aptos para ningún proceder quirúrgico, y/o radioterapia y/o quimioterapia, deberán ofertárseles los mejores cuidados de soporte.
- En caso de recurrencia local, dependerá siempre del tratamiento inicial recibido.[3,7,8]

Estadio IV. Pacientes con enfermedad metastásica o con tumores irresecables, donde no fue posible el tratamiento con quimio-radioterapia con intención curativa, tienen un peor pronóstico y una pobre supervivencia.

Carcinoma escamoso. La quimioterapia de primera línea se basa en la combinación de dobletes de platino y fluoropirimidinas. El esquema que combina oxaliplatino/capecitabina, con dosis ajustada, puede ser una opción de tratamiento en pacientes con inadecuadas condiciones para tolerar la quimioterapia. La combinación de quimioterapia /pembrolizumab está recomendada en tumores avanzados, sobre todo en aquellos pacientes con

PD-L1 CPS ≥ 10. La combinación de quimioterapia /nivolumab está recomendada en pacientes con expresión tumoral PD-L1 con CPS ≥ 1 %.

Adenocarcinoma. Se tratarán como tumores gástricos metastásicos. Si existe sobre-expresión de HER-2, se propone la combinación de trastuzumab y pembrolizumab con quimioterapia (cisplatino u oxaliplatino combinado con 5-fluorouracilo o capecitabina).

Segundas líneas o líneas subsiguientes. Se propone el uso de nivolumab o pembrolizumab como opciones de tratamiento, en pacientes que no los recibieron como primera línea en los carcinomas escamosos.

- La quimioterapia con taxanos o irinotecan puede ser considerada en pacientes aptos, con buen ECOG y que fueron previamente tratados con platino/fluoropirimidinas, o nivolumab/pembrolizumab.
- Para pacientes con ECOG mayor/igual que 3 (índice de Karnofsky menor de 60): mejor tratamiento de soporte.
- Para pacientes con ECOG menor/igual que 2 (índice de Karnofsky mayor de 60): quimioterapia y mejor tratamiento de soporte. Esto es fundamentalmente para los adenocarcinomas.
- En los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica deberán realizarse la determinación de HER-2 por inmunohistoquímica y, si éste fuera considerado positivo (3+) o positivo por FISH (en caso de ser 2+), deberá asociarse trastuzumab a la combinación de quimioterapia que se haya seleccionado (no debe ser asociado a alguna antraciclina).
- A todo paciente en fase metastásica se le deberá proponer participar en alguna de las investigaciones clínicas con nuevos fármacos.
- Mejor tratamiento de soporte es considerado acorde a los signos y síntomas que presente el paciente.[9,10]

Evaluación de la respuesta. De forma rutinaria por la propia evolución clínica sintomática del paciente, esofagograma, endoscopia (con biopsias), y tomografía, preferiblemente con contrastes orales e intravenosos. En el caso de las lesiones potencialmente quirúrgicas, se deberá hacer proteína C reactiva. Los niveles elevados de ésta indican un mayor riesgo de morbilidad quirúrgica y peor pronóstico. En caso de disponibilidad, para los adenocarcinomas, la PET-CT puede predecir respuesta temprana.

Seguimiento:

- Examen clínico: cada 4 meses en los primeros tres años, luego cada 6 meses en los próximos dos años y, posteriormente, anual. Se deberá hacer énfasis en la educación del paciente para la detección de síntomas de metástasis, así como en los problemas nutricionales y psicosociales.
- Examen hemoquímico: Solo si hay sospechas clínicas. No está indicado su uso de rutina.
- Radiografía de tórax, esofagogastroduodenoscopia, ecografía abdominal y tomografía axial computarizada toracoabdominal: solo si hay sospechas clínicas, a criterio del médico de asistencia.

Referencias bibliográficas

1. Lima M, Galán YH, Soriano JL, Iglesias Y, Medina VM. Incidencia y mortalidad en Cuba por cáncer del sistema digestivo, 2015-2017. Rev Cubana Oncol. 2021;19(2):142. Disponible en: http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/142
2. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K. ESPEN guideline on human enteral nutrition. Clin Nutr. 2020;39(1):5-22. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.022
3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21388
4. Fernández A, Alcaide J, Alsina M, Custodio AB, Franco LF, Gallego J, et al. SEOM-GEM-CAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer. Clin Transl Oncol. 2022;24(4):658-669. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-022-02801-2
5. Doki Y, Ajani JA, Kato K. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma. N Engl J Med. 2022;386(5):449-462. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380
6. Eyck BM, Van Lanschot JJB, Hulshof M, Van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. J Clin Oncol. 2021;39(18):1995-2004. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614
7. Lima M, Soriano J, López L, Fleites V, Domínguez C, González M, et al. Nimotuzumab combinado con quimioradioterapia en pacientes con carcinoma epidermoide esofágico avanzado en el mundo real. Rev Cubana Invest Bioméd. 2021;40(5):1564. Disponible en: http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1564
8. Prince EA, Sanzari JK, Pandya D. Analytical concordance ok PD-L1 assays utilizing antibodies from FDA approved diagnostics in advanced cancers. JCO Precis Oncol. 2021;5:953-973. DOI: https://doi.org/10.1200/PO.20.00412
9. Sun JM, Shen L, Shanh MA. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for fist line treatment of advanced oesophageal cáncer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo controlled, phase 3 study. Lancet, 2021;398(10302):59-771. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4
10. Viada CE, Lima M, Soriano JL, Fors MM, Santiesteban Y, Santiesteban Y, et al. Meta-análisis de ensayos clínicos controlados de Nimotuzumab combinado con quimiorradioterapia en cáncer esofágico avanzado. Rev Cubana Oncol. 2021;19(3):148. Disponible en: http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/148

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Elia Neninger Vinageras, Haslen Cáceres Lavernia,
Mahily Paz-Díaz-de-Villega, Ernesto Arteaga Hernández

El cáncer de pulmón de células no pequeñas es una neoplasia maligna que se origina en el epitelio bronquial. En su etiología representa un papel fundamental la adicción al tabaco, aunque desde el punto de vista laboral y ambiental pueden implicarse otras sustancias como asbesto, radón, hidrocarburos aromáticos, humo de leña, así como una predisposición genética. La interacción de estos factores con algunos genes puede activar o inhibir a algunos genes implicados en la regulación del ciclo celular, la señalización intracelular o la apoptosis.[1] Ocurre en el 85 % de los casos de cáncer de pulmón e incluye tres subtipos principales: adenocarcinoma (ADC), carcinoma de células escamosas (CCE) y carcinoma indiferenciado de células grandes (CICG).[2]

El planteamiento diagnóstico y terapéutico de esta neoplasia debe realizarse desde un punto de vista multidisciplinar, con participación de neumólogos, patólogos, radiólogos, cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, psicólogos, rehabilitadores, intentando buscar el mejor tratamiento para cada paciente.[3]

Criterios diagnósticos

Se deben evaluar los antecedentes personales y familiares neoplásicos, tratamientos realizados, historia de tabaquismo, actividades laborales conocidas con potencial cancerígeno, fecha de inicio de síntomas y primera consulta al especialista, fecha de diagnóstico, historia de pérdida de peso, astenia, anorexia.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas asociados a esta enfermedad se han dividido en los relacionados al tumor (tos, disnea, hemoptisis), los asociados a la diseminación intratorácica (derrame pleural, derrame pericárdico, disfonía, síndrome de vena cava superior o síndrome de Pancoast) y los derivados de las metástasis (dolor óseo, síntomas neurológicos). Pueden aparecer

alteraciones relacionadas con los llamados síndromes paraneoplásicos como un síndrome general, hipercalcemia tumoral, osteoartropatía hipertrófica, hiperqueratosis, síndrome de Cushing, alteraciones de la coagulación, entre otras.

Examen físico. Exploración física que debe incluir ganglios supraclaviculares y escalenos, peso, talla, índice de masa corporal y estado funcional del paciente.

Exámenes complementarios para diagnóstico y estadiaje. Estudios citopatológicos en ganglios periféricos, lesiones subcutáneas sospechosas de ser metástasis, líquido pleural o pericárdico, o alguna otra posible localización extratorácica.

Biopsia de la lesión. La confirmación histológica es obligatoria, ya sea tomada por broncoscopia o biopsia, citología aspirativa o biopsia transbronquial ante la presencia de adenopatías o lesiones submucosas; biopsia guiada por tomografía; biopsia por Tru-cut; biopsia percutánea en lesiones periféricas, o estudio del espécimen quirúrgico. En este último debe precisar tamaño del tumor, margen de resección, número de ganglios positivos y su localización anatómica (previamente clasificados por el cirujano). Actualmente se prefiere la biopsia con aguja de corte (Tru-cut) sobre la aspiración con aguja fina (BAAF), ya que la primera proporciona tejido suficiente para estudios de patología, realización de inmunohistoquímica y genotipaje.

El diagnóstico patológico debe ser realizado de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2015 para aumentar la especificidad en el diagnóstico. La inmunohistoquímica debe diferenciar a través de tres marcadores (TTF1 y p40 o p63) entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso. En el adenocarcinoma, la determinación de marcadores de los puntos de control inmunitarios celulares: muerte celular programada 1 (PD-1) y ligando de muerte celular programada (PD-L1).

En los adenocarcinomas, estudios moleculares para determinar la presencia de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), la translocación de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y la presencia del protooncogen ROS (ROS1).[4]

Estudio citológico del esputo. Citología, bacteriología, BAAR y cultivo para tuberculosis

Ecocardiograma. Permite determinar si existe compromiso de pericardio o corazón por el tumor. Evaluar la función cardiaca en pacientes con enfermedades de este sistema, en todos los pacientes con posibilidades de ser sometidos a tratamiento quirúrgico y aquellos que recibirán tratamiento con medicamentos cardiotóxicos

Pruebas funcionales ventilatorias. Estudio pre y posbroncodilatación, permite conocer la capacidad funcional respiratoria. Es de vital importancia para evaluar al paciente y decidir una resección pulmonar o tratamiento con radioterapia. Si resultados limítrofes (VEF1 menor/igual a 35 %) o insuficientes:

- Realizar pruebas de ventilación/perfusión Te99 (si disponible).
- Realizar pruebas de caminata (400 m en 6 min) o subida de escalones (44 escalones).
- Realizar test de ejercicio cardiopulmonar con medición del pico de consumo de oxígeno en pacientes con riesgo alto-moderado (mayor de 15 mL/kg/min).

Estadiaje. Luego de realizados los exámenes anteriores, se debe realizar el estadiaje clínico basado en la nueva clasificación vigente a partir del 2018. El sistema TNM 8ª edición introduce cambios a la anterior que resultan clínicamente relevantes para mejorar la información sobre el pronóstico y la selección de la mejor estrategia de tratamiento para pacientes individuales.[5]

Recomendaciones terapéuticas

Carcinoma de células no pequeñas estadio temprano y enfermedad localmente avanzada:

- Estrategia general. Todos los esfuerzos deben dirigirse a identificar pacientes candidatos a tratamiento curativo.[4,6-8]
- Propuesta terapéutica en estadios tempranos 0, I y II. La cirugía se considera la mejor alternativa terapéutica en estadios tempranos. La valoración de todo paciente candidato a tratamiento quirúrgico debe incluir a un especialista en cirugía torácica o cirugía oncológica con entrenamiento en tórax.

Se considera un paciente candidato a resección pulmonar aquel con un VEF1 preoperatorio de, al menos, el 80 % y VEF1 posoperatorio, al menos, del 35 %. La resección quirúrgica estándar es la lobectomía con disección ganglionar sistemática en pacientes con buen estado general y buena capacidad respiratoria. Se realizará resección sublobar (resección en cuña o segmentectomía) en pacientes con reserva pulmonar pobre o comorbilidades mayores que contraindiquen la lobectomía. La cirugía videotoracoscópica se considera una opción en tumores T1 y T2 de hasta 5 cm, con morbilidad, mortalidad, control local y supervivencia comparables a los de la cirugía abierta, con ventajas en tiempo quirúrgico, pérdida hemática y tiempo de hospitalización.

- Tratamiento adyuvante:
  - Quimioterapia neoadyuvante. En estadios tempranos, según estudios fase III, parece mostrar una tendencia a prolongar la supervivencia libre de enfermedad, sin alcanzar significación estadística, no incrementa la morbilidad operatoria.
  - Quimioterapia adyuvante. La quimioterapia posoperatoria con esquemas basados en platino se considera el tratamiento estándar en pacientes completamente resecados en estadios Ib-IIIA. La combinación de dos fármacos es superior a la monoterapia y el empleo de tres fármacos añade mayor toxicidad sin mejorar la supervivencia. Recomendar adyuvancia en estadio I con lavado pleural transoperatorio positivo.
  - Radioterapia adyuvante. En pacientes en estadios I y II, con márgenes positivos, debe discutirse la reintervención. De no ser posible, se debe administrar tratamiento con radiaciones (radioterapia posoperatoria). La radioterapia posoperatoria se considera estándar en pacientes con pN2 (ganglios mediastinales positivos).
- Radioterapia radical. Se considera una opción para pacientes estadios I y II que no son operables por comorbilidades o que rechazan el tratamiento quirúrgico. Dosis de radioterapia convencional: 60 Gy.

Tratamiento del estadio 0. Se propone tratamiento quirúrgico o terapia endobronquial (si disponible). laserterapia, crioterapia.

Estadio IA:

- Tratamiento quirúrgico:
  - Si márgenes quirúrgicos negativos, es decir, no tumor residual (R0), solo observación.
  - Si margen quirúrgico positivo (R1), es decir, tumor residual microscópico reintervención, si es posible, o tratamiento con radiaciones.

Estadio IB:

- Tratamiento quirúrgico:
  - Si margen quirúrgico negativo (R0), quimioterapia, en aquellos pacientes de alto riesgo.
  - Si margen quirúrgico positivo (R1) o R2 (tumor residual macroscópico), se recomienda re-resección, si es posible. Además, quimioterapia más radioterapia.

Estadio IIA. Las opciones de tratamiento estándar son tratamiento quirúrgico, quimioterapia adyuvante, quimio-radioterapia.

- Tratamiento quirúrgico:
  - Si márgenes negativos, quimioterapia adyuvante.
  - Si márgenes positivos, re-resección, si es posible, más quimioterapia adyuvante.
- Alternativa a la cirugía: quimioterapia más radioterapia en pacientes de alto riesgo para tratamiento quirúrgico.

Estadio IIB:

- Tratamiento quirúrgico:
  - Si márgenes negativos, quimioterapia adyuvante.
  - Si márgenes positivos, re-resección, si es posible, más quimioterapia adyuvante.

Estadio IIB (T2N1M0):

- Tratamiento quirúrgico:
  - Si márgenes negativos, quimioterapia adyuvante.
  - Si márgenes positivos, re-resección, si es posible, más quimioterapia adyuvante.
- Alternativa a la cirugía: quimioterapia más radioterapia, en pacientes de alto riesgo para tratamiento quirúrgico.

Estadio IIB (T3N0M0). El tratamiento se realizará de acuerdo a la localización del tumor (si pared torácica o tumor del surco superior).

Estadio IIIA resecable[9]

- Tumores T3 por nódulo satélite con N0 o N1 se realizará lobectomía, ya que presentan mayor supervivencia cuando son completamente resecados.

- Tumor T4 por nódulo en lóbulo ipsilateral con N0 o N1, se propone neumonectomía.
- Criterios para tratamiento neoadyuvante:
  - Tumor mayor de 7 cm.
  - Extensión directa a la pared del tórax, incluyendo tumores del surco superior.
  - Extensión a diafragma, pericardio parietal, nervio frénico o pleura mediastinal.
  - Tumor de cualquier tamaño con metástasis en ganglios mediastinales homolaterales y/o en ganglios subcarinales. Los ganglios multiestaciones, con malignidad demostrada, mayores de 3 cm contraindican la cirugía.
- Valoración de la respuesta preoperatoria. Re-mediastinoscopia realizada por un experto (si disponible) o PET-CT (si disponible). Si hay criterios de resecabilidad, cirugía seguida de quimioterapia adyuvante. No se recomienda la neumonectomía. Si persistencia de N2 confirmado por mediastinoscopia, no se realizará tratamiento quirúrgico.

Tumor del surco superior:

- Quimioterapia de régimen de platino más radioterapia, valorar después la posibilidad de resección tumoral.
- Después del tratamiento neoadyuvante en los tumores que se hacen resecables la propuesta es lobectomía acompañada de disección ganglionar completa, debido a alta morbi/mortalidad que ocasiona la neumectomía.
- Después del tratamiento neoadyuvante se realizará estudio de la función pulmonar a las 4 semanas, para evaluar toxicidad pulmonar (si FEV1 disminuye en más de un 10 % de la FEV1 basal o FEV1 menor del 40 % o menor de 0,9 L, valorar pruebas de ventilación/perfusión o test de ejercicio cardiopulmonar con medición del consumo de oxígeno).

Estadio IIIA no resecable. Se determina después de un adecuado estadiaje mediastinal (EBUS, PET-CT) la presencia de adenopatías mediastinales en múltiples estaciones ganglionares mediastinales, o si después de este proceder se diagnostica N2 intraoperatoriamente, la cirugía debe ir seguida de quimioterapia adyuvante.

El tratamiento de elección para este estadio es la quimio-radioterapia concurrente. Si no es posible el tratamiento concurrente por alguna razón, la modalidad de tratamiento secuencial (quimioterapia seguida de tratamiento con radiaciones) representa una alternativa efectiva valida. No existe rol para irradiación profiláctica de sistema nervioso central en los estadios III.

De no existir contraindicaciones, la combinación óptima de quimioterapia e irradiación debe basarse en el empleo de cisplatino. No hay pruebas que apoyen el empleo de carboplatino como radiosensibilizador. La mayoría de los estudios que comparan el tratamiento concurrente con el tratamiento secuencial han sido con el empleo en los tipos no escamosos, con uso de cisplatino/etopósido, cisplatino/vinca alcaloides (cisplatino/vinorelbina) o cisplatino/pemetrexed. No constan estudios comparativos empleando carboplatino/paclitaxel. Deben ser planificados entre dos y cuatro ciclos. El tratamiento no debe exceder de las siete semanas.

Los esquemas de quimioterapia utilizados en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas se muestran en la tabla 12.6.

Tabla 12.6. Esquemas de quimioterapia utilizados en el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón de células no pequeñas

Esquema		Dosis	Vía de administración	Modo de administración
Cisplatino-Vinblastina (ciclos c/3 sem)	Cisplatino	100 mg/m²/día	Intravenoso Infusión: 1 h	Día 1
	Vinblastina	6 mg/m²/día	Intravenoso	Día 1
Cisplatino-Etopósido (ciclos c/3 sem)	Cisplatino	80 mg/m²/día	Intravenoso Infusión: 1 h	Día 1
	Etopósido	100 mg/m²/día	Intravenoso	Días 1-3
Carboplatino-Vinblastina (ciclos c/3 sem)	Carboplatino	AUC 4-6	Intravenoso	Día 1
	Vinblastina	6 mg/m²/día	Intravenoso	Día 1
Paclitaxel-Carboplatino (ciclos c/3 sem)	Paclitaxel	175 mg/m²/día	Intravenoso	Día 1
	Carboplatino	AUC 4-6	Intravenoso	Día 1
Paclitaxel-Cisplatino (ciclos c/3 sem)	Paclitaxel	175 mg/m²/día	Intravenoso	Día 1
	Cisplatino	100 mg/m²/día	Intravenoso Infusión: 1 h	Día 1
Cisplatino–Gemcitabina (ciclos c/3 sem)	Cisplatino	80 mg/m²/día	Intravenoso	Día 1
	Gemcitabina	1000 mg/m²/día	Intravenoso	Día 1 y 8
Carboplatino-Gemcitabina (ciclos c/3 sem)	Carboplatino	AUC 4-6	Intravenoso	Día 1
	Gemcitabina	1000 mg/m²/día	Intravenoso	Día 1 y 8

Rehabilitación respiratoria del paciente con criterio de tratamiento quirúrgico. Son acciones e intervenciones que se enuncian a continuación. Deben ser aplicadas a todos los pacientes a quienes se le realizarán operaciones mayores de cirugía torácica, tal y como se expresa en el carcinoma de células pequeñas candidato a tratamiento quirúrgico.

Seguimiento. Monitoreo de las complicaciones quirúrgicas o del tratamiento adyuvante. Examen físico y tomografía axial computarizada: semestral durante los dos primeros años, y luego, anual.

Estadio IIIB y IIIC. La terapia sistémica con quimioterapia o terapia dirigida es la base del tratamiento para la mayoría de los pacientes en estadio IIIB. Las terapias dirigidas (que pueden utilizarse en combinación con quimioterapia) también desempeñan un papel cada vez más importante en el tratamiento de determinados pacientes.[4,7]

Históricamente, el cáncer de pulmón no microcitico en estadio IIIB no se ha considerado curable, pero los avances en el tratamiento, incluido el desarrollo de nuevos fármacos quimioterápicos y terapias dirigidas, están prolongando la supervivencia y reduciendo los síntomas del cáncer mucho más de lo que se esperaba hace tan sólo unos años.[4,7]

- Quimio-radioterapia concurrente, seguido de durvalumab (si disponible) en pacientes no progresores.[10]
- Quimioterapia más radioterapia secuencial, en pacientes no aptos para quimio-radioterapia concurrente, seguido de durvalumab (si disponible) en pacientes no progresores.
- Quimioterapia.
- Radioterapia.

Cáncer de pulmón metastásico. Actualmente, la estrategia terapéutica en el escenario metastásico debe tener en cuenta los subtipos histológicos, edad, ECOG del paciente, las enfermedades asociadas y la determinación de dianas moleculares específicas.[4,7] Se justifica el tratamiento sistémico en la enfermedad avanzada para todos los pacientes con ECOG de 0 a 2, ya que prolonga la supervivencia, contribuye al control de síntomas y mejora la calidad de vida. En todo caso se recomienda la cesación tabáquica. La edad no es un factor limitante, en los pacientes geriátricos el ECOG es el factor más importante.

En relación al tumor, si hay lesión metastásica única debe realizarse biopsia. Si derrame pleural o pericárdico, debe confirmarse por citología. La primera línea de tratamiento incluye esquemas de quimioterapia sistémica similares al estadio IIIA no resecable (véase tabla 12.6) y quimioterapia e inmunoterapia, que se expone en la tabla 12.7.

Tabla 12.7. Esquemas de quimioterapia e inmunoterapia en el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón de células no pequeñas

Esquema de quimioterapia	Dosis	Vía de administración	Modo de administración
Pembrolizumab-carboplatino-pemetrexed (ciclos c/3 sem) (carboplatino por cuatro ciclos y pembrolizumab/pemetrexed hasta 35 ciclos)			
Pembrolizumab	200 mg	Intravenoso Infusión: 30 min	Día 1
Carboplatino	AUC 6	Intravenoso	Día 1
Pemetrexed	500 mg/m^2	Intravenoso	Día 1
Pembrolizumab-carboplatino-paclitaxel (ciclos c/3 sem) Carboplatino-paclitaxel por cuatro ciclos y pembrolizumab hasta 35 ciclos			
Pembrolizumab	200 mg	Intravenoso Infusión: 30 min	Día 1
Carboplatino	AUC 6	Intravenoso	Día 1
Paclitaxel	200 mg/m2	Intravenoso	Día 1
Atezolizumab-bevacizumab-carboplatino-paclitaxel (ciclos c/3 sem) Carboplatino/paclitaxel por 4-6 ciclos, atezolizumab y/o bevacizumab hasta pérdida del beneficio clínico o toxicidad inaceptable			
Atezolizumab	1200 mg	Intravenoso	Día 1
Bevacizumab	15 mg/Kg	Intravenoso	Día 1
Paclitaxel	200 mg/m2	Intravenoso	Día 1
Carboplatino	AUC 6	Intravenoso	Día 1
Atezolizumab (ciclos c/3 sem)			
Atezolizumab	1200 mg	Intravenoso	Día 1
Pembrolizumab (ciclos c/3 sem)			
Pembrolizumab	200 mg	Intravenoso Infusión: 30 min	Día 1
Nivolumab (ciclos c/14 días)			
Nivolumab	3 mg/Kg	Intravenoso	Día 1
Durvalumab (ciclos c/14 días)			
Durvalumab	10 mg/Kg	Intravenoso	Día 1

- Pacientes con PD-L1 mayor/igual al 50 %, ECOG 0 o 1 y sin mutaciones accionables:
  - Pembrolizumab monoterapia.
  - Atezolizumab monoterapia.
  - Cisplatino o carboplatino/pemetrexed/pembrolizumab (tumores no escamosos).
  - Carboplatino/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab (adenocarcinomas).
  - Nivolumab/ipilimumab más dos ciclos de quimioterapia (tumores escamosos y no escamosos).
- Pacientes sin mutaciones accionables, ECOG 0 o 1 independientemente del estado de PD-L1:
  - Cisplatino o carboplatino/pemetrexed/pembrolizumab (tumores no escamosos).
  - Carboplatino/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab (adenocarcinomas).
  - Nivolumab/ipilimumab más dos ciclos de quimioterapia (tumores escamosos y no escamosos).

La duración del tratamiento con inmunoterapia de mantenimiento debe estar basada en la tolerancia y el beneficio clínico, se puede valorar suspender el mismo a los dos años por el riesgo de toxicidad.

- Pacientes sin mutaciones accionables, ECOG 2:
  - Se debe considerar dobletes de quimioterapia basada en sales de platinos (sobre todo carboplatino), en algunos casos la monoterapia puede ser una opción de tratamiento (gemcitabina, docetaxel, pemetrexed).
  - Se recomienda tratamiento de soporte para los pacientes con ECOG 3 y 4.
- Pacientes sin mutaciones accionables y contraindicación (o no disponibilidad) a la inmunoterapia ECOG 0-2:
  - Quimioterapia basada en dobletes de sales de platino por cuatro ciclos y hasta un máximo de seis. La quimioterapia de régimen de cisplatino muestra mayor tasa de respuesta cuando se compara con carboplatino.
  - Si el tratamiento con sales de platino está contraindicado, debe considerarse el tratamiento con algún fármaco de tercera generación.
- Pacientes de la tercera edad con estado general ECOG 0 y 1: reciben igual beneficio de régimen de dobletes de platino que pacientes jóvenes, aunque con probabilidad de mayor toxicidad.

Segunda línea de tratamiento. El tratamiento después de la progresión se considera que mejora los síntomas relacionados con la enfermedad, así como la supervivencia:

- En pacientes con ECOG 0-2 tratados con inmunoterapia en primera línea, se puede considerar (en casos seleccionados) tratar nuevamente con inmunoterapia, sobre todo cuando el paciente mostró una buena respuesta y tolerancia.
- Considerar inmunoterapia como primera opción en los pacientes en los que no se pudo emplear esta modalidad terapéutica en primera línea de tratamiento. (atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab).

- En este escenario atezolizumab y nivolumab se recomiendan independientemente de la expresión de PD-L1, mientras que pembrolizumab se recomienda con PD-L1 mayor/igual a 1 %.
- Quimioterapia: docetaxel, pemetrexed; este último en histología no escamosa.
- Terapias dirigidas a dianas moleculares (tabla 12.8). Se recomienda realizar estudio molecular en todos los pacientes con adenocarcinoma pulmonar y tumores pulmonares mixtos con componente de adenocarcinoma, candidatos a tratamiento sistémico. Se recomienda realizar estudio molecular en pacientes seleccionados con estirpe epidermoide, en los casos de pacientes menores de 50 años, no fumadores o fumadores de menos de 15 cajetillas al año, largos periodos de tiempo como exfumadores (más de 15 años).
- Mutaciones del EGFR. Todos los pacientes con mutaciones sensibilizantes del EGFR deben recibir un fármaco inhibidor tirosina quinasa como primera línea de tratamiento.
- Se debe valorar osimertinib como tratamiento inicial en los casos de deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21, sobre todo en pacientes con metástasis en sistema nervioso central.
- Otras opciones en primera línea serian: gefitinib, afatinib, erlotinib, dacomitinib.
- Osimertinib o afatinib, se recomiendan en los casos de mutaciones sensibilizantes poco frecuentes (S768I, L861Q, y/o G719X).
- En los casos de progresión durante el tratamiento con los inhibidor tirosina quinasa de primera o segunda generación, se debe determinar la presencia de la mutación de resistencia T790M del exón 20, en plasma y/o en tejido obtenido al momento de la progresión.
- Los pacientes progresores en los que se detecte la mutación de resistencia T790M del exón 20, se benefician de recibir osimertinib como tratamiento de segunda línea, los que no son portadores de esta mutación deben ser tratados con quimioterapia basada en dobletes con sales de platinos.
- La combinación de carboplatino/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab puede ser considerada en aquellos pacientes progresores a las terapias con inhibidor tirosina quinasa, ECOG 0 y 1, sin contraindicaciones al empleo de inmunoterapia.

Reordenamiento del gen ALK. Se recomienda el empleo de alectinib, brigatinib o lorlatinib en primera línea. Los pacientes que progresan al tratamiento con un inhibidor tirosina quinasa de segunda generación, pueden ser tratados con lorlatinib. Tras la progresión a lorlatinib, se debe considerar el empleo de quimioterapia, otra opción es la combinación de carboplatino/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab.

- Reordenamiento ROS1: entrectinib (de elección para pacientes con metástasis cerebrales), crizotinib, ceritinib.
- Mutaciones BRAF: dabrafenib - trametinib
- Fusiones RET: selpercatinib, pralsetinib.
- Fusión NTRK1/2/3: larotrectinib, entrectinib.

Tabla 12.8. Fármacos dirigidos a dianas moleculares

Esquema		Dosis	Vía de administración	Modo de administración
Trametinib-dabrafenib	trametinib	2 mg, dividido en dos dosis	Oral	Cada día
	dabrafenib	300 mg, dividido en dos dosis	Oral	Cada día
Afatinib		40 mg	Oral	Cada día
Osimertinib		80 mg	Oral	Cada día
Dacomitinib		45 mg	Oral	Cada día
Gefitinib		250 mg	Oral	Cada día
Alectinib		1200 mg, 4 cápsulas de 150 mg dos veces al día	Oral	Cada día
Brigatinib		180 mg, iniciar con 90 mg cada día por una semana	Oral	Cada día
Lorlatinib		100 mg	Oral	Cada día

Se puede valorar emplear quimioterapia basada en dobletes con sales de platino combinada o no a la inmunoterapia como primera línea de tratamiento, para pacientes con amplificación MET, fusión NTRK, mutación HER2 y mutación del EGFR exón 20.

Radioterapia en la enfermedad avanzada. El tratamiento con radiaciones está indicado para el control de síntomas: dolor debido a masa torácica, metástasis óseas o compresión neural; hemoptisis, tos y disnea por obstrucción de las vías aéreas, (considerar braquiterapia si disponible), síndrome de vena cava superior, fractura ósea patológica y en metástasis del sistema nervioso central.

Cirugía en la enfermedad metastásica. Pleurodesis con talcaje en el derrame pleural recurrente. En ausencia de causas no malignas (neumonía obstructiva), el derrame de tipo exudativo o hemorrágico es considerado maligno, sin importar el resultado de la citología.

Pacientes con metástasis solitarias:

- En sistema nervioso central. Si el tumor primario es potencialmente curable (T1-2 N0-1 o T3N0), resección de la lesión cerebral seguida de la cirugía del pulmón, que puede ir precedida de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia. La adición de radioterapia holocraneal mejora el control local. Después de la resección de la lesión primaria, tratamiento adyuvante con quimioterapia o quimio-radioterapia.
- En glándula suprarrenal. Ante la sospecha, debe realizarse biopsia de la glándula para descartar la presencia de un adenoma. La suprarrenalectomía se considera en pacientes con tumor pulmonar potencialmente curable. El tratamiento recomendado es quimioterapia sistémica.
- En pulmón contralateral. La presencia de un nódulo solitario en el pulmón contralateral debe considerarse un segundo tumor y tratarse con intención curativa, si ambos tumores son potencialmente curables.

Evaluación de la respuesta. Durante el tratamiento, y al finalizar el mismo, se deben realizar estudios imagenológicos.

Seguimiento. En pacientes que responden, cada 3 meses durante el primer año. Debe realizarse examen físico, exámenes de laboratorio clínico que incluya LDH, radiografía de tórax, ultrasonido abdominal. Tomografía de tórax cada 6 meses. No existe consenso para los no respondedores, se debe realizar según las condiciones clínicas del enfermo.

Referencias Bibliográficas

1. Flores V, Neninger E, Paramo D, Ortiz RA, Alfonso S, Alsina SC, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Programa Integral para Control del Cáncer en Cuba. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2020. Disponible en:
2. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. Cancer Manag Res. 2019;11:943-953. DOI: https://doi.org/10.2147/CMAR.S187317
3. Pérez M, Roser Y, Muñoz L, Algar J, Romeo JL, Barneto I. Protocolo de cáncer de pulmón. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento. España: Servicio Andaluz de Salud, Hospital Universitario Reina Santa Sofia; 2008. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/cancer_pulmon.pdf
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-small cell lung cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(5):497-530. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025
5. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2(8):706-14. DOI: https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31812f3c1a
6. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21(1):3-17. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-018-1978-1
7. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275
8. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdx22
9. Kenmotsu H, Yamamoto N, Yamanaka T, Yoshiya K, Takahashi T, Ueno T, et al. Randomized phase III study of Pemetrexed Plus Cisplatin versus Vinorelbine Plus Cisplatin for completely resected stage II to IIIA nonsquamous Non-Small-Cell lung cancer. J Clin Oncol. 2020;38(19):2187-2196. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.19.02674
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379(24):2342-2350. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809697

.



Cáncer de pulmón de células pequeñas

Elia Neninger Vinageras, Haslen H. Cáceres Lavernia,
Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Boris Luis Torres Cuevas

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) constituye aproximadamente entre el 13 y el 15 % de los carcinomas broncogénicos. Se caracteriza por una elevada fracción de crecimiento y temprana diseminación metastásica.[1] Al diagnóstico, aproximadamente del 25 al 30 % de los pacientes presentan enfermedad en estadio limitado, es decir la enfermedad está confinada al hemitórax de origen (ganglios linfáticos hiliares y mediastinales, supraclaviculares ipsilaterales a la lesión tumoral), y un 70 % en estadio diseminado, ganglios supraclaviculares contralaterales y lesiones secundarias en otros órganos.[2] Con el tratamiento actualmente disponible los pacientes con estadio limitado alcanzan una mediana de supervivencia de 16 a 24 meses y los pacientes con diseminado de 6 a 12 meses, para una supervivencia a 5 años menor de un 14 %.[2,3]

Criterios diagnósticos

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la mayoría de los cánceres. Otros son historia de tabaquismo, antecedentes familiares y/o personales neoplásicos, tratamientos realizados, actividades laborales conocidas con potencial cancerígeno, historia de pérdida de peso.

Manifestaciones clínicas. El cáncer de pulmón de células pequeñas generalmente se presenta como una masa hiliar o en forma mediastinal, por lo que los síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico son la tos persistente y la disnea, aunque puede acompañarse de dolor torácico, hemoptisis o fiebre por neumonías de causa obstructiva. La invasión local o compresión de las estructuras torácicas adyacentes pueden manifestarse con disfagia, disfonía, síndrome de vena cava superior y, por la presencia de metástasis a distancia, trastornos neurológicos a causas de metástasis cerebral o dolor por

metástasis ósea.[4] En ocasiones, los síntomas pueden estar relacionados con los llamados síndromes paraneoplásicos, como son secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de Cushing, por la secreción de la hormona adrenocorticotrópica, degeneración cerebelar paraneoplásica, encefalomielitis, síndrome miasténico de Lambert-Eaton.[5]

Examen físico. La exploración física que debe incluir: ganglios supraclaviculares y escalenos, peso, talla, índice de masa corporal y estado funcional del paciente.

Pruebas básicas y/o confirmatorias para diagnóstico y estadiaje:

- Examenes hematológicos y hemoquímicos. Hemograma, coagulograma completo, grupo sanguíneo, función renal y hepática, glicemia, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa (GGT), bilirrubinas, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, calcio, fósforo, sodio, potasio y LDH.
- Radiografía simple de tórax. (postero-anterior y lateral) Permite valorar la localización del tumor, tamaño, contornos, cavitación, abscesos, otros elementos asociados (sospecha de adenopatías mediastinales, atelectasia, derrame pleural, retracción o desplazamiento mediastinal).
- Ultrasonido abdominal. Se indica fundamentalmente en busca de metástasis hepáticas y suprarrenales.
- Rastreo ganglionar periférico. Incluye todas las regiones ganglionares (axilares, fosas supraclaviculares, cuello, inguinales).
- Tomografía computarizada contrastada. De tórax y abdomen, aporta información más detallada sobre las características de la lesión, su localización y la relación con estructuras del mediastino o extensión a la pared torácica. Precisa cuando hay sospecha de infiltración vascular o compresión medular, presencia de ganglios mediastinales y supraclaviculares, así como para evaluar la presencia de metástasis hepáticas y/o suprarrenales. De cerebro, para descartar presencia de metástasis cerebral.
- Resonancia magnética nuclear de cerebro. Para descartar presencia de metástasis cerebral. De columna dorsal, si hay sospecha tomográfica de invasión de canal vertebral en pacientes potencialmente quirúrgicos. En tumores del surco superior, para evaluar invasión del cuerpo vertebral o invasión del plexo braquial.
- PET/CT (si disponible). Permite definir el estado de los ganglios mediastinales, fundamentalmente en aquellos pacientes que recibirán tratamiento quirúrgico, y para evaluar respuesta tumoral en terapia preoperatoria (neoadyuvante). Evita cirugías innecesarias (II B). De ser positiva, requiere confirmación histopatológica.
- Gammagrafía ósea. En casos que presenten dolores óseos o calcio sérico y fosfatasa alcalina elevadas.[6]

Procesos de estadiaje mediastinal no quirúrgicos:

- **Ultrasonografía endobronquial.** (EBUS) Alta precisión diagnóstica en la evaluación de la afectación ganglionar mediastínica, permite la toma de muestra a través de la aspiración transbronquial por aguja (EBUS-TNBA). Pueden ser evaluadas las estaciones

ganglionares mediastínicas altas (estación 1), paratraqueales superior (2R derecha, 2L izquierda), paratraqueal inferior (4R, 4L), subcarinal (estación 7), hiliar (10), interlobar (11) así como nódulos lobares (12). Otra indicación es el diagnóstico de carcinoma de pulmón primario o metastásico, cuando no hay lesión endobronquial visible y solo se observan adenopatías mediastínicas.[7]

- **Ultrasonografía endoscópica con punción aspirativa.** (USE-PA) La aspiración mediastinal por ultrasonido endoesofágico y la aspiración por aguja fina (EUS-FNA) fueron utilizadas por primera vez en el inicio de los años 90, hoy día es un método popular para el diagnóstico de una gran variedad de masas intraabdominales o intratorácicas, incluyendo las lesiones mediastinales. Es especialmente útil en el estadiaje del mediastino posterior (2L, 4L, 7, 8 y 9). La glándula suprarrenal izquierda también puede ser identificada y accesible para punción en el 97 % de los casos. La imagen ultrasonográfica observada en los casos de metástasis se ha llamado en «forma de gaviota». El lóbulo izquierdo del hígado también puede ser accesible a través de esta técnica. En manos expertas, alcanza una sensibilidad del 84 % y una especificidad del 99 %. Todo resultado negativo deberá corroborarse mediante mediastinoscopia o toracoscopía video-asistida.
- **Fibrobroncoscopia.** Permite evaluar el árbol bronquial, por lo menos hasta las divisiones segmentarias, y realizar el diagnóstico de malignidad mediante la biopsia bronquial directa, por cepillado y lavado del bronquio, o la aspiración por punción transbronquial de adenopatías metastásicas mediastinales, en particular del grupo subcarinal (N) y de lesiones submucosas. Facilita el estudio bacteriológico, micológico y BAAR de secreciones bronquiales.

Procedimientos de estadiaje mediante técnicas quirúrgicas. Se utilizan: mediastinoscopia (MED) mediastinotomía (MEDTM), mediastinoscopia cervical extendida (MEDCE) y videotoracoscopia.

- **Mediastinoscopia.** Es el estándar para la evaluación del mediastino. Indicada en lesiones potencialmente quirúrgicas, tumores T2 y T3, así como tumores centrales (IB). Es muy útil para evaluar la extensión mediastinal del tumor (T4) y confirmar la presencia de N2 y N3, adenopatías mediastinales mayores de 1 cm por TAC o positivas por PET-CT. Si no se cuenta con PET, la mediastinoscopia está indicada en los casos potencialmente quirúrgicos dada la baja sensibilidad de la TAC para evaluar los ganglios positivos en el mediastino (40 a 60 %). Con esta técnica es posible realizar biopsia de los ganglios paratraqueales, mediastínicos superiores y subcarinales anteriores (2R, 2L, 4R, 4L y 7), aunque se encuentra limitada para acceder a las estaciones 5, 6, 8 y 9. Tiene una sensibilidad del 95 % y especificidad de 100 %.
- **Videotoracoscopia.** Útil para el estadiaje, toma de muestras (citopatología o biopsia), valoración de resecabilidad (hilio pulmonar, mediastino) y para evaluar el tórax ante un derrame pleural con citología negativa. Permite toma de muestra para biopsia pleural (IIB). Indicada además en transoperatorio de pacientes con terapia neoadyuvante, para definir si se realiza el proceder definitivo.[7]

- **Estudio citopatológico.** En ganglios periféricos, lesiones subcutáneas sospechosas de ser metástasis, líquido pleural, pericárdico, o alguna otra posible localización extratorácica.
- **Biopsia de la lesión.** La confirmación histológica es obligatoria, ya sea tomada por broncoscopia o biopsia, citología aspirativa o biopsia transbronquial ante la presencia de adenopatías o lesiones submucosas; biopsia guiada por TAC; biopsia por *Tru-cut*; biopsia percutánea en lesiones periféricas, o estudio del espécimen quirúrgico. En este último, se debe precisar tamaño del tumor, margen de resección, número de ganglios positivos y su localización anatómica (previamente clasificados por el cirujano). Actualmente se prefiere la biopsia con aguja de corte (*Tru-cut*) sobre la aspiración con aguja fina (BAAF), ya que la primera proporciona tejido suficiente para estudios de patología, realización de inmunohistoquímica y genotipaje. Tiene una sensibilidad del 90 % y especificidad del 97 %; con una certeza del 96 % cuando la lesión mide más de 15 mm, pero cae hasta 74 % cuando su tamaño es menor.
- El diagnóstico patológico debe ser realizado de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2015, siempre que sea posible, para para aumentar la especificidad en el diagnóstico.[8]

Clasificación celular del cáncer de pulmón de células pequeñas. En la clasificación de la OMS no se retuvo la variante de cáncer de pulmón de células pequeñas, llamada carcinoma mixto de células pequeñas y células grandes. En la actualidad se divide en cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas combinado. El combinado incluye una mezcla de carcinoma de células pequeñas con componentes adicionales de cualquier tipo histológico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas.[8] No se requiere ningún porcentaje mínimo del componente adicional para un diagnóstico del tipo combinado, con la excepción de la mezcla de carcinoma neuroendocrino de células grandes y cáncer de pulmón de células pequeñas, en la que se requiere un componente mínimo del 10 % del primero.

- Carcinoma de células pequeñas.
- Carcinoma de células pequeñas combinado (es decir, cáncer de pulmón de células pequeñas combinado con componentes adicionales de cualquiera de los tipos histológicos de carcinoma de pulmón de células no pequeñas).
- El cáncer de pulmón de células pequeñas que surge de las células endocrinas forma un extremo de la gama de los carcinomas neuroendocrinos de pulmón. Los tumores neuroendocrinos incluyen los siguientes:
  - Carcinoide típico de grado bajo.
  - Carcinoide atípico de grado intermedio.
  - Tumores neuroendocrinos de grado alto, incluso el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Inmunohistoquímica. Casi todos los tipos de cáncer de pulmón de células pequeñas son inmunorreactivos para las citoqueratinas AE1/AE3 y CAM5.2 y del 85 al 90 % son positivos para el factor 1 de transcripción tiroidea (TTF1). Es importante definir entre cáncer de pulmón de células pequeñas y carcinoma de pulmón con diferenciación neuroendocrina a través de marcadores como: la molécula de adhesión de la célula neuronal (NCAM/CD56), sinaptofisina y cromogranina A. Cuando no es posible evaluar correctamente el Ki67 y se dificulta definir cáncer de pulmón de células pequeñas y tumor carcinoide, especialmente en muestras pequeñas con marcada necrosis que no permiten un coteo mitótico adecuado. El Ki67 en el cáncer de pulmón de células pequeñas se encuentra entre el 50 y el 100 %.[9]

Estudio citológico del esputo. Citología, bacteriología, BAAR y cultivo para tuberculosis.

Ecocardiograma. Permite determinar si existe compromiso de pericardio o corazón por el tumor. Evaluar la función cardiaca en pacientes con comorbilidades de este sistema, en todos los pacientes con posibilidades de ser sometidos a tratamiento quirúrgico y aquellos que recibirán tratamiento con medicamentos cardiotóxicos.

Pruebas funcionales ventilatorias. Estudio pre y posbroncodilatación, permite conocer la capacidad funcional respiratoria. Es de vital importancia para evaluar al paciente y decidir una resección pulmonar o tratamiento con radioterapia. Si valores limítrofes (VEF1 menor/igual que 35 %) o insuficientes:

- Realizar pruebas de ventilación/perfusión Te99.
- Realizar pruebas de caminata (400 m en 6 min) o subida de escalones (44 escalones).
- Realizar test de ejercicio cardiopulmonar con medición del pico de consumo de oxígeno en pacientes con riesgo alto/moderado (mayor de 15 mL/kg/min).[6]

Estadiaje. Aunque continúa vigente la clasificación por estadios de 1989 propuesta por la Administración de Veteranos de Estados Unidos (VA), que divide en enfermedad limitada y enfermedad extendida, La IASLC propuso aplicar la nueva clasificación TNM (8ª edición), basados en los análisis que demostraron que la supervivencia para la enfermedad limitada con N2 y N3 difiere significativamente de la enfermedad con N0 y N1. Hay una diferencia absoluta del 30 % en la supervivencia a 5 años entre los tumores en estadio IA y los tumores IIIB. La enfermedad en estadio limitado incluye T1, 2, cualquier N, M0 (no se incluye T3 y T4 por nódulos múltiples, enfermedad muy extensa para radioterapia) y el estadio diseminado se incluye cualquier T, N, M1a,b,c. Continúan aplicándose ambas clasificaciones.[2,10]

Tratamiento

Tratamiento en enfermedad limitada. El cáncer de pulmón de células pequeñas responde mejor a la quimioterapia y la radioterapia que el de células no pequeñas; sin

embargo, la cura resulta difícil de lograr debido a que cuenta con una mayor tendencia a la diseminación al momento del diagnóstico.[6,9]

Pacientes en estadio I (T1-2 N0): después de evaluación que incluya tomografía de tórax, abdomen y cráneo, así como PET-CT (si disponible) y mediastinoscopia, pueden ser considerados para resección quirúrgica (lobectomía) con disección mediastinal. Después de la resección (con disección mediastinal), si no se demuestra toma ganglionar (N0), llevaría tratamiento con quimioterapia adyuvante, mientras que si se demuestra un N1 llevaría quimio-radioterapia adyuvante.

Pacientes con estadios I-III: son potencialmente curables con quimioterapia (tabla 12.9) y radioterapia. Se recomienda que en este estadio sean tratados con régimen de cisplatino/etopósido en combinación con irradiación torácica. El tratamiento con radiaciones debe iniciarse después del segundo ciclo, considerando que la irradiación temprana concomitando con la quimioterapia es superior a la irradiación aplicada tardíamente. No se recomienda el uso de factor estimulador de colonia de granulocitos durante el tratamiento. En los pacientes en que se obtenga respuesta completa o parcial de la enfermedad, debe realizarse la irradiación profiláctica de sistema nervioso central.

Tabla 12.9. Esquemas de quimioterapia utilizados en el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón de células pequeñas, enfermedad limitada

Esquema de quimioterapia		Dosis	Vía de administración	Modo de administración
Cisplatino-Etopósido (4 ciclos c/3 sem)	Cisplatino	75 mg/m^2/día 25 mg/m^2/día	Intravenoso	Día 1 Día 1-3
	Etopósido	100 mg/m^2/día	Intravenoso	Días 1-3
Carboplatino – Etopósido (4 (ciclos c/3 sem)	Carboplatino	AUC 5 - 6	Intravenoso	Día 1
	Etopósido	100 mg/m^2/día	Intravenoso	Días 1-3

Tratamiento en enfermedad diseminada. Los pacientes con enfermedad extendida deben recibir tratamiento con quimioterapia de régimen cisplatino/etopósido e inmunoterapia (Tabla 12.10). Debe utilizarse carboplatino ante la contraindicación al cisplatino. En los pacientes en que se obtenga respuesta completa o una respuesta parcial muy buena de la enfermedad, debe considerarse la irradiación profiláctica de sistema nervioso central, aún en el escenario de la enfermedad avanzada, considerando la disminución del riesgo de metástasis cerebrales, y en la prolongación de la supervivencia.

Tabla 12.10. Esquemas de quimioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas, enfermedad extendida

Esquema de quimioterapia	Dosis	Vía de administración	Modo de administración
Carboplatino – Etopósido – Atezolizumab (4 ciclos c/3 sem) Mantenimiento Atezolizumab hasta toxicidad y/o progresión			
Carboplatino	AUC 5 - 6	Intravenoso	Día 1
Etopósido	100 mg/m^2/día	Intravenoso	Días 1-3
Atezolizumab	1200 mg	Intravenoso	
Cisplatino/ Carboplatino – Irinotecan (4 ciclos c/3 sem)			
Cisplatino	60 mg/m^2/día	Intravenoso	Día 1
Irinotecan	60 mg/m^2/día	Intravenoso	Días 1, 8, 15
Carboplatino	AUC 5	Intravenoso	Día 1
Irinotecan	50 mg/m^2/día	Intravenoso	Días 1, 8, 15

Pacientes mayores de 70 años. Se recomienda en pacientes P0 a 2 utilizar tratamiento estándar de quimio-radioterapia, pero preferentemente con carboplatino AUC 5 o 6, ajustada a la función renal.

Segunda línea de tratamiento. La recaída después de la primera línea de tratamiento debe ser la condición para la segunda línea de tratamiento, considerando el beneficio que reporta a la calidad de vida y a la supervivencia del enfermo. Los candidatos a segunda línea se seleccionan en base a la respuesta a la primera línea de tratamiento, tiempo transcurrido después del fin de la quimioterapia y la toxicidad residual al primer tratamiento. Se consideran sensibles a la primera línea cuando la recaída ocurre después de los 3 meses de finalizado el tratamiento, los que recaen antes de este período o progresan durante el tratamiento se clasifican como resistentes.

Considerar reinducción con el mismo régimen al cual tuvo respuesta, en pacientes sensibles al tratamiento de primera línea. Si resistencia a cisplatino-etopósido, se recomienda el régimen CAV o CDDP-Irinotecan (tabla 12.11). El paciente no debe recibir más de 6 ciclos de tratamiento.

Tabla 12.11. Segunda línea de tratamiento

Esquema de quimioterapia	Dosis	Vía de administración	Modo de administración
Ciclofosfamida-Doxorrubicina-Vincristina (CAV) (4 a 6 ciclos c/3 sem)			
Ciclofosfamida	750 mg/m^2/día	Intravenoso	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m^2/día	Intravenoso	Día 1
Vincristina	1,4 mg/m^2/día	Intravenoso	Día 1
Cisplatino- Irinotecan (4 a 6 ciclos c/3 sem)			
Cisplatino	30 mg/m^2/día	Intravenoso	Día 1 y 8
Irinotecan	65 mg/m^2/día	Intravenoso	Día 1 y 8

Tratamiento con radiaciones en la enfermedad extendida. Se recomienda la decisión individualizada sobre sitios metastásicos, para disminuir síntomas en dependencia de la necesidad de cada paciente.

Evaluación de la respuesta. Durante el tratamiento, y al finalizar el mismo, se deben realizar estudios imagenológicos. En pacientes que solo reciben quimioterapia se recomienda evaluar evolución clínica del paciente con un estudio de imagen después del segundo o el cuarto ciclo.

Seguimiento. En pacientes que responden, cada 3 meses durante el primer año. Debe realizarse examen físico, exámenes de laboratorio clínico que incluyan LDH, radiografía de tórax y ultrasonido abdominal. Tomografía de tórax cada 6 meses. No existe consenso para los no respondedores, se debe realizar según las condiciones clínicas del enfermo.

Rehabilitación respiratoria del paciente con criterio de tratamiento quirúrgico. Las acciones e intervenciones que se enuncian a continuación deben ser aplicadas a todos los pacientes a quienes se le realizarán operaciones mayores de cirugía torácica:

- La intervención de fisioterapia se iniciará en la fase preoperatoria para preparación, información y educación del paciente. Continuará en la fase posoperatoria de restauración de la función pulmonar y prevención de las complicaciones respiratorias.
- En todo momento es necesario hacer al paciente partícipe activo de su proceso de recuperación, lo que facilitará su reincorporación al entorno social y familiar en el menor tiempo posible.
- En el preoperatorio comenzará lo antes posible, tanto como la cirugía lo permita, al menos unos 4 o 5 días antes de la intervención quirúrgica. Se le explicarán y enseñarán al paciente las técnicas y el porqué de los ejercicios que va a tener que realizar después de la intervención.
- Se orientarán las trasferencias cama-silla y los movimientos de hombro y miembro superior del lado del pulmón que será operado, antes de que se presente el dolor asociado a la toracotomía.

- Se enseñaran: ejercicios de respiración diafragmática, expansión pulmonar, respiración con labios fruncidos, técnicas para expectorar tradicionales o con uso de dispositivos para expectorar como *flutter*, *cornet*, *acapella* (si disponible); maniobra de tos eficaz inmovilizando la herida asistida o autoasistida y el uso de incentivadores respiratorios (si disponibles).
- En el posoperatorio inmediato, paciente ventilado:
  - Cinesiterapia pasiva o movilizaciones pasivas, tratando de alcanzar los 90° de abducción de hombro. Desde el primer momento se aconseja movilizar el raquis suavemente en los rangos de movilidad que los dispositivos de intubación y drenaje lo permitan, aspiración de secreciones.
- Una vez desconectado del respirador:
  - Alivio del dolor: que comenzará por la reeducación postural en semisentado y el decúbito lateral, que se adoptará según sea posible y recomendado en cada caso. Medidas de contención de la incisión quirúrgica para la tos y en procederes que aumente la presión torácica. Masaje, cuya técnica a utilizar será de fricción a nivel paravertebral y de amasamiento en la cintura escapular, evitando acciones muy amplias alrededor de la cánula de drenaje.
  - Ejercicios: diafragmáticos, de espiración lenta prolongada con labios fruncidos, ejercicios de expansión costopulmonar.
  - Técnicas de drenaje y expulsión de secreciones bronquiales (técnicas de ciclo activo, de variación de flujo aéreo o con *flutter*, *cornet* u otro dispositivo según disponibilidad).
  - Cinesiterapia activa de miembros superiores e inferiores.
  - Espirometría incentivada a un volumen pulmonar alto, para evitar atelectasia, que se calculará según sea el tipo de intervención realizada (lobectomía o neumectomía) de 10 a 20 repeticiones cada 1 o 2 horas. Continuará como tratamiento una vez dado de alta, se calculará según su nueva capacidad vital para realizar varias veces al día (según disponibilidad del dispositivo).
  - La deambulación debe orientarse lo más precozmente posible, se aumentará en dependencia de la recuperación.

El entrenamiento global en el ejercicio, incluidos el de resistencia de las extremidades superiores e inferiores y de estiramientos, es un componente esencial en un programa global de rehabilitación pulmonar, que se valorará al alta según la evolución presentada por el enfermo.

Referencias bibliográficas

1. Alvarado Luna G, Morales Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now? a review. Transl Lung Cancer Res. 2016;5(1):26-38. DOI: https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13

2. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F. Staging small cell lung cancer: Veterans administration lung study group versus International Association for the Study of Lung Cancer–what limits limited disease? Lung Cancer. 2002;37(3):271–276. DOI: https://doi.org/10.1016/s0169-5002(02)00072-7
3. Arriola E, Trigo JM, Sánchez Gastaldo A, Navarro A, Perez C, Crama L, et al. Prognostic value of clinical staging according to TNM in patients with SCLC: A real-world surveillance epidemiology and end-results database analysis. JTO Clin Res Rep. 2021;3(1):100266. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100266
4. Sakin A, Turgut EA , Aybek M, Usta AA, Koşan O , Çelik K, et al. Factors affecting survival in small cell lung cancer. Eur J Gen Med. 2016;13(3):37-41. DOI: https://doi.org/10.29333/ejgm/81903
5. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2020;12(10):6253-6263. DOI: https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.88
6. Dingemans AM, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(7):839-853. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207
7. Terán MD, Brock MV. Staging lymph node metastases from lung cancer in the mediastinum. J Thorac Dis. 2014;6(3):230-236. DOI: https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.18
8. Travis W, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-1260. DOI: https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630
9. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, et al. Small cell lung cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(12):1441-1464. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0058
10. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the clinical and pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(3):300–311. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.10.008.



Cáncer de mama en estadios tempranos

Jorge Luis Soriano-García, Noyde Batista-Albuerne,
Iván Ramón-Concepción, Maritza González-Blanco

En Cuba, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en la incidencia de cáncer en la mujer, si se excluye el cáncer de piel. Sin embargo, no es de las tasas más altas en la región, ni en el mundo. El país se incluyó en el cuarto grupo de riesgo a nivel mundial. El riesgo de enfermar por cáncer de mama para las mujeres cubanas es similar a la de países de Centroamérica, que son las tasas más bajas.

En América Latina existe una variabilidad en cuanto a la incidencia. En el último período, Argentina, Brasil, y Uruguay presentaron las mayores tasas en un rango de 67,7 a 71,9 por 105, mientras que Bolivia y El Salvador presentaron las más bajas con un rango de 7,9 a 12,7 por 105. En Cali, Colombia, han reportado un incremento a través del tiempo de 27,0 en la década del 60 hasta 48,0 por 105 mujeres en el período 2003-2012.[1]

Esta guía abarca los tumores malignos epiteliales no metastásicos que ocurren en la glándula mamaria, incluyendo algunas situaciones especiales, como el carcinoma inflamatorio y el cáncer que se desarrolla en el embarazo.

Criterios diagnósticos

Anamnesis. Antecedentes patológicos familiares de cáncer de mama; antecedentes patológicos personales de cáncer de mama previo, hiperplasia atípica (ductal-lobular), síntomas actuales (nódulo de mama, dolor, descarga por el pezón) y su tiempo de aparición, historia ginecológica de la paciente (edad de la menarquia, menopausia, paridad y edad del primer parto, uso de anticonceptivos orales).[2-5]

Examen clínico. Examen de la mama afectada: inspección y palpación, con la paciente sentada y en decúbito supino, características del tumor (tamaño en milímetros, consistencia, contornos, sensibilidad, superficie, localización,

movilidad, fijación a la pared torácica, alteraciones de la piel de la mama, areola o pezón. Descarga por el pezón (si es unilateral o bilateral, espontánea o provocada y sus características: serosa, serohemática, hemática). Presencia de ganglios axilares o en fosa supraclavicular y características de los mismos (tamaño, número, consistencia, movilidad: precisar si están fijos entre sí o a la pared). Examen general (estado general y presencia de metástasis en cuero cabelludo, cuello o abdomen). Examen de la mama contralateral y regiones ganglionares regionales. Deben descartarse otros tumores sincrónicos: colon, ovario, y endometrio.[2-5]

Exámenes básicos y/o confirmatorios para diagnóstico y estadiaje:

Exámenes hematológicos y hemoquímicos: para evaluar fundamentalmente función renal, hepática y hematológica. No deben faltar las pruebas de función hepáticas, fosfatasa alcalina y calcio.[2-5] Es imperativo la evaluación del estado menopáusico. De ahí que, si existen dudas, deberán realizarse mediciones de los niveles séricos de estradiol y de la hormona estimulante del folículo (FSH).

Imágenes específicas de la mama:

- Ecografía de mama.
- Mamografía (Mx). Se deberá realizar bilateral, en las vistas laterales y cráneo-caudales. El resto de las vistas se realizarán a consideración del imagenólogo. El informe deberá realizarse según la clasificación por categorías BI-RADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*).

Imágenes para estadiaje:

- Si el estadio clínico es IIIA (T3N1M0), considerar:
  - Gammagrafía ósea.
  - Ecografía y/o tomografía (abdominal y pélvica).
  - Radiografía y/o tomografía de tórax.

En estadios más tempranos, solo se realizan estudios adicionales, según lo indiquen los signos o los síntomas:

- Gammagrafía ósea, si se presenta dolor óseo localizado o niveles elevados de fosfatasa alcalina.
- Ecografía y/o tomografía (abdominal y/o pélvica), si se presentan niveles elevados de fosfatasa alcalina, anomalías en las pruebas funcionales hepáticas, síntomas abdominales o anomalías en el examen físico abdominal o pélvico.
- Radiografía y/o tomografía de tórax, si se presentan síntomas pulmonares.

No se recomienda la realización de PET/CT por alto índice de falsos negativos en la detección de lesiones pequeñas (< 1 cm) o de bajo grado, y baja sensibilidad en la detección de metástasis en ganglios axilares. No se recomienda la realización de CA 15,3, por su baja sensibilidad y especificidad.

- Otros: electrocardiograma, grupo y factor (preoperatorio).
- Resonancia magnética, la prueba dinámica con contraste intravenoso es la prueba con mayor sensibilidad para detectar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad. Para definir con mayor exactitud el tamaño tumoral y su localización en la mama (distancia a la piel, al complejo areola-pezón y al músculo pectoral), y para el estudio de extensión, en la valoración de respuesta a tratamiento sistémico primario, carcinoma de mama heredo-familiar y/o en pacientes BRCA positivas, carcinoma lobulillar invasivo, casos discrepantes de tamaño (entre Mx, US y EF) que puedan tener impacto en la decisión terapéutica, pacientes candidatas a irradiación parcial de la mama y metástasis axilares de carcinoma oculto de mama.
- Biopsia:
  - Con aguja gruesa (BAG, 18-16-14-12 G) se deberá realizar en nódulo o hallazgo ecográfico sospechoso de malignidad con categoría BI-RADS 4 o BI-RADS 5; nódulo con categoría BI-RADS 3, si se asocian otros factores de riesgo o si existe aumento o cambio de tamaño; distorsión parenquimatosa o asimetrías nuevas o en crecimiento, o con hallazgos asociados; microcalcificaciones sospechosas y/o adenopatías sospechosas. Si el nódulo no es palpable, debe ser guiada por ultrasonido o mamografía (por estereotaxia). La confirmación histológica es obligatoria. El diagnóstico patológico final se realiza acorde a la clasificación histológica de los tumores epiteliales malignos de la mama de la OMS (tabla 12.12).[2-5]
  - Punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Se utilizarán los criterios citológicos: No útil o insatisfactoria, negativo de células neoplásicas, sospechoso de células neoplásicas o positivo de células neoplásicas. Se indica solo en adenopatías sospechosas de malignidad o como alternativa a la biopsia en casos seleccionados. La evaluación patológica posoperatoria de la pieza quirúrgica se realizará acorde al sistema pTNM, que incluye los criterios estandarizados de reporte.[2-5]

El análisis de las matrices de expresión génica ha dado como resultado, el reconocimiento de varios subtipos diferentes de cáncer de mama. Una clasificación simplificada, en la que los subtipos definidos por criterios clínico-patológicos son similares, pero no idénticos a los subtipos intrínsecos moleculares y representan una aproximación adecuada. Este método utiliza la definición de inmunohistoquímica de los receptores de estrógeno (RE) y receptores de progesterona (RP), la detección de la sobre-expresión y/o amplificación del oncogén HER-2 y el índice de proliferación (Ki-67).

Tabla 12.12. Subtipos intrínsecos y definición clínico-patológica

Subtipos Intrínsecos RE y RP		Definición Clínico-Patológica		
		HER-2	Ki-67	
Luminal A		Positivos	Negativo	bajo (≤ 20 %)
Luminal B	HER-2 negativo	RE y/o RP positivos	Negativo	alto (> 20 %)
	HER-2 positivo	RE y/o RP positivos	Sobre-expresado o amplificado	cualquier valor
Rico en HER-2 positivo (no luminal)		RE y RP negativos	Sobre-expresado o amplificado	
Triple negativo		RE y RP negativos; HER-2 negativo 85 % fenotipo *basal-like* (CK5/6, CK14, EGFR)		

Leyenda: RE, receptores de estrógeno. RP, receptores de progesterona.

Estadiaje. Se utiliza el Sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios vigente de la AJCC del 2018 para cáncer de mama.

Tratamiento

Criterios de tratamiento. En cuanto al tratamiento, el cáncer de mama se puede dividir en:

- Carcinoma no invasivo puro, que incluyen al carcinoma lobular in situ (LCIS) y al carcinoma ductal in situ (DCIS) (estadio 0).
- Carcinoma invasivo quirúrgico, local y regional, con o sin carcinoma no invasivo asociado (tumores en estadio clínico I, II y algunos estadios IIIA).
- Carcinoma invasivo no quirúrgico local y regional, con o sin carcinoma no invasivo asociado (tumores en estadio clínico IIIB, IIIC y algunos estadios IIIA).
- Carcinoma metastásico o recurrente (estadio IV). Este último será abordado en otro protocolo.

La opción quirúrgica que se le plantea a una paciente con cáncer de mama (ya sea infiltrante o in situ) depende de varios factores:

- Decisión en un comité multidisciplinario.
- Opinión de la paciente.
- Características de la mama: tamaño, ptosis, asimetría natural en tamaño y en altura.
- Subtipo y extensión tumoral (tamaño, multifocalidad y multicentricidad).
- Localización tumoral (división mamaria en ocho segmentos según deformidades de tumorectomía sin remodelación).

La cirugía conservadora es el tratamiento quirúrgico de elección en la mayoría de los casos. La cirugía conservadora debe buscar tanto el control de la enfermedad como el resultado cosmético aceptable. Solo tiene las contraindicaciones siguientes:

- Imposibilidad de realizar tratamiento radioterápico.
- Mala relación entre el tamaño de la mama y el tamaño tumoral (sobre todo mamas pequeñas y cuando el volumen a extirpar supera el 25 % del volumen mamario). Esta situación puede darse cuando se indica cirugía primaria, o cuando se obtiene una mala respuesta o respuesta "parcheada" tras tratamiento sistémico primario.
- Rechazo de la paciente a conservar la mama.
- Localización tumoral en segmentos de alto riesgo de deformidad, tras exéresis de tejido (que no pueda solucionarse con un patrón oncoplástico, ni con tratamiento sistémico primario).
- La multicentricidad es una contraindicación relativa (pacientes seleccionadas, con T menor de 20 mm, sin componente intraductal extenso asociado y en las que, con un patrón oncoplástico, se puedan conseguir márgenes libres y un resultado cosmético aceptable).[2-5]

Carcinomas no invasivos. El objetivo del tratamiento del carcinoma in situ puro es prevenir la ocurrencia de enfermedad invasiva o diagnosticar el desarrollo de un componente invasivo, cuando aún se encuentra localizado en la mama. Si se encuentra enfermedad invasiva, aun microinvasiva, en el análisis patológico o al momento de la repetición de la exéresis, la mastectomía o el estadiaje de los ganglios linfáticos axilares, se debe tratar según el protocolo de carcinoma invasivo adecuada para el estadio.

Carcinoma lobular in situ. Se recomienda:

- Observación. Es la opción recomendada en las mujeres diagnosticadas con carcinoma lobular in situ puro.
- Mastectomía bilateral con o sin reconstrucción. En circunstancias especiales, como el caso de las mujeres con mutaciones del BRCA 1 o 2 (si disponible) o fuertes antecedentes familiares de cáncer de mama bilateral.
- Debe considerarse el uso de tamoxifeno como estrategia de reducción del riesgo en mujeres con carcinoma lobular in situ que se controlan por observación.
- Seguimiento. Exámenes clínicos cada 6 meses en los dos primeros años, y luego, anual. Se deberá realizar mamografía anual en pacientes que se controlan con la observación clínica.[2-5]

Carcinoma ductal in situ. Se recomienda una de las opciones siguientes:

- Tumorectomía y radiación.
- Mastectomía total y/o reconstrucción.
- Tumorectomía seguida de observación clínica.

En las pacientes que presentan carcinoma ductal in situ y evidencias de enfermedad diseminada en la mamografía (en dos o más cuadrantes), en otros exámenes de diagnóstico por imagen, exámenes físicos o en la biopsia, es necesaria la mastectomía total sin disección de los ganglios linfáticos. No se ha establecido estrictamente la definición de margen negativo en el carcinoma ductal in situ. Los márgenes mayores de 10 mm son adecuados, pero puede ser excesivo y comprometer el resultado estético; los márgenes menores de 2 mm son inadecuados. En caso de que el margen próximo (menor de 1 mm) sea el superficial o el profundo, al tratarse de barreras anatómicas, no sería necesario la re-exéresis. Podría ser una indicación de sobreimpresión de radioterapia en el lecho de la tumorectomía.

Se puede considerar el tratamiento con tamoxifeno como una estrategia para reducir el riesgo de recurrencia del cáncer de mama ipsilateral en:

- Mujeres con carcinoma ductal in situ tratadas con conservación de la mama, en especial en las pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores de estrógeno positivos.
- Pacientes tratadas con cirugía con conservación de la mama y radioterapia.
- Pacientes tratadas con exéresis aislada.

También se puede considerar el tamoxifeno o inhibidores de aromatasa como una terapia de reducción del riesgo de cáncer de mama contralateral en mujeres con carcinoma ductal in situ tratadas con tumorectomía (con o sin radioterapia) y en mujeres con carcinoma ductal in situ tratadas con mastectomía.

Seguimiento. Exámenes clínicos cada 6 meses en los dos primeros años y, luego, anual. Se deberá realizar mamografía anual. En las pacientes que reciben cirugía conservadora, deberá realizarse la primera mamografía de seguimiento 6 a 12 meses después de finalizar la radioterapia con conservación de la mama. En las pacientes que reciben tamoxifeno, deberá realizarse chequeo ginecológico anual (examen físico y ecografía ginecológica/pélvica).

Carcinoma invasivo:

Consideraciones generales: No se recomienda la mastectomía profiláctica de la mama contralateral en un cáncer de mama unilateral conocido y tratado con mastectomía. Especialmente, no se recomienda en ninguna paciente el uso de la mastectomía profiláctica contralateral en una mama que se haya tratado con cirugía conservadora de la mama. Las mujeres tratadas con mastectomía son candidatas adecuadas para la reconstrucción mamaria y se les ofertará según disponibilidad, dándole mayor prioridad a las pacientes jóvenes.

Las indicaciones para la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) son: carcinomas infiltrantes T1, T2 y algunos T3, siempre que la axila sea clínica, ecográfica y patológicamente negativa (si procede, ya sea citológica o histológicamente); pacientes con diagnóstico de carcinoma intraductal con indicación de mastectomía o tumores en una localización anatómica que pueda comprometer la realización de una biopsia selectiva del ganglio centinela posterior. Si la cirugía es conservadora, sin sospecha clínica ni radiológica de

infiltración, no es necesario el estadiaje de la axila. Se contraindica su uso en: carcinoma inflamatorio o infiltración axilar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.

No constituyen contraindicaciones para biopsia selectiva del ganglio centinela cuando se realiza biopsia escisional previa: siempre que no aparezcan criterios de exclusión; cirugía plástica mamaria de aumento o reducción previa; tumores multifocales y multicéntricos; radioterapia previa de mama y/o axila; biopsia selectiva del ganglio centinela previa por carcinoma. También las mujeres gestantes o puérperas lactantes, previa retirada de la lactancia 24 horas, utilizar la mínima dosis posible de radiotrazador.

Si la biopsia selectiva del ganglio centinela no se puede realizar o es positivo para metástasis, se realiza la disección formal de los ganglios linfáticos axilares. La disección axilar tradicional de nivel I y II exige que se envíe para su evaluación patológica al menos 10 ganglios linfáticos, para poder estadiar con precisión la axila. La disección del nivel III se realizará solo si se presenta enfermedad macroscópica evidente en los ganglios de nivel I o II.

Radioterapia. En términos de dosis y fraccionamiento, se recomiendan esquemas de hipofraccionamiento moderado (15 o 16 fracciones de menor/igual a 3 Gy/fracción) para la radioterapia posoperatoria rutinaria.

- Se recomienda la radioterapia posmastectomía (RTPM) para:
  - Pacientes de alto riesgo, incluidas aquellas con márgenes de resección afectados, más de 3 ganglios linfáticos axilares afectados, tumores T3 y T4; también debe considerarse en pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares positivos.
  - En T1 y T2 se valorará de forma individual la irradiación de la pared, cuando existan alguno de estos factores de riesgo: invasión linfovascular, grado 3, T mayor/igual a 2 cm, margen estrecho o afecto no ampliable, sobre todo en pacientes menores de 50 años. Se valorará la sobreimpresión en la cicatriz solo en caso de enfermedad residual.

Se pueden emplear los mismos fraccionamientos que para la irradiación de la glándula mamaria, tanto el fraccionamiento convencional (50 Gy a la pared torácica en 5 fracciones de 2 Gy por semana) como hipofraccionamiento moderado (40,05 Gy con 5 fracciones de 2,67 Gy por semana). El tratamiento se podrá realizar con técnicas de RTC3D, IMRT y, si se precisara, se pueden emplear técnicas de breath-hold.

- Se recomienda radioterapia sobre áreas ganglionares:
  - Tras biopsia selectiva del ganglio centinela, se irradiarán las cadenas ganglionares de los niveles I, II, III y la fosa supraclavicular en todos los casos con ganglios positivos, independientemente del número o carga tumoral, y en caso de T4 tras mastectomía.
  - Tras linfadenectomía, se irradiarán los niveles III y la fosa supraclavicular en todos los casos de ganglios positivos o vaciamiento insuficiente (menos de 10 ganglios). Los niveles I y II se irradiarán solo en caso de enfermedad residual, infiltración masiva de grasa periganglionar o vaciamiento insuficiente.

La irradiación de la cadena mamaria interna estará indicada siempre, si hay afectación clínica o histológica, y habrá que considerarla en caso de los siguientes factores de riesgo:

pacientes premenopáusicas, tumor mayor/igual a T3, tumor de cuadrantes central/internos o afectación axilar N2/N3. La dosis a las áreas ganglionares será la misma y con el mismo fraccionamiento seleccionado para la mama o la pared torácica.

- Después de la reconstrucción mamaria inmediata, se puede administrar radioterapia posoperatoria, si está indicado, y se requiere un enfoque multidisciplinario e interactivo que involucre a la paciente para individualizar la mejor combinación de secuencia y tipo de reconstrucción mamaria y radioterapia.
- En la neoplasia intraepitelial (carcinoma ductal in situ), se recomienda la radioterapia de mama completa para la mayoría de las mujeres que se someten a una cirugía conservadora, aunque la omisión de la radioterapia es una opción para pacientes con enfermedad de bajo riesgo y se puede considerar el refuerzo del lecho tumoral para pacientes con mayor riesgo de recaída local.
- La radioterapia posmastectomía no se recomienda para carcinoma ductal in situ.

Tratamiento sistémico. La elección de las terapias debe basarse en el riesgo de recaída, la sensibilidad prevista al tratamiento, el beneficio y toxicidad del tratamiento, edad biológica, estado de salud general, enfermedades asociadas y las preferencias del paciente (tabla 12.13).

Tabla 12.13. Estrategia general del tratamiento sistémico según los diferentes subtipos del cáncer de mama

Subtipo	Tipo de tratamiento	Observaciones
Luminal A	Terapia endocrina solamente	Considerar quimioterapia en alta carga tumoral (T ≥ 3 y/o N ≥ 4)
Luminal B (HER-2 negativo) *	Quimioterapia + Terapia endocrina (para la mayoría de los casos)	
Luminal B (HER-2 positivo)	Quimioterapia + anti-HER2 + Terapia endocrina	Si hay contraindicaciones para el uso de quimioterapia, se puede considerar la terapia endocrina + anti-HER2
HER-2 positivo (no luminal)	Quimioterapia + anti-HER2	
Triple negativo	Quimioterapia	

(*) Para tipos histológicos especiales, proponen Terapia endocrina para histologías con respuesta endocrina (cribriforme, tubular y mucinosa), quimioterapia para histologías con respuesta endocrina de alto riesgo (medular, metaplásica) y ningún tratamiento sistémico para las de bajo riesgo con histologías endocrinas sin respuesta (adenoideo quístico y apocrino).

El tratamiento sistémico adyuvante debe comenzar preferiblemente dentro de las 3 a 6 semanas posteriores a la cirugía. La terapia sistémica neoadyuvante debe comenzar tan pronto como se complete el diagnóstico y el estadiaje (idealmente dentro de las dos a cuatro semanas). Todos los cánceres de tipo luminal deben tratarse con terapia endo-

crina, excepto aquellos con una alta carga de enfermedad que deben ser tratados con quimioterapia.

Terapia endocrina (hormonoterapia, HT). Está determinada por la menopausia.

- Pacientes premenopáusicas:
  - Tamoxifeno durante 5 a 10 años es un tratamiento estándar.
  - Las pacientes que se vuelven posmenopáusicas durante los primeros 5 años de tamoxifeno, pueden cambiar a letrozol, según el riesgo previsto de recurrencia tardía.
  - En pacientes que requieren quimioterapia y recuperan la menstruación, se debe considerar seriamente la supresión de la función ovárica a la terapia hormonal.
  - Se puede considerar reemplazar el tamoxifeno con un inhibidor de la aromatasa en pacientes de alto riesgo. Si se usa, exige supresión de la función ovárica eficaz, con un control bioquímico regular de los niveles de estrógeno.
  - En pacientes menores de 35 años que no requieran quimioterapia, se sugiere una combinación de supresión de la función ovárica con la terapia hormonal.
  - La supresión de la función ovárica durante la quimioterapia no debe ser el único método de preservación de la fertilidad utilizado en caso de embarazo deseado.
- Pacientes posmenopáusicas;
  - Los inhibidores de aromatasa y el tamoxifeno son tratamientos considerados estándar.
  - Los inhibidores de aromatasa (letrozol o anastrozol) se pueden usar después de 2 o 3 años de tamoxifeno, o como terapia adyuvante prolongada, luego de 5 años de tamoxifeno.
  - La terapia hormonal adyuvante extendida debe discutirse con todos los pacientes, excepto aquellos con un riesgo muy bajo de recaída, aunque se desconocen la duración y régimen óptimos. Solo hay un beneficio mínimo para el uso de inhibidores de aromatasa por más de 5 años.

Se debe recomendar a los pacientes que se someten a supresión de la función ovárica o que reciben inhibidores de aromatasa que tengan una ingesta adecuada de calcio y vitamina D3, e idealmente, se les debe realizar densitometría ósea.

Quimioterapia. Los tratamientos quimioterápicos adyuvantes han contribuido a reducir de forma sustancial la recurrencia de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con cáncer de mama; sin embargo, los beneficios absolutos de la quimioterapia en pacientes con un riesgo bajo de recurrencia pueden no ser lo suficientemente importantes frente a los riesgos que este tipo de terapia conlleva.

Las pruebas genómicas Mammaprint®, Oncotype DX®, EndoPredict® y Prosigna™ son pruebas de expresión genética con la finalidad de pronosticar el riesgo de recidiva o mortalidad en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama. Estas pruebas genéticas se basan en la expresión diferencial de un determinado número de genes en células sanas y en células tumorales. A pesar que varias sociedades científicas internacionales recomiendan el uso de las plataformas anteriormente mencionadas, solo Oncotype® ha sido validado para predecir el beneficio de la quimioterapia adyuvante en la reducción del riesgo de recidiva.

En Cuba no se puede acceder a estas plataformas. No obstante, ante la ausencia de estas pruebas, se puede recomendar el uso de la herramienta on-line desarrollada por Rohit Bhargava y colaboradores, de la Universidad de Pittsburgh, que puede seleccionar de forma certera más del 70 % de los pacientes con indicaciones de realización de las pruebas anteriormente mencionadas:

- La quimioterapia debe administrarse durante 12 a 24 semanas (4 a 8 ciclos).
- El tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes es el régimen secuencial a base de antraciclinas y taxanos, aunque se pueden usar cuatro ciclos de quimioterapia a base de antraciclinas o taxanos, o ciclofosfamida-metotrexato-5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes de menor riesgo.
- Los regímenes no basados en antraciclinas pueden usarse en pacientes con riesgo de complicaciones cardiacas.
- Los compuestos de platino no deben usarse de forma rutinaria en el entorno adyuvante.
- Deben considerarse esquemas de dosis densa respaldados por factor estimulante de colonias de granulocitos, particularmente en tumores altamente proliferativos.
- Los bisfosfonatos se recomiendan en mujeres con niveles bajos de estrógenos, especialmente si tienen un alto riesgo de recaída, y en pacientes con pérdida ósea relacionada con el tratamiento.
- El tratamiento de pacientes ancianos con cáncer de mama inicial debe ir precedido de una evaluación geriátrica y luego adaptarse a la edad biológica (no cronológica). Los pacientes aptos para la quimioterapia deben recibir un régimen estándar y se deben considerar regímenes menos agresivos para pacientes frágiles.

Terapia anti-HER-2. Trastuzumab (neo) adyuvante debe administrarse a todos los pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo sin contraindicaciones para su uso, con la posible excepción de casos seleccionados de muy bajo riesgo, como los tumores T1aN0.

- Un año de trastuzumab (neo) adyuvante es el estándar para la mayoría de los pacientes positivos para HER-2, pero se puede considerar un curso de 6 meses para pacientes altamente seleccionados y de bajo riesgo que reciben quimioterapia con antraciclinas y taxanos.
- EL trastuzumab no debe administrarse de forma concomitante con quimioterapia (basada en antraciclinas), pero se puede combinar de forma segura con quimioterapia sin antraciclinas (taxanos), el uso concomitante es más eficaz que el tratamiento secuencial.
- Es obligatoria la monitorización cardiaca periódica, antes de iniciar y durante el tratamiento con trastuzumab.
- Se puede considerar un año de tratamiento con trastuzumab-pertuzumab combinado, comenzando antes o después de la cirugía, en pacientes de alto riesgo (fundamentalmente con ganglios positivos).
- En los casos de enfermedad invasiva residual, después de completar la terapia combinada neoadyuvante de quimioterapia y anti-HER-2, el trastuzumab adyuvante debe

ser reemplazado por ado-trastuzumab emtansina (TDM-1), si existe disponibilidad. En caso contrario, se prefiere la utilización de combinación de trastuzumab más pertuzumab, aunque no existan ensayos clínicos que respalden tal recomendación.

Triples negativos. La quimioterapia adyuvante convencional (antraciclinas más taxanos de forma secuencial) continúa siendo el pilar fundamental, excepto pacientes con T1aN0 que tienen muy buen pronóstico, incluso sin su administración. Dado el comportamiento clínico agresivo de muchos carcinomas triple negativos y la ausencia de otros tratamientos complementarios eficaces, se recomienda la quimioterapia adyuvante para todos los tumores mayores de 0,5 cm sin afectación axilar y para aquellos con afectación axilar independientemente del tamaño tumoral.[6]

A diferencia de lo publicado en neoadyuvancia, no existen estudios aleatorizados que demuestren el beneficio de la utilización de platinos adyuvantes en pacientes con carcinomas triple negativos no seleccionados, ni en mujeres con mutación de BRCA. En la actualidad se recomienda el uso preferente de quimioterapia neoadyuvante para la mayoría de estos tumores.

Neoadyuvancia. El tratamiento primario consiste en administrar un tratamiento sistémico después del diagnóstico histológico del tumor, pero antes del tratamiento loco-regional (habitualmente cirugía), en la enfermedad no metastásica. También se le conoce como tratamiento preoperatorio, primario o de inducción. Tiene como ventajas el tratamiento precoz de las micrometástasis; facilitar cirugías menos mutilantes, al hacer operables tumores considerados irresecables; aumentar la tasa de cirugías conservadoras de la mama entre candidatas a mastectomía; disminuir la tasa de linfadenectomías axilares (en caso de biopsia del ganglio centinela tras neoadyuvancia); facilitar importante información pronóstica, fundamentalmente en tumores triple negativo y HER-2 positivo (HER2+); servir como examen de quimiosensibilidad *in vivo* (valorar la respuesta clínica/radiológica/patológica), y puede condicionar y ayudar a optimizar el tratamiento adyuvante.

Se valora indicar neoadyuvancia en toda paciente con diagnóstico histológico y estadio clínico II y III, sobre todo si el tumor pertenece a los subtipos HER-2+ o triple negativo y/o el único motivo por el que no puede beneficiarse de una cirugía conservadora sobre la mama es el tamaño tumoral (o una relación desfavorable volumen tumoral/volumen mamario), en tumores inoperables o de dudosa resecabilidad (inflamatorios, T4, N2, N3) su indicación está fuera de toda duda.

- Se recomiendan antraciclinas secuenciales y taxanos para la mayoría de los pacientes.
- Se puede considerar la adición de un compuesto de platino en el triple negativo y/o en pacientes con mutaciones deletéreas BRCA1/2.
- Cuando se usa tratamiento sistémico primario, todo el tratamiento con quimioterapia debe administrarse antes de la operación.
- En triple negativo de alto riesgo que no logra una respuesta patológica completa después de la neoadyuvancia estándar, se puede considerar 6 a 8 ciclos de capecitabina (valorar riesgo/beneficio).

- En pacientes posmenopáusicas con tumores receptores estrogénicos positivos, HER-2 negativos que requieren tratamiento sistémico primario y sin una indicación clara de quimioterapia, se debe considerar la terapia hormonal preoperatoria (4 a 8 meses o hasta la respuesta máxima) y continuar después de la cirugía.[7]

Los sistemas de gradación recomendados actualmente son: el sistema RCB (*Residual Cancer Burden*) y el sistema de Miller y Payne (MP). La diferencia fundamental entre ambos es que el primero aporta información pronóstica a partir del estatus postratamiento y el sistema MP aporta información de respuesta al tratamiento comparando el porcentaje de células tumorales en el tumor inicial con el del tumor residual tras tratamiento sistémico primario.

Cirugía reconstructiva. Actualmente la indicación de reconstrucción mamaria corresponde a toda mujer que deba ser sometida a mastectomía por cáncer de mama y que no tenga contraindicaciones médicas u oncológicas para ello. La reconstrucción mamaria no afecta la recurrencia de la enfermedad o la supervivencia, por lo que las expectativas y los deseos de la paciente son fundamentales en el proceso de toma de decisiones.[8]

La reconstrucción mamaria podrá realizarse de forma inmediata (sin o con conservación de piel) o diferida (cuando no pueda ser inmediata). Los cuatro pilares fundamentales a la hora de recomendar un tipo de reconstrucción son:

- Lateralidad. Por razones obvias de simetría y necesidad de tejido para la reconstrucción.
- Necesidad o uso previo de radioterapia. A pesar de las mejoras en los tratamientos radioterápicos, es innegable el efecto perjudicial que producen sobre los resultados de la reconstrucción, en especial, la reconstrucción con implantes. En los casos en los que no se dispone de la posibilidad de uso de tejido autólogo, es preferible diferir la reconstrucción, hasta seis meses o un año tras terminar los tratamientos.
- Disponibilidad de tejido autólogo para la intervención que se pretende realizar. No solo se debe a que exista tejido transplantable, sino que la lesión en la zona donante sea aceptable si se desea reconstruir con tejido autólogo.
- Deseo de la paciente.

Las únicas contraindicaciones absolutas que se contemplan a la hora de ofrecer reconstrucción inmediata son las siguientes:

- No deseo de la paciente.
- Riesgo quirúrgico alto, no asumible para la intervención planteada.
- Invasión local extensa, con necesidad de resección amplia, dificultad para asegurar márgenes y necesidad de estrecho seguimiento de las recidivas locales.

Integración de la radioterapia en la reconstrucción mamaria. Si se realizará radioterapia adyuvante es mejor la reconstrucción con tejido autólogo. Es recomendable diferir la reconstrucción mamaria hasta pasados unos meses del fin de la radioterapia. La irradiación de prótesis mamaria empeora discretamente la cosmética, en especial por la contractura capsular. También puede producirse radiodermitis con pérdida de elasticidad de la piel. La eficacia de la irradiación no se ve alterada por la prótesis o el expansor.

La planificación dosimétrica debe estar basada en imágenes de tomografía y ser tridimensional. Los estudios con dosimetrías repetidas *in vivo* no revelan cambios significativos con la dosis prescrita. Las variaciones de dosis disminuyen con el aumento de la energía utilizada, por tanto, la irradiación debe hacerse con altas energías. Se desaconseja la técnica con equipos de cobalto. El volumen mamario afectado por estas variaciones es muy pequeño.

La irradiación de expansores tisulares debe iniciarse cuando el periodo de expansión ha finalizado, aunque por razones cosméticas es preferible el cambio del expansor a prótesis definitiva antes de comenzar la irradiación. Los estudios dosimétricos de expansores revelan un aumento discreto de la dosis alrededor de la parte metálica (radiación dispersa), que no parece contribuir de forma significativa en la alteración de la cosmética.

En pacientes que han recibido radioterapia, si hay lesiones posradiación, se recomienda utilizar en primer lugar técnicas autólogas, aunque también es posible realizar técnicas mixtas. Si no hay lesiones posradioterapia, se recomiendan técnicas autólogas o mixtas, aunque la utilización de expansores no está totalmente contraindicada.

Valoración psicológica de las pacientes con reconstrucción mamaria. Se recomiendan distintos momentos de medida psicológica: prequirúrgica y a los 3, 6 y 12 meses tras la cirugía. El apoyo y orientación se puede ofrecer a lo largo de todo el proceso, desde el momento del diagnóstico hasta la fase terminal. Los objetivos principales de la intervención psicológica son mejorar la calidad de vida de la paciente y facilitar la adaptación a la enfermedad oncológica. Como objetivos secundarios: disminuir las reacciones emocionales negativas como la ansiedad, el miedo, la tristeza, la rabia, la depresión, entre otros; disminuir las náuseas y vómitos anticipatorios, el dolor; mejorar la autoestima, la comunicación con las personas del entorno, principalmente la pareja, la percepción de control; facilitar estrategias de afrontamiento adecuadas. En definitiva, facilitar el proceso de adaptación de la persona a una situación de gran adversidad.

Cáncer de mama inflamatorio. El cáncer de mama inflamatorio es una forma agresiva y poco frecuente de cáncer de mama que requiere de los criterios siguientes:[2-5]

- Antecedentes de haber sido diagnosticada como mastitis que no responde al tratamiento con antimicrobianos luego de una semana de terapia.

- Comienzo rápido de un eritema de la mama.
- Presencia de edema dérmico (piel de naranja) en un tercio o más de la piel de la mama y un borde palpable en el eritema.
- Incremento de la temperatura local de la mama.
- Presencia o no de masa palpable subyacente, con o sin ganglios linfáticos regionales y/o anomalías del pezón.
- Duración generalmente inferior a seis meses

Por definición, el tumor primario del cáncer de mama inflamatorio se clasifica como T4d, aunque no presente ninguna masa específicamente evidente en la mama. El diagnóstico diferencial incluye celulitis de la mama y mastitis.

Los criterios patológicos son:

- Confirmación patológica de carcinoma invasivo por una biopsia con aguja gruesa.
- Presencia de los émbolos tumorales linfovasculares en la dermis, mediante biopsia por ponche de la piel.

Todos los tumores del cáncer de mama inflamatorio deberán ser evaluados para determinaciones de HER-2 y receptores hormonales. Estos tumores tienen sobre-expresión mayor del HER-2 que los no inflamatorios, al igual que una mayor incidencia de receptores hormonales negativos. En el diagnóstico por imagen radiológico se observa engrosamiento de la piel y, en algunos casos, una masa subyacente. Se deberán realizar los exámenes recomendados al inicio de este protocolo para realizar un efectivo estadiaje.

Consideraciones del tratamiento. A toda mujer con un diagnóstico de un cáncer de mama inflamatorio, se le debe administrar quimioterapia sistémica como tratamiento primario, que consistirá en una combinación de antraciclinas con taxanos de forma secuencial, previo a cirugía. El número de ciclos no debe ser inferior a seis, y administrado en un período de 4 a 6 meses.

- Se añadirá trastuzumab en todos aquellos casos en que se sobre−exprese el HER−2, ya que se asocia a una mayor tasa de respuestas completas patológicas en este sub/grupo de pacientes.
- El monitoreo de la respuesta a la quimioterapia primaria sistémica incluye una combinación de examen físico y evaluación radiológica.
- El único método de cirugía definitiva que debe ofrecérsele a la mujer tratada con quimioterapia primaria por un cáncer de mama inflamatorio es la mastectomía radical modificada.
- No se recomienda la reconstrucción mamaria inmediata, ni la mastectomía profiláctica de la mama contralateral.
- Se recomienda la radioterapia posmastectomía y la dosis deberá ser escalada a 66 Gy en el subgrupo de pacientes menores de 45 años, márgenes quirúrgicos positivos o estrechos, o tener 4 o más ganglios linfáticos axilares comprometidos, luego de la qui-

mioterapia sistémica primaria, o aquellas que tuvieron una pobre respuesta preoperatoria.
- No se recomienda la mastectomía en pacientes con cáncer de mama inflamatorio que no responden a la quimioterapia prequirúrgica. Debe considerarse la administración adicional de quimioterapia sistémica o radioterapia prequirúrgica en estas pacientes. Realizar la mastectomía y administrar tratamiento posterior, según se describe anteriormente, en las pacientes que respondan a esta terapia secundaria.
- Tratar a las pacientes con cáncer de mama inflamatorio en estadio IV o recurrente, según las guías correspondiente.

Cáncer de mama en el embarazo. La evaluación de la paciente embarazada con sospecha de cáncer de mama debe incluir un examen físico, con especial atención a los ganglios linfáticos mamarios y regionales. La mamografía realizada con un protector es segura y tiene una precisión mayor al 80 %. Se puede realizar la ecografía de los ganglios linfáticos mamarios y regionales para evaluar la extensión de la enfermedad y guiar la biopsia hasta el 100 %. La técnica diagnóstica recomendada es la biopsia con aguja gruesa, que permite contar con tejido para la confirmación histológica de la enfermedad invasiva y proporciona tejido adecuado para los análisis de los receptores hormonales y los HER-2.[2-5]

El estadiaje de la paciente embarazada con cáncer de mama se puede orientar según el estadio clínico de la enfermedad. En los tumores T1 y T2, con ganglios axilares negativos, por medios clínicos, se recomienda radiografía torácica (con protector), evaluación de la función hepática y renal y hemograma completo. En las pacientes con tumores T3 o con ganglios axilares clínicamente positivos, se puede realizar una ecografía hepática y considerar el examen de detección por resonancia magnética de la columna dorsal y lumbar (sin contraste), además de los exámenes mencionados anteriormente. La presencia de metástasis puede modificar el plan terapéutico e influir en la decisión de la paciente sobre la continuación del embarazo.

Desde el punto de vista terapéutico, se recomienda:
- Primer trimestre del embarazo (si la paciente decide continuar el embarazo):
  - Mastectomía y/o estadiaje axilar y quimioterapia adyuvante (comienzo en el segundo trimestre) y/o radioterapia adyuvante posparto y/o terapia hormonal adyuvante posparto.
- Segundo trimestre del embarazo:
  - Mastectomía y estadiaje axilar.
  - Cirugía conservadora de la mama y estadiaje axilar y quimioterapia adyuvante y/o radioterapia adyuvante posparto y/o terapia hormonal adyuvante posparto.
  - Quimioterapia neoadyuvante, mastectomía o cirugía conservadora y estadiaje axilar y radioterapia adyuvante posparto y/o terapia hormonal adyuvante posparto.
- Tercer trimestre del embarazo: primera o segunda opciones del segundo trimestre del embarazo.

Manejo de los síndromes hereditarios. Se estima que entre el 10 y 15 % de los casos de cáncer de mama y ovario se pueden explicar dentro de un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer. En el 30 % de estos casos se identifica una mutación patogénica en línea germinal, mayoritariamente en BRCA1 y BRCA2, que son los genes principales de alto riesgo implicados en el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH).[9]

Las pacientes con cáncer de mama portadoras de mutación patogénica en genes de predisposición hereditaria a dicho cáncer requieren seguimiento clínico, radiológico y analítico, ajustado a las cirugías oncológicas y profilácticas que se hayan realizado. Si se conserva la mama, se ofrece exploración clínica semestral y seguimiento radiológico anual. La resonancia magnética como complemento de la mamografía aumenta significativamente la sensibilidad de la pesquisa en mujeres con mutaciones BRCA1/2, en comparación con la mamografía sola. Además, se debe realizar ecografía ginecológica anual y determinación del marcador sérico CA-125.

La anexectomía profiláctica está indicada en estas pacientes a partir de los 35 años, en mutaciones de BRCA1, y de los 40 años, en BRCA2, una vez cubierto el deseo genésico. Se conoce el papel protector de esta cirugía respecto a la reducción de riesgo de cáncer de mama, sobre todo en pacientes premenopáusicas.

Criterios clínico-rehabilitadores. Pacientes recién operadas (48 h) de cáncer de mama, con independencia de las técnicas quirúrgica empleada, sin aparentes limitaciones, objetivas o subjetivas en el posquirúrgico inmediato, y las con limitaciones reales del normal movimiento del miembro superior correspondiente por condiciones previas por cambios degenerativos de la articulación del hombro (artrosis), inmovilidad continuada, elongación del miembro en el acto quirúrgico, etcétera.[10]

Referencias bibliográficas

1. Galán AYH, Iglesias VY, Kindelán VG, Planas CS, Fernández GLM. Incidencia de cáncer en Cuba en el 2017. Rev Cub Oncol. 2021;19(3):e_155. Disponible en: https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/155
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(8):1194-220. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173
3. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol. 2019;30(10):1541–1557. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235
4. Ayala de la Peña F, Andrés R, García SJA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer. Clin Trasl Oncol. 2018;21(1):18-30. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-018-1973-6

5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast Cancer. Version 3. 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines
6. Batista N, Soriano JL, Tacoronte R, Ramón I, Lima M, González J, et al. Supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo en etapas tempranas. Rev Cubana Oncol, 2020;18(3):e_45. Disponible en: https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/45
7. Ramón I, Soriano JL, Valenciano ML, Batista N, Lima M, Duvergel D, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer mamario temprano Her-2 positivo tratadas con trastuzumab endovenoso en adyuvancia. Rev Cubana Oncol. 2021;19(1):e_91. Disponible en: https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/91
8. Acea NB. Cirugía oncológica de la mama. 4a ed. Madrid: Elsevier; 2019. p. 171-309.
9. González SS, Ramón Y, Cajal T, Aguirre E, Alés MJE, Andrés R, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer. Clin Transl Oncol. 2019;22(2):193-200. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0
10. Sociedad Americana contra el Cáncer. Ejercicios después de la cirugía del cáncer de seno. Oklahoma; 2019. Disponible en: http://www.cancer.org/es/cancer-de-seno/tratamiento/cirugía-del-cancer-de-seno/ejercicios –tras-la-cirugia-contra-el-cancer-de-seno.html



Cáncer de mama avanzado

Jorge Luis Soriano-García, Noyde Batista-Albuerne, Iván Ramón-Concepción

El cáncer de mama constituye la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer cubana. A pesar de los grandes avances logrados en el diagnóstico temprano de la enfermedad, el 10 % de las pacientes llegan a las consultas en etapas metastásicas, y entre el 40 y el 50 % de aquellas que fueron tratadas sufren una recaída en el transcurso de la historia natural de la enfermedad. Este protocolo de actuación abarca los tumores malignos epiteliales de la mama en estadios avanzados (metastásicos), incluyendo el cáncer recurrente.[1]

Criterios diagnósticos

Anamnesis. Ver protocolo de actuación de cáncer de mama avanzado.[1] Debe precisarse, además, estado menopáusico y enfermedades asociadas; antecedentes detallados del tumor primario, su biología, manejo y estado del último seguimiento; antecedentes de la enfermedad recurrente y/o metastásica, sitios previos de compromiso, tratamientos previos recibidos y efectos secundarios; síntomas actuales, estado general (escala ECOG) y preferencias de la paciente.[2]

Examen clínico. Examen de la mama afectada: inspección y palpación, con la paciente sentada y en decúbito supino: características del tumor (tamaño en milímetros, consistencia, contornos, sensibilidad, superficie, localización, movilidad, fijación a la pared torácica, alteraciones de la piel de la mama, areola o pezón). Descarga por el pezón (si es unilateral o bilateral, espontánea o provocada y sus características: serosa, serohemática, hemática). Presencia de ganglios axilares o en fosa supraclavicular y características de los mismos (tamaño, número, consistencia, movilidad: precisar si están fijos entre sí o a la pared). Examen general (estado general y presencia de metástasis en cuero cabelludo,

cuello o abdomen). Examen de la mama contralateral y regiones ganglionares regionales. Debe descartarse otros tumores sincrónicos: colon, ovario, y endometrio.[1,2]

Exámenes básicos y/o confirmatorios para diagnóstico y estadiaje:

- Exámenes hematológicos y hemoquímicos: para evaluar función renal, hepática y hematológica, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina y calcio. CA-15,3: Es particularmente útil en aquellas pacientes que presentan niveles elevados al inicio del tratamiento y, especialmente, en los que no tienen una enfermedad metastásica medible. Un cambio solo en los marcadores no debe hacer cambiar la estrategia terapéutica iniciada.[3]
- Biopsia aspirativa con aguja gruesa (tru-cut®): es imprescindible en estos estadios, para confirmación histológica y realizar determinación de receptores hormonales (RE, RPg), HER-2 y Ki-67. Siempre que sea posible, accesible y las condiciones generales de la paciente lo permitan, deberá realizarse biopsia de alguna de las lesiones metastásicas, aunque sea una enfermedad metastásica evolutiva. Deben evitarse las biopsias de metástasis óseas debido a las limitaciones técnicas de la detección de biomarcadores en tejido descalcificado.[3]

Pueden existir variaciones de hasta el 20 % de las pacientes en el escenario metastásico con respecto al tumor primario. No se sabe qué características biológicas deben impulsar la toma de decisiones de tratamiento, por lo que deberán considerarse las características biológicas de la enfermedad al inicio. El grado de heterogeneidad de los biomarcadores y el tipo de tratamiento recibido podría inducir una selección de clones resistentes a una terapia dirigida específica y la carga de la enfermedad. Se debe considerar la heterogeneidad tumoral para cada nueva línea de tratamiento, por lo que una nueva biopsia puede ser apropiada en casos de respuesta mixta.[1-4]

- Otros biomarcadores. En base a la disponibilidad para la práctica clínica y/o ensayo clínico, podrán evaluarse otros biomarcadores que hoy día son relevantes:
  - Estado de mutación de línea germinal BRCA1/2 en cáncer de mama metastásico (CMM) HER-2-negativo.
  - Estado del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) en el cáncer de mama triple negativo (CMMTN).
  - Subunidad alfa catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CA) en cáncer de mama metastásico RE/RP-positivo, HER-2-negativo.
  - Si están disponibles las terapias correspondientes, podría incluirse, la inestabilidad de microsatélites (MSI), carga de mutación tumoral (MTB) y estado de los genes de fusión del receptor de tirosina quinasa neurotrófica (NTRK).[5]

Estadiaje y evaluación de riesgo. Imágenes específicas de la mama:

- Ecografía de mama y mamografía. Referidas en el protocolo de cáncer de mama temprano, fundamentalmente para el cáncer de mama metastásico de nuevo diagnóstico.

- Ecografía y tomografía axial computarizada. Ecografía de abdomen y pelvis. Tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis.
- Tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética nuclear de cráneo. Las imágenes cerebrales no deben realizarse de rutina en todos los pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico inicial de cáncer de mama metastásico o durante el seguimiento de la enfermedad. No obstante, los pacientes con cáncer de mama metastásico (HER-2+ o triple negativo) tienen tasas más altas de metástasis cerebrales en el diagnóstico inicia, lo que puede justificar imágenes cerebrales orientadas al subtipo, si la detección de metástasis en el sistema nervioso central afectara la elección de la terapia sistémica. Los pacientes sintomáticos siempre deben someterse a imágenes cerebrales, preferiblemente con resonancia magnética. Si se sospecha compresión medular, se prefiere la realización de resonancia magnética.[1-5]
- Gammagrafía ósea. Si es positiva, deberá complementarse con radiografía y/o tomografía y/o resonancia de la región potencialmente afectada. Las gammagrafías óseas repetidas son un pilar de la evaluación de las metástasis predominantes y/o solo óseas. La interpretación de la imagen puede confundirse durante los primeros meses de tratamiento, fundamentalmente si la terapia hormonal es la que se está utilizando.
- PET/CT: No es recomendado su uso como rutina del estadiaje mínimo. Solo debe ser reservado para situaciones específicas, como en recaídas sospechadas, pero no confirmadas por los exámenes iniciales, o para confirmar una posible enfermedad oligometastásica. La PET-CT podría proporcionar una guía más temprana en el control de metástasis solo óseas o predominantemente óseas, pero se necesitan ensayos prospectivos para estudiar el impacto en las decisiones de tratamiento y la supervivencia.
- Otros. Grupo y factor (preoperatorio). La evaluación cardíaca (electrocardiograma y ecocardiograma), en particular en pacientes con HER-2, y aquellas elegibles para quimioterapia basada en antraciclinas.

La modalidad de imagen elegida al inicio del estudio también debe usarse para el seguimiento de la enfermedad, a fin de garantizar la comparabilidad. No hay evidencia de que ningún enfoque de estadiaje o monitoreo proporcione un beneficio de supervivencia sobre cualquier otro. El intervalo entre la toma de imágenes y el inicio del tratamiento debe ser ≤ 4 semanas. La evaluación de la respuesta debe realizarse cada 2 a 4 meses, según la dinámica de la enfermedad, ubicación, extensión de la metástasis y tipo de tratamiento. Los intervalos de control de la enfermedad no deben acortarse, ya que esto no brinda un beneficio de supervivencia, puede causar daños emocionales para el paciente y económicos para el sistema sanitario. Es aceptable un control menos frecuente, en particular para la enfermedad indolente. Si se sospecha progresión de la enfermedad, se deben realizar pruebas adicionales de manera oportuna, independientemente de los intervalos planificados.

Pronóstico. Un número de factores clínicos y biológicos están asociados con respuestas clínicas a largo plazo, que son relevantes para la selección del tratamiento y determinar

el pronóstico (estado general, localización metastásica ósea o en partes blandas, escaso número de sitios metastásicos, receptores hormonales positivos, HER-2 negativos, ILE mayor de 2 años, no haber recibido tratamiento adyuvante o para la enfermedad metastásica). Por otra parte, se han diseñado múltiples modelos predictivos pronósticos en el cáncer de mama metastásico, basado en las características clínicas y del tumor. En el período de implementación del presente protocolo, se propone el índice pronóstico utilizado y validado por el Grupo Español de Investigaciones en Cáncer de Mama (GEICAM) a partir de la base de datos "ALAMO", que tiene muchas analogías con la utilizada en la institución (tabla 12.14).[4]

Tabla 12.14. Factores pronósticos clínicos y biológicos asociados con la respuesta

Variable	Clasificación	Valor
Edad al diagnóstico (años)	< 35	0
	36 - 50	1,4
	51 - 75	1,4
	> 75	3
Etapa al diagnóstico	I	0
	II	1,5
	III	1,7
Estado de receptores hormonales	RE y/o RP positivos	0
	RE y/o RP negativos	1,3
Grado histológico	I	0
	II	1,3
	III	1,6
Extensión extracapsular	No	0
	Sí	1,2
Índice ganglionar	< 0,25	0
	0,25 - 0,75	1,3
	0,75	1,4
Quimioterapia neo y/o adyuvante	No	0
	Sí	0,7
Sitio dominante de metástasis	Partes blandas	0
	Hueso	2,8
	Pulmón	3,9
	Visceral	4,5
Número de sitios de recurrencia	Aislados	0
	Múltiples	1,3

Tabla 12.14. Continuación.

Variable	Clasificación	Valor
Cirugía a la recurrencia	No	0
	Sí	0,8
Radioterapia a la recurrencia	No	0
	Sí	1,1
Número de fármacos en la quimioterapia de la enfermedad metastásica	0	1,3
	1	1,4
	2	1,2
	3	0
Número de líneas hormonales en enfermedad metastásica	0	2,4
	1	1,5
	≥ 2	0
Respuesta a la 1ra línea de tratamiento	Respuesta a cirugia	0
	Receptores hormonales	1,7
	Progresión	3,7
	No evaluable	2,2
Índice pronóstico	Puntuación total	
Riesgo bueno	< 13,5	
Riesgo intermedio	13,51 – 15,6	
Riesgo malo	> 15,6	

Leyenda: RE, receptores de estrógeno. RP, receptores de progesterona.

Cáncer de mama recurrente

La incidencia de la enfermedad recurrente local ipsilateral, después de cirugía conservadora más radioterapia, es del 10 %, con una supervivencia a 5 años de 65 %; mientras que la recurrencia en la pared torácica luego de la mastectomía es de 4 %, con una supervivencia de 50 % a 5 años.[2–20] Los factores de riesgo para recurrencia loco–regional son: edad menor de 40 años, márgenes microscópicos positivos, ganglios positivos y número de éstos, componente intraductal extenso, invasión vascular, grado nuclear 3, tamaño tumoral mayor de 2 cm, tumor *basal-like* o triple negativo contra luminal, marcadores de proliferación elevados, entre otros.[6]

A todas las pacientes que presenten una sospecha de alguna recurrencia deberán ser "re-estadiadas":

- Recidiva local después del tratamiento conservador: reaparición del cáncer en la mama, incluyendo la mama *per se* y la piel.
- Recidiva local después de la mastectomía: reaparición del cáncer en la pared torácica homolateral, incluyendo la piel.

- Recidiva regional o ganglionar, puede ocurrir tanto en el tratamiento conservador como en la mastectomía. Es la que se produce en las regiones ganglionares homolaterales, en axila, cadena mamaria interna, región supraclavicular o infraclavicular.

Recidiva local tras tratamiento conservador. La frecuencia de la recaída local a los 10 años es del 10 %, es más frecuente en los primeros 5 años. La forma de presentación más frecuente es la de un tumor no doloroso en la mama. Puede pasar inadvertido durante un tiempo al confundirse con cambios posquirúrgicos o por lesiones fibrosas a consecuencia de la radioterapia. No obstante, es importante la autoexploración mamaria de las pacientes tratadas de forma conservadora, ya que hasta un tercio de las recidivas palpables no se verán en la mamografía (sobre todo en el lecho quirúrgico) hasta pasado un tiempo. Se debe valorar la indicación de completar el diagnóstico por la imagen con la ecografía. [6]

El método de detección es por mamografía y/o exploración clínica. Las opciones terapéuticas son:

- Mastectomía. Es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, ya que, si el tratamiento conservador fue correcto, la mama ya ha recibido radioterapia. En ocasiones, al efectuar resecciones amplias, no se pueda realizar un cierre primario y se debe recurrir a la utilización de colgajos músculocutáneos, con músculo dorsal ancho o recto anterior del abdomen. Cuando se decida realizar reconstrucción inmediata es preferible emplear colgajos, ya que tienen mejores resultados estéticos y menor número de complicaciones que cuando se realiza la reconstrucción con implantes.
- Segunda cirugía conservadora. Se puede valorar la realización de un segundo intento de cirugía conservadora en pacientes seleccionadas, sobre todo si no habían recibido radioterapia tras la cirugía previa, ya que luego se puede completar la cirugía con radioterapia. El riesgo de una nueva recaída local tras este nuevo intento conservador es más elevado.
- Re-irradiación. Algunas pacientes pueden tratarse con cirugía y radioterapia externa del lecho tumoral, administrar 50 Gy en 25 fracciones, usando electrones.
- Cirugía axilar. La conducta variará según el tratamiento previo: si se realizó linfadenectomía axilar completa, no hay que realizar cirugía axilar. Si se realizó linfadenectomía axilar selectiva (ganglio centinela), se puede valorar la realización de un nuevo ganglio centinela, o la linfadenectomía axilar completa.
- Tratamiento sistémico. Los pacientes con metástasis a distancia deben ser sometidos a tratamiento sistémico y valorar el tratamiento quirúrgico según resultados. Hay pocos datos sobre el papel del tratamiento sistémico en la recaída, pero cuando se administra aumenta la supervivencia. El tipo de tratamiento sistémico variará según la paciente, las características de la recaída local, el tratamiento previo que hayan recibido, la expresión de receptores hormonales y HER−2.

Recidiva local tras mastectomía. Las recaídas locales después de la mastectomía suelen presentarse como uno o más nódulos asintomáticos en la piel o tejido celular subcutáneo

de la pared torácica, cerca o sobre la cicatriz de la mastectomía, o en los colgajos cutáneos. La mayoría de las recaídas se producen en los tres primeros años después de la cirugía. También pueden presentarse como recaídas en el pectoral, en la pared torácica, cambios inflamatorios cutáneos, sin masa subyacente y como carcinoma en coraza.

Los factores clásicos y más importantes de incremento del riesgo de recaída local tras la mastectomía son el tamaño tumoral, número de ganglios comprometidos, edad, permeación linfática y vascular. Los tumores triple negativos se asocian a mayor número de recaídas locales. La recaída local se acompaña hasta en el 40 % de los casos de recaída ganglionar a nivel axilar, supraclavicular o en cadena mamaria interna; y hasta el 30 % de los casos con metástasis a distancia.[6]

Las opciones de tratamiento son:

- Cirugía. El tratamiento será quirúrgico siempre que sea posible, extirpando la lesión con márgenes de resección libres. En algunos casos con grandes recaídas puede ser necesaria la utilización de diversas técnicas de cirugía oncoplástica y reparadora, requiriendo el empleo de prótesis para reconstruir defectos de la pared torácica y la utilización de colgajos músculocutáneos. Se ha descrito la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía de la recaída local, con buenos resultados.
- Radioterapia. En pacientes no irradiadas previamente, la radioterapia sobre la pared torácica y las áreas ganglionares es una buena opción para el control loco–regional, minimizando el riesgo de nuevas recaídas. La dosis empleada habitualmente es de 50 Gy y dosis mayores no mejoran el control local, salvo en grandes recaídas (mayores de 4 cm), en la que se requieren 60 Gy.
- Tratamiento sistémico. El tratamiento sistémico con quimioterapia, terapia endocrina y/o anticuerpos monoclonales dependerá de las características individuales de cada caso.

Recidiva ganglionar o regional. La recaída en los ganglios linfáticos regionales homolaterales (axila, mamaria interna, supraclavicular e infraclavicular), puede suceder tras la mastectomía y el tratamiento conservador. Se puede producir de forma aislada o asociada a una recaída local y/o metástasis a distancia.

La primera manifestación clínica suele ser una masa asintomática a nivel de la axila, o fosa supraclavicular. En escasas ocasiones se presenta como una masa paraesternal subcutánea, por afectación directa desde los ganglios mamarios internos. Pocos pacientes refieren síntomas como edema del brazo, alteraciones neurológicas o dolor, debidas a infiltración del plexo braquial. El riesgo de recidiva ganglionar a nivel axilar depende de la técnica quirúrgica meticulosa y de la extensión de la linfadenectomía, y es muy poco frecuente, si la cirugía fue correcta.

Las recaídas axilares únicas pueden tratarse con cirugía radical asociada o no a radioterapia. También las recaídas únicas a nivel de la cadena mamaria interna, con afectación de la pared costal pueden tratarse con exéresis amplia de la lesión y reconstrucción del defecto con prótesis y colgajos, asociando o no radioterapia. El tratamiento sistémico variará según las características individuales de cada paciente.

Cáncer de mama metastásico

Aproximadamente 35 % de las pacientes con cáncer de mama desarrollarán una enfermedad metastásica evolutiva (60 a 70 % con ganglios positivos y 25 a 30 % con ganglios negativos). Del 7 al 10 % se presentarán al inicio en estadio IV. La mediana de supervivencia es de 2 a 3 años y cerca del 15 % de las pacientes tienen una supervivencia de más de 5 años.[5,6]

Los principales objetivos del tratamiento estas pacientes es incrementar la supervivencia y paliar los síntomas. La intención no es curativa, pero hoy, con el arsenal terapéutico disponible, se debe reconocer cuatro grandes subgrupos de pacientes, con objetivos de tratamiento diferentes. Estos subgrupos pueden definirse de la siguiente forma:

- Pacientes con tumores de crecimiento muy rápido y/o gran compromiso visceral, en las que la rápida reducción del tumor pudiera prevenir un empeoramiento brusco de su condición clínica.
- Pacientes con condiciones clínicas desfavorables, ya sea relacionadas directa o indirectamente con el tumor y/o enfermedades concomitantes, en las que el control de síntomas permitiría incrementar o, al menos, mantener la calidad de vida.
- Pacientes asintomáticas con enfermedad de lento crecimiento, para las que el objetivo máximo sería la prolongación de la supervivencia libre de progresión.
- Pacientes con enfermedad metastásica muy limitada (oligometastásica) en las que la integración de otras armas terapéuticas pudiera ayudar a disminuir carga tumoral y los tratamientos sistémicos serían adyuvantes. El objetivo en estas pacientes sería la máxima prolongación de la supervivencia libre de progresión (algunas pacientes pueden ser curadas).

La selección del tratamiento para las pacientes con cáncer de mama metastásico debe guiarse por los receptores hormonales (RE y RP) del tumor primario y/o sus metástasis, el estado del receptor HER-2, la duración de los intervalos libres de enfermedad (desde el diagnóstico del tumor primario) y libre de tratamiento (desde la fecha de terminación del tratamiento adyuvante), la localización y extensión de las metástasis (visceral y no visceral), tratamientos previos (incluyendo sus efectos y la tolerancia a los mismos), los síntomas de las pacientes, las preferencias de éstas, los efectos secundarios potencialmente previsibles de los tratamientos propuestos, así como la disponibilidad y acceso a los tratamientos.

En pacientes muy sintomáticas o con complicaciones que pongan en peligro la vida (compresiones medulares, lesiones destructivas óseas, hipercalcemia, ascitis, así como derrames pleurales y pericárdicos sintomáticos), los tratamientos antineoplásicos y medidas de soporte deben comenzarse inmediatamente y pueden ofrecer paliación significativa de síntomas.[1-5]

Aspectos a tener en cuenta para el manejo:

- Estimación y comunicación del pronóstico.
- Evaluación, manejo de las complicaciones y recomendación de la profilaxis de las mismas.

- Promoción de bienestar emocional y psíquico, ajuste psicosocial y tratamiento de soporte.
- Predicción de respuesta al tratamiento antitumoral.
- Prescripción de tratamientos antitumorales.
- Recomendar cuándo detener o cambiar los tratamientos antitumorales.
- Prescripción de los tratamientos de rescate.
- Participación en los cuidados y decisiones al final de la vida.

Tratamiento:
- Evaluación completa y documentación de la metástasis.
- Biopsias de las lesiones accesibles y determinación de biomarcadores.
- Evaluación del pronóstico.
- Tratamiento de las emergencias médicas (incluye medidas apropiadas para control del dolor, hipercalcemia, entre otros).
- Manejo local (según el estado de la paciente, ver indicaciones a continuación).
- Terapias sistémicas.

Manejo local con cirugía:
- Mastectomía "sanitaria".
- Metástasis vertebrales con compresión medular.
- Metástasis viscerales únicas: hígado, pulmón.
- Fracturas patológicas.
- Derrames pleurales o pericárdicos.
- Metástasis cerebrales únicas.

En pacientes en etapa IV, el verdadero valor de la exéresis del tumor primario es actualmente controversial. Algunos estudios afirman que solo la cirugía de este tipo tiene valor, cuando es realizada con el mismo nivel de detalle (en obtener márgenes de resección R0 y la cirugía axilar) como en las pacientes en estadios más tempranos, siempre y cuando haya al menos estabilidad de las lesiones metastásicas y el estado general de la paciente sea óptimo.

Indicaciones de radioterapia:
- Metástasis cerebrales.
- Dolor no controlado.
- Riesgo de fractura en huesos de carga.
- Carcinoma inflamatorio.
- Recaída local y loco-regional.
- Sangrado de lesiones.
- Afectación de columna con riesgo de compresión medular.
- Compresión medular instaurada.
- Consolidación luego de intervención quirúrgica de descompresión vertebral.
- Consolidación luego de fijación de fractura patológica.

Tratamientos sistémicos. Cáncer de mama metastásico de fenotipo luminal. En pacientes hormonosensibles HER-2 negativo, se recomienda terapia endocrina como primera opción y se reserva la quimioterapia para casos de enfermedad sintomática agresiva que requieran una respuesta rápida. De igual forma en la resistencia hormonal, que se manifiesta de forma primaria en un tercio de los tumores y de forma secundaria en casi todos los casos a lo largo de la enfermedad. Las pacientes con cáncer de mama metastásico evolutivo con mayor probabilidad de sensibilidad a terapia hormonal son caracterizadas por ILE mayor de 2 años, no compromiso visceral (o limitado), menor número de sitios metastásicos y lenta progresión de la enfermedad.[7]

La elección del tipo de terapia hormonal se basa en el estado menopáusico de la paciente, la comorbilidad asociada, los fármacos hormonales recibidos previamente (ya sea en la enfermedad precoz como durante la fase avanzada) y el perfil de toxicidad. Se recomienda emplear diferentes tratamientos de forma secuencial hasta que se desarrolle dicha resistencia hormonal, sin que exista en estos momentos una secuencia óptima establecida.

- Resistencia primaria: recaída en los primeros 2 años de terapia hormonal adyuvante o dentro de los primeros 6 meses de primera línea.
- Resistencia secundaria o adquirida: recaída durante la terapia hormonal adyuvante (tras los primeros 2 años), dentro de los 12 meses tras completarla o progresión después de los 6 meses de iniciar terapia hormonal de primera línea.

Premenopáusicas. Las mujeres premenopáusicas pueden recibir el mismo tratamiento que las mujeres posmenopáusicas, siempre que se sometan a supresión de la función ovárica o ablación ovárica. Si se requiere una respuesta rápida, la ooforectomía bilateral puede ser preferible a los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. Una vez que se ha inducido la menopausia, seguir las recomendaciones de las mujeres posmenopáusicas.

Posmenopáusicas. En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se producen principalmente a partir de la conversión de andrógenos a estrógenos a través de la enzima aromatasa en tejidos periféricos, por ello, los inhibidores de aromatasa de tercera generación se utilizan en esta población. Demostraron ser superiores a tamoxifeno en tasa de respuestas, beneficio clínico y tiempo a la progresión, aunque no hay datos que apoyen la utilización de uno frente a otro. También se puede bloquear el receptor de estrógeno mediante su degradación, como hace fulvestrant, lo que lleva a una pérdida irreversible de su función e inhibición completa de la vía de señalización del receptor de estrógeno.[7]

El mayor avance en el tratamiento del cáncer de mama metastásico luminal ocurrió con el desarrollo de los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (iCDK). En particular, la inhibición de las CDK 4 y 6 bloquea la fase G1/S del ciclo celular. Esto contribuye a disminuir la resistencia a la terapia hormonal.[7]

Recomendaciones. En condiciones ideales, el tratamiento de primera línea (recaída mayor/igual a 12 meses tras finalizar terapia hormonal adyuvante o cáncer de mama metastásico de inicio) se recomienda iCDK 4/6 con inhibidores de aromatasa, aunque

fulvestrant con iCDK 4/6 es una alternativa apropiada en todos los pacientes que no posean contraindicación para esta combinación. El tratamiento con fulvestrant en monoterapia podría elegirse en la primera línea en pacientes de mejor pronóstico (baja carga tumoral, sin enfermedad visceral) con comorbilidad importante que restrinja el uso de los iCDK. También podría utilizarse un inhibidores de aromatasa en aquellos casos en los que no se pueda plantear la combinación o cuando la paciente prefiera la administración oral en lugar de la intramuscular de fulvestrant.[7]

En segunda línea (recaída dentro de los 12 meses de completar terapia hormonal adyuvante o progresión tras primera línea de enfermedad metastásica), el tratamiento dependerá del fármaco empleado en primera línea. A la progresión de inhibidores de aromatasa, se plantea fulvestrant con iCDK 4/6 (si no se han usado previamente); a la progresión de inhibidores de aromatasa con iCDK 4/6, se puede optar por fulvestrant.[7]

En líneas posteriores, tras progresión a dos líneas de terapia hormonal (con o sin agente dirigido), el tratamiento debe basarse en la respuesta al tratamiento anterior, la carga tumoral y las preferencias individuales. Se pueden plantear alguno de los fármacos hormonales no empleados (como tamoxifeno). En general, las pacientes que han progresado después de múltiples líneas hormonales recibirán quimioterapia.[7]

Quimioterapia. Ya que la quimioterapia de combinación es más tóxica y no ha demostrado beneficios en supervivencia, se prefiere elegir esquemas en monoterapia y reservar la combinación para pacientes con tumores agresivos, sintomáticos o que amenacen la vida. El esquema de tratamiento se individualiza considerando estado funcional, comorbilidad, efectos secundarios y preferencias de la paciente, sin una secuencia establecida. En general, en ausencia de contraindicación, las antraciclinas y los taxanos (paclitaxel, docetaxel) son de elección, con tasas de respuesta entre 33 y 38 %, en especial en pacientes sin quimioterapia adyuvante previa o con recaídas tardías. Se tiene en cuenta la dosis máxima acumulada de antraciclinas y se valora la opción de fórmulas liposomales. La re-exposición a antraciclinas o taxanos es factible en pacientes con ILE mayor/igual a 12 meses.[1-5]

La combinación de taxanos con bevacizumab (anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF-A), es una opción de quimioterapia en primera línea, donde bevacizumab debe continuar hasta progresión o toxicidad, y se puede añadir capecitabina o tratamiento hormonal de mantenimiento. En pacientes tratadas previamente con antraciclinas y taxanos en adyuvancia, puede plantearse capecitabina en primera línea. La segunda línea dependerá del tratamiento empleado en la primera línea; se puede emplear capecitabina, gemcitabina, docetaxel, entre otros.[7]

En pacientes con mutación germinal de BRCA1/2 que hayan progresado a tratamiento hormonal (o que no sean aptas para ello) y que hayan recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en adyuvancia, o para la enfermedad metastásica (no más de dos líneas en enfermedad metastásica), puede plantearse tratamiento con inhibidores de la poliadenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (PARP), como olaparib.[3,5,7]

Cáncer de mama metastásico con fenotipo triple negativo

Se caracterizan por evolución clínica agresiva, con una supervivencia libre de progresión y supervivencia global cortas, de 3 a 4 meses y de 12 a 18 meses, respectivamente, con tratamientos basados en quimioterapia. Desde el punto de vista molecular, se han descrito seis subtipos de cáncer de mama triple negativo: *basal-like* de tipo 1 y 2 (BL1 y 2), mesenquimal (M), mesenquimal *stem-like* (MSL) y luminal receptor de andrógeno (LAR). Desde el punto de vista genómico, se caracterizan por una gran inestabilidad genómica; la mutación más frecuente es en TP53 (70 %) y las mutaciones en genes implicados en la recombinación homóloga (BRCA1 y BRCA2) en el 10 al 20 %. A pesar de ello, la quimioterapia secuencial sigue siendo el tratamiento estándar para las pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico.[8]

Cuando estas pacientes son no portadores de BRCA y que no han recibido quimioterapia previa, un tratamiento basado en antraciclinas o taxanos en monoterapia o en combinación se considera el tratamiento estándar. Para pacientes que han recibido antraciclinas o taxanos previos, o en aquellas que no son candidatas a recibirlos por dosis acumulada previa o toxicidad, se pueden considerar como opciones otros fármacos en monoterapia como la capecitabina.[8]

Las combinaciones de quimioterapia aportan una mayor tasa de respuestas objetivas y supervivencia libre de progresión sin incrementar la supervivencia global, por lo que se reservan para pacientes con enfermedad agresiva sintomática o rápidamente progresiva. En este contexto, la combinación de platino con gemcitabina se ha considerado como una opción para la primera línea de tratamiento. En casos seleccionados se podría valorar bevacizumab en combinación con quimioterapia en primera línea y, eventualmente, mantenimiento con capecitabina.[8]

Para pacientes con el subtipo PD-L1+, la combinación de atezolizumab más nab-paclitaxel constituye la primera línea de tratamiento. En Cuba, como en otros países de la región, no se dispone de nab-paclitaxel, por lo que una opción razonable podría ser sustituirlo por un taxano, de preferencia con paclitaxel.[8] La quimioterapia secuencial con fármacos en monoterapia es generalmente la opción preferida, siempre que el estado general de las pacientes y las toxicidades previas lo permitan. En este escenario las opciones pueden ser capecitabina, gemcitabina o platinos.

En pacientes portadoras de mutación germinal para BRCA, los inhibidores de poliadenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (PARP), como el olaparib, han demostrado en dos ensayos clínicos de fase III incremento en supervivencia libre de progresión comparado con quimioterapia estándar (capecitabina, eribulina o vinorelbina).(8) Se recomienda la inclusión de pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo en ensayos clínicos.

Cáncer de mama metastásico con fenotipo HER-2 positivo

Para pacientes no tratados previamente o aquellos con un intervalo libre de enfermedad mayor de 6 o 12 meses tras el tratamiento adyuvante con trastuzumab, la combinación

de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab ha demostrado una ventaja en supervivencia libre de progresión de más de 6 meses frente a la combinación sin pertuzumab. También un beneficio en supervivencia de más de 15 meses, lo que convierte a este régimen en el tratamiento de elección. Diversos estudios fase II han mostrado la actividad y tolerabilidad de pertuzumab y trastuzumab en combinación con otros citotóxicos, por lo que se puede usar un taxano alternativo.

La práctica habitual es mantener el tratamiento hasta la mejor respuesta (habitualmente tras 4 o 6 meses), posteriormente suspender la quimioterapia citotóxica y mantener el tratamiento con trastuzumab y pertuzumab hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Sin embargo, la duración óptima del tratamiento de mantenimiento con trastuzumab (con o sin pertuzumab) es desconocida.[9]

En aquellos tumores con co-expresión de receptores hormonales es práctica habitual usar terapia endocrina (inhibidores de aromatasa o tamoxifeno) en combinación con el mantenimiento de anti-HER-2, tras suspender la quimioterapia, aunque esta estrategia no se ha estudiado en ensayos clínicos aleatorizados. La supresión de la función ovárica debe agregarse para mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas. En casos seleccionados de pacientes con tumores con receptor hormonal positivo y HER-2 positivo, la combinación de terapia endocrina con tratamiento anti-HER-2 puede ser una opción para aquellas pacientes con contraindicación o fuerte rechazo a la quimioterapia, escasa carga tumoral e intervalos libres de enfermedad prolongados.[9]

El tratamiento con ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) es una opción para aquellos pacientes que recaen tras un intervalo libre de enfermedad menor de 6 o 12 meses, después de haber finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab o para pacientes que no son candidatos a tratamiento con taxano, pertuzumab y trastuzumab.[9] Actualmente el país no cuenta con terceras líneas de tratamiento anti-HER-2. En aquellos pacientes con progresión exclusivamente cerebral y que hayan recibido un tratamiento local basado en cirugía o radioterapia sobre las metástasis cerebrales, debe mantener sin cambios la misma terapia basada en anti-HER-2 que estaban recibiendo.[9]

Situaciones especiales

Enfermedad oligometastásica (EOM). Una proporción de pacientes con cáncer de mama metastásico puede presentar o reaparecer con enfermedad metastásica limitada. El desafío clínico es si el tratamiento debe seguir un enfoque paliativo o intensificarse, para lograr una remisión completa y sostenida, con un enfoque curativo. Debe estar disponible un historial completo de imágenes para tomar decisiones sobre el cuidado. Los pacientes deben ser discutidos en un contexto multidisciplinario para individualizar el manejo, que generalmente requiere de un tratamiento multimodal que implican radioterapia (radioterapia conformada, ablación guiada por imagen, radioterapia interna selectiva y/o cirugía), combinados con tratamientos sistémicos y deben adaptarse de acuerdo con la presentación de la enfermedad en cada paciente.[5,6]

Algunos subtipos de cáncer de mama metastásico pueden ser muy sensibles al tratamiento sistémico y, aunque no se ha definido la secuencia ideal de terapia, es razonable documentar la respuesta tumoral con el tratamiento sistémico antes de sugerir radioterapia o cirugía localizada (la terapia de ablación local para todas las lesiones metastásicas se puede ofrecer de forma individual después de la discusión en un entorno multidisciplinario).[2-5]

Recomendaciones terapéuticas generales por sitios específicos:

Metástasis hepáticas. Resección de las metástasis hepáticas (siempre que se vaya a obtener R0). En casos seleccionados, con función hepática conservada y metástasis potencialmente resecables, podrá realizarse quimioterapia regional y, luego, cirugía. Combinar con tratamientos sistémicos.

Metástasis pulmonares. Resección de las metástasis pulmonares (siempre que se vaya a obtener R0). Dirigido fundamentalmente para pacientes con metástasis únicas. Combinar con tratamientos sistémicos.

Derrame pleural maligno. Se presenta en el 10 % del total de pacientes con cáncer de mama, pero evolutivamente hasta el 50 % de todas las pacientes con cáncer de mama metastásico. La mayor parte de los derrames son sintomáticos. El pronóstico lo determina si están comprometidos otros órganos.

Los procederes diagnósticos que deben realizarse son: examen clínico, imágenes (radiografía de tórax, ultrasonido, tomografía axial computarizada), citología o histología por toracoscopia. El tratamiento local más importante es la toracoscopia y pleurodesis con talco, toracoscopia video-asistida (VATS), entre otros.

Tratamientos sistémicos con quimioterapia:

Ascitis maligna. El tratamiento se realizará acorde a los síntomas y las manifestaciones clínicas de la paciente. El tratamiento será local: punción y drenaje, más quimioterapia sistémica.

Derrame pericárdico. El tratamiento se realizará mediante drenaje por ventana o fenestración pericárdica, toracoscopia video-asistida, punción guiada por ultrasonido (instilación de 10 mg de mitoxantrona), combinado con quimioterapia sistémica.

*Compromiso de la m*édula ósea con *pancitopenia.* Aunque con poca fuerza de recomendación, quimioterapia semanal con paclitaxel o doxorrubicina. Si HER-2 positivo, añadir trastuzumab semanal.

Partes blandas. La infiltración tumoral en la médula espinal, los plexos nerviosos, o las estructuras de partes blandas pueden causar dolor severo localizado. Esto requiere analgesia multimodal, que incluye intervenciones quirúrgicas y/o radeioterapia, así como analgésicos y tratamientos sistémicos (quimioterapia o terapia hormonal). La radioterapia paliativa puede ser usada en las situaciones antes mencionadas o para obtener hemostasis en un tumor inoperable exulcerado.

Sistema nervioso central. El cáncer de mama es el segundo tumor que más metástasis causa en este sistema. Su incidencia incrementa en los últimos 15 años, por un aumento del uso de tomografías y resonancias en el estudio del sistema nervioso central. En las

necropsias, del 30 al 40 % son metástasis parenquimatosas, mientras que las leptomeníngeas varían del 5 al 16 %. Los mayores factores de riesgo para toma del sistema nervioso central son: edad menor de 50 años, receptor de estrógeno negativo, grado nuclear 3, sobre-expresión de HER-1 y HER-2, alto índice de Ki-67 (mayor del 15 %), y subtipos basal–like/triple negativo o HER-2 positivo.

Tratamiento local radical: indicado en pacientes con buena puntuación en la escala de Karnofsky (KPS) (70 o mayor), menor de 65 años, con el tumor primario controlado y también con otras metástasis sistémicas controladas. Si existe una única lesión, se recomienda realizar una resección de la lesión o radiocirugía. En caso de resección, se recomienda completar el tratamiento con radiocirugía sobre el lecho o radioterapia holocraneal, si la radiocirugía no es posible. Si existen varias metástasis cerebrales, se recomienda tratamiento con radiocirugía, si es técnicamente posible. No hay consenso sobre si aporta un beneficio tratar con radioterapia holocraneal tras la radiocirugía. Los pacientes tratados con radioterapia holocraneal tienen una tasa menor de recurrencia intracraneal, pero presentan un mayor deterioro cognitivo y peor calidad de vida.

Para un número de metástasis cerebrales superior a 5 no hay consenso sobre el tratamiento radioterápico óptimo: radiocirugía o radioterapia holocraneal. En el caso de que técnicamente no sea posible realizar radiocirugía (tamaño tumoral, número elevado de metástasis), la radioterapia holocraneal puede mejorar los síntomas, pero, si hay una lesión de mayor tamaño, con efecto de masa, puede considerarse su resección en casos seleccionados.

En pacientes mayores de 65 años, con pobre situación funcional o con enfermedad sistémica no controlada, se recomienda el tratamiento de radioterapia holocraneal o el tratamiento paliativo y de soporte, si la situación sistémica es mala o de difícil control. El uso de dexametasona debe estar motivado por la presencia de clínica asociada al edema y el efecto de masa. En la carcinomatosis leptomeníngea, podrá realizarse tratamiento intratecal con metotrexate 10 a 15 mg (2 o 3 veces por semana) con rescate de ácido folínico, combinado a esteroides; radioterapia focal sobre lesiones voluminosas, radioterapia holocraneal y/o sobre el neuroeje, en lesiones espinales diseminadas.

Metástasis óseas. Constituyen el sitio más frecuente de metástasis en el cáncer de mama metastásico. Cuando algunas de las estructuras óseas son particularmente afectadas, las complicaciones ocurren frecuentemente.[10] En mujeres con metástasis ósea, en especial si es lítica, se puede administrar un bifosfonato (por ejemplo, ácido zoledrónico) en combinación con calcio y vitamina D, si la supervivencia esperada es de 3 meses o más y los niveles de creatinina se encuentran por debajo de los 3,0 mg/dL.[10]

Los bifosfonatos se administran en forma adicional a la quimioterapia o la terapia endocrina. El zoledronato se puede administrar cada 12 semanas en pacientes con enfermedad estable después de 3 o 6 tratamientos mensuales. Un enfoque multidisciplinario es esencial para manejar a los pacientes con metástasis óseas y para prevenir eventos relacionados con el esqueleto, fracturas. Se recomienda una evaluación ortopédica en caso de

lesiones significativas en huesos largos o vértebras, así como en pacientes con compresión de la médula espinal metastásica, para discutir el posible papel de la cirugía.[10]

La radioterapia está indicada en las metástasis óseas cuando existe fractura inminente, dolor óseo, dolor neuropático, metástasis óseas aisladas asintomáticas, y luego de intervención quirúrgica (cirugía de estabilización o laminectomía descompresiva) para obtener control local y debe ser iniciada tan pronto como sea posible. Para reducción del dolor, una dosis única de 8 Gy puede ser tan efectiva como los esquemas fraccionados en metástasis óseas no complicadas. Para estabilización ósea se prefiere un régimen fraccionado de 10 o 12 sesiones de 3 Gy. En las oligometástasis se recomienda un régimen fraccionado a dosis completas de 20 a 25 sesiones de 2 Gy, hasta alcanzar 40 o 50 Gy.[10]

La evaluación radiológica es requerida en pacientes con dolor localizado y persistente para determinar la existencia de fracturas patológicas o no. Si una fractura de hueso largo ha ocurrido o es inminente, se requiere una estabilización quirúrgica, la que generalmente es seguida de radioterapia. En ausencia de un riesgo objetivo de fractura, la radioterapia es el tratamiento de elección.[10]

Evaluación de respuesta. Es recomendada luego de 3 o 4 meses de terapia hormonal, o de 2-3 ciclos de quimioterapia por evaluación clínica, evaluación de síntomas subjetivos, exámenes hematológicos, imagenológicos (los que inicialmente estaban patológicos). El marcador tumoral CA-15,3 puede ayudar en el monitoreo de la respuesta, pero no deberá ser usado como único determinante para la decisión de tratamiento. El mantenimiento de una buena calidad de vida es de capital importancia, y puede ser obtenida mediante la disminución de los síntomas, y los efectos secundarios de los tratamientos.

Seguimiento. Debe ser personalizado, acorde al tipo de metástasis de la paciente, al tratamiento recibido y a la propia evolución clínica de la misma. A toda paciente en estadio metastásico se le brindará la posibilidad de participar en los ensayos clínicos en curso.

Referencias bibliográficas

1. Soriano GJL, editor. Cáncer de mama: Guía de práctica clínica en diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013. Disponible en:
2. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020;31(12):1623-1649. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010
3. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21388
4. Chacón LJI, de la Cruz ML, Gavilá GJ, Martínez DE, Oliveira M, Seguí PMA, et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21(1):31-45. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-018-02010-w

5. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al.; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-1495. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019
6. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, Speers C, Knowling M, Gelmon K. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. Breast Cancer Res Treat. 2010;120(3):753-759. DOI: https://doi.org/10.1007/s10549-009-0510-2
7. Fabi A, Buono G, Bria E, et al. Controversial topics in metastatic HR+/HER2- breast cancer: Guiding treatment by a modified Delphi approach. Front Oncol. 2022;12:950861. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2022.950861
8. Tan AR, editor. Triple negative breast cancer: A Clinician's Guide. Berlin: Springer Link; 2018. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-69980-6
9. Hurvitz S, McCann K. HER2- Positive breast cancer. España: Elsevier, Edicciones Journal; 2018. Disponible en: https://www.edicionesjournal.com/E-book/9780323581233/HER2-Positive+Breast+Cancer
10. Coleman RE. Impact of bone-targeted treatments on skeletal morbidity and survival in breast cancer. Oncology (Williston Park). 2016;30(8):695-702. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528238//



Cáncer de ovario

Noyde Batista Albuerne, Jorge Luis Soriano-García, Iván Ramón-Concepción, Mayté Lima-Pérez

Este protocolo abarca todos los tumores malignos primarios que se originan en las trompas de Falopio, ovarios y peritoneo. Estas enfermedades están compuestas por una población celular heterogénea con funciones y orígenes diferentes. En el ovario, según su origen, se clasifican en tres grupos: epiteliales, germinales y estromales, por lo que los tumores malignos que se originan en este órgano constituyen un conjunto de enfermedades complejas. Los carcinomas epiteliales de ovario constituyen del 80 al 90 % del total de las neoplasias malignas del ovario, los tumores de células germinales representan el 25 %, los tumores de los cordones sexuales-estroma el 5 % y los tumores metastásicos de los ovarios aproximadamente el 5 %.[1]

Los factores de riesgos se agrupan en tres categorías:

- Endocrino-reproductivos: menarquia temprana y/o menopausia tardía, nuliparidad, esterilidad, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, terapia de reemplazo hormonal en la menopausia con estrógenos solos, hiperandrogenismo posmenopáusico.
- Genéticos: se considera cáncer de ovario hereditario cuando existen dos o más familiares directos con cáncer ovárico. Se han identificado dos síndromes genéticos: síndrome hereditario mama-ovario (BRCA 1 y BRCA 2), síndrome de Lynch tipo 2 (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis), otros factores genéticos son anemia de Fanconi, síndrome, Li-Fraumeni, síndrome de Cowden.
- Ambientales: obesidad, tabaquismo y variación geográfica (la incidencia del carcinoma epitelial de ovario es mayor en América del Norte y noreste de Europa, comparado con la parte este del mundo).

Se han postulado distintas teorías para explicar la etiopatogenia del carcinoma ovárico: hipótesis de la ovulación incesante, excesiva estimulación de gonadotropinas hipofisarias y origen extraovárico (hipótesis de origen tubario

del carcinoma de ovario no hereditario).[1] Estudios clínico-patológicos y biomoleculares han propuesto un nuevo modelo para el desarrollo de estos tumores, discriminando dos categorías.

La enfermedad es asintomática en sus etapas iniciales, por lo que en el 80 % de los casos se llega al diagnóstico cuando el tumor ya está avanzado. En esa etapa, los síntomas más frecuentes que llevan a la consulta son distención abdominal, por la presencia de ascitis o masas tumorales, síntomas gastrointestinales inespecíficos, síntomas urinarios, ginecorragia, dolor pelviano, dispareunia. No se ha logrado identificar un método que sea costo-efectivo para la pesquisa de esta patología a nivel poblacional y se reserva para casos específicos, como mujeres con antecedentes familiares de la enfermedad o que presentan síndromes hereditarios.[2]

En el mundo, el carcinoma epitelial de ovario ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia dentro de los cánceres del aparato ginecológico. En Cuba ocupó el séptimo lugar en incidencia durante el año 2017. Estas enfermedades representan la quinta causa de muerte a nivel mundial y la primera, dentro de las neoplasias ginecológicas, en los países desarrollados.[3]

Criterios diagnósticos

Anamnesis. Dirigida a la identificación de factores de riesgo de cáncer de ovario, ha de recoger antecedentes familiares y personales, riesgo de mutaciones oncogénicas, antecedentes de otras neoplasias como mama, endometrio o colon. Sintomatología actual (sensación de peso en "bajo vientre", flatulencia, dispepsias o aumento de volumen del abdomen, sangramiento vaginal), se precisa secuencia y tiempo de aparición de los síntomas.

Examen físico. Examen clínico general y por sistemas: precisar características del abdomen, descartar presencia de metástasis ganglionares a distancia y segundos tumores, como mama y/o colon. Exploración ginecológica: examen bimanual recto-vaginal para detectar masa anexial firme, con abombamiento del fondo de saco por ascitis y/o presencia de nódulos. Examen rectal para detectar cáncer colorrectal asociado que puede presentarse como masa pélvica o compromiso del recto por extensión local del tumor de ovario.[4]

Pruebas diagnósticas básicas y confirmatorias: [1,4]

- Exámenes hematológicos y de función renal y hepática.
- Imágenes:
  - Ecografía pélvica (transabdominal y transvaginal), es muy efectiva para diferenciar masas anexiales benignas de las malignas y evaluar extensión de la enfermedad.
  - Tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis, para evaluación del tumor y su extensión local (mucho más útil cuando se combinan con contrastes orales e intravenosos), de los ganglios retroperitoneales y metástasis a distancia: ganglios linfáticos, hígado y peritoneo.
  - Radiografía de tórax, para detectar metástasis pulmonares (del 5 al 10 % de las pacientes con cáncer de ovario tienen radiografía de tórax anormal con derrame pleural o nódulos metastásicos.

- Marcadores tumorales:[1,4-7]
  - CA-125: Más del 80 % de las pacientes presentan elevaciones del marcador. En las premenopáusicas, el valor del punto de corte se debe extender entre 65 a 200 U/mL para poder distinguir entre quistes benignos de los malignos.
  - Proteína epididimal humana 4 (HE4): se sobre-expresa en cánceres de ovario serosos y endometrioides. No suele modificarse por patologías benignas ni por factores externos. Presenta una sensibilidad y especificidad más elevada al combinarlo con el Ca-125.
  - Otros marcadores tumorales: el antígeno carbohidrato 19.9 (Ca 19.9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) pueden elevarse en tumores de extirpe mucinosa y en tumores metastásicos de origen digestivo (tumor de Krukenberg). En mujeres menores de 40 años aumenta la prevalencia de tumores no epiteliales, los que pueden elevar otros marcadores como la alfafetoproteína (AFP) y la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG).
- Laparotomía exploradora: permite el diagnóstico histológico (obligatorio), estadiaje y tratamiento.[1,2,4-7]
- Opcionales: [1,2,4-7]
  - PET-CT con 18-FDG (fluordesoxiglucosa). Su principal indicación es ante la sospecha de recaída (clínica y/o aumento de marcadores) con imágenes convencionales no concluyentes, ya que posee mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar recidiva de cambios anatómicos posquirúrgicos, así como en la detección de implantes peritoneales y adenopatías.
  - Resonancia Magnética. Por su gran caracterización tisular es una excelente modalidad diagnóstica para evaluar la relación del tumor con los órganos adyacentes y la pared pelviana. Puede solicitarse en casos puntuales para una mejor planificación quirúrgica. Se sugiere realizar con contraste intravenoso (gadolinio), de no mediar contraindicaciones.
  - Laparoscopia. Su uso se va expandiendo para diagnóstico de extensión, confirmación y tratamiento. Se puede utilizar en el tratamiento de masa anexial sospechosa de malignidad, siempre que se cumplan los cuidados oncológicos de seguridad.
  - Evaluación gastrointestinal. Se debe solicitar videocolonoscopia y/o endoscopia digestiva alta ante la sospecha de un tumor maligno de ovario, para descartar el compromiso ovárico metastásico de un primario de origen intestinal o gástrico (tumor de Krukenberg), o para diagnosticar un compromiso digestivo secundario.
  - No se recomienda el diagnóstico citológico guiado por ultrasonido en etapas iniciales por riesgo de diseminación intrabdominal.
- Anatomía patológica. Es de fundamental importancia realizar una correcta interpretación morfológica de la histología de los distintos tipos de carcinoma epitelial, ya que cada uno se correlaciona con un pronóstico diferente que implica variaciones en el esquema terapéutico adyuvante.

En el ovario se admiten tres grupos principales de neoplasia y tumores, cada uno de ellos histogenéticamente relacionado con uno de los compartimentos ováricos. El estudio

de mutaciones BRCA1/2 (germinal y/o somático) se recomienda en todos los casos de cáncer epitelial de ovario de alto grado no mucinoso.[1,4-7]

Estadiaje. En ausencia de enfermedad metastásica extrabdominal, el estadiaje definitivo del cáncer de ovario requiere laparotomía. El papel de la cirugía en pacientes con estadio IV y enfermedad extrabdominal no ha sido bien establecido. Si la enfermedad aparentemente está limitada a los ovarios y la pelvis, es esencial la laparotomía para examinar y tomar biopsia del diafragma, ambos espacios paracólicos, peritoneo pélvico, ganglios pélvicos y paraórticos, omento infracólico y realizar lavados peritoneales.[1,2,4-7]

La intervención quirúrgica juega un papel fundamental en el diagnóstico y estadiaje de las neoplasias de ovario. El cirujano que realiza la laparotomía inicial debe confirmar el diagnóstico, establecer la extensión y estadio de la enfermedad (tabla 12.15) y realizar la citorreducción máxima posible.[1,2,4-7]

Tabla 12.15. Sistema de estadiaje del cáncer de ovario (FIGO 2013)

Clasificación/estadio			Características
I			Tumor limitado al ovario o trompa
	IA		Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa, sin tumor en superficie, sin ascitis
	IB		Tumor en ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas, sin tumor en superficie, sin ascitis o lavados con citología positiva
	IC		Tumor en uno o ambos ovarios o trompas con:
		IC 1	Ruptura del tumor durante la cirugía
		IC 2	Ruptura capsular previa a la cirugía o tumor en superficie
		IC 3	Ascitis o lavados con citología positiva
II			Tumor en uno o ambos ovarios o trompas con extensión pelviana o carcinoma peritoneal primario con:
	IIA		Extensión o implantes en útero o trompas
	IIB		Extensión a otros órganos pelvianos intraperitoneales
III			Tumor en uno o ambos ovarios o carcinoma peritoneal primario con diseminación confirmada citológica o histológicamente fuera de la pelvis y/o metástasis en ganglios retroperitoneales peritoneales
	IIIA 1		Tumor limitado a la pelvis con sólo compromiso ganglionar retroperitoneal con confirmación citológica o histológica
		i	Metástasis ganglionar hasta 10 mm
		ii	Metástasis ganglionar mayor de 10 mm
	IIIA 2		Tumor limitado a la pelvis con compromiso microscópico extrapelviano con o sin metástasis ganglionares
	IIIB		Compromiso macroscópico peritoneal extrapelviano menor o igual a 2 cm de diámetro con o sin ganglios peritoneales positivos
	IIIC		Compromiso macroscópico peritoneal extrapelviano mayor a 2 cm de diámetro con o sin ganglios peritoneales positivos

Tabla 12.15. Continuación.

Clasificación/estadio		Características
IV		Tumor en uno o ambos ovarios o trompas o carcinoma peritoneal primario con metástasis a distancia excluyendo las peritoneales
	IVA	Derrame pleural con citología positiva
	IVB	Metástasis parenquimatosas y en órganos extrapelvianos incluyendo ganglios inguinales y extraabdominales

Recomendaciones terapéuticas

Estrategia general. La decisión terapéutica para el cáncer de ovario debe tomar en cuenta diversos factores, entre ellos variedad histológica, grado histológico del tumor, edad, paridad, estado general de la paciente y, el más importante, el estadio clínico. El tratamiento es multidisciplinario y en él se combinan cirugía y quimioterapia.[1,4-7]

La cirugía se debe de realizar por cirujanos y/o ginecólogos-oncólogos suficientemente entrenados para realizar un diagnóstico adecuado y un correcto estadiaje y tratamiento, en un centro de salud preparado para el seguimiento posoperatorio inmediato.[1,4-7] El tratamiento sistémico ocupa un lugar preponderante en los esquemas de tratamiento actuales (quimioterapia, antiangiogénicos, inhibidores PARP).[8] Las radiaciones ionizantes suelen utilizarse en los tipos histológicos de conocida radiosensibilidad (disgerminoma) y en estadios avanzados para tratamiento paliativo.[1,4-7]

Una vez concluido el estudio clínico inicial, debe realizarse una laparotomía exploradora, con el objetivo de completar el diagnóstico y el estadiaje. La incisión quirúrgica adecuada debe ser longitudinal, media, supra e infraumbilical, para la exploración adecuada de la cavidad abdominal y pélvica, con especial atención a los espacios paraórticos subdiafragmáticos, el meso intestinal y el resto de las vísceras abdominopélvicas.[1,4-7]

Debe tomarse muestra del líquido ascítico para estudio citológico y, si no existiera, debe instilarse suero fisiológico en cavidad abdominal (espacios paracólico y subdiafragmático derecho), recolectándose y enviando la muestra al departamento de anatomía patológica para estudio citológico. El diagnóstico histopatológico de benignidad debe realizarse en el transoperatorio.[1,4-7]

Se realizará exéresis del tumor y estudio por congelación (debe enviarse la totalidad del tumor a anatomía patológica). Realizado el diagnóstico positivo de malignidad, el cirujano procederá a la toma de muestras de ganglios paraaórticos y pélvicos, para precisar si existe tumor en los mismos.[1,4-7] Si se indica el empleo quimioterapia posoperatoria, debe iniciarse entre la tercera o cuarta semana siguientes a la fecha de realización del tratamiento quirúrgico (tabla 12.16).

Tabla 12.16. Tratamiento por estadios clínicos

Etapa clínica	Tratamiento primario	Tratamiento complementario
Estadio I[1,2-7]	Cirugía: Histerectomía total abdominal + doble anexectomía + omentectomía (IIA) En pacientes jóvenes, nulíparas, sin historia de infertilidad, con su consentimiento, tumor en etapa IA y bien diferenciado, puede realizarse salpingo-ooforectomía unilateral.	Observación (IA): Seroso de bajo grado FIGO IA Endometrioide G1-2 FIGO IA Mucinosos FIGO IA-B (subtipo expansivo) Consensuar e individualizar el uso adyuvancia: Serosos de bajo grado FIGO IB-IC Endometrioide G1-2 FIGO IB-IC Células claras FIGO IA-IC1 Mucinosos IC (expansivo) Mucinosos IA (subtipo infiltrante) Resto de situaciones clínicas, tratamiento adyuvante
Estadio II[1,2,4-7]	Cirugía: Histerectomía total abdominal + doble anexectomía + omentectomía	Quimioterapia sistémica (6 ciclos)
Estadio III y IV[1,2,4-7]	Cirugía: Histerectomía total abdominal + doble anexectomía + omentectomía, o citorreducción máxima posible	Quimioterapia sistémica (6 ciclos)
	Quimioterapia sistémica (3 - 4 ciclos)	Citorreducción máxima posible de intervalo + Quimioterapia sistémica (3 - 4 ciclos)

Terapias sistémicas. La cirugía debe estar seguida de quimioterapia sistémica (paclitaxel/cisplatino o carboplatino). Los regímenes de quimioterapia conteniendo platino han mostrado una alta tasa de respuesta estadísticamente significativa, con prolongación de la supervivencia comparado a regímenes sin platino.[1,2,4,6] El carboplatino como única modalidad terapéutica está indicado fundamentalmente en etapa I o pacientes ancianas con disminución del filtrado glomerular.

El uso de quimioterapia neoadyuvante solo se recomienda en el caso de que exista contraindicación de citorreducción primaria y tras evaluación por un comité multidisciplinar de tumores ginecológicos. La quimioterapia intraperitoneal con platino en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado puede recomendarse para incrementar las tasas de respuesta en enfermedad residual mínima (entre el 25 y 35 %). No obstante, debido a los efectos secundarios y la no homogeneidad en los estudios realizados, no se ha diseminado su uso. Puede considerarse de primera elección en pacientes seleccionadas, en el caso de no utilizar bevacizumab.[1,2,4-7]

El uso de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), como estándar de tratamiento de primera línea no se recomienda. No obstante, las decisiones individualizadas se deben discutir. El bevacizumab junto a quimioterapia, seguido de bevacizumab de mantenimiento, se recomienda especialmente en pacientes con estadio III y cirugía subóptima o estadio IV. El cisplatino y carboplatino tienen resultados equivalentes, este último con menos toxicidad. Los ensayos de cualquiera de los dos platinos en combinación con ciclofosfamida o paclitaxel también han mostrado resultados similares.[1,2,4-7]

El incremento del número de ciclos de la quimioterapia no incrementa supervivencia y sí toxicidad. No obstante, si se obtiene una respuesta parcial luego de seis ciclos de quimioterapia y con evidente respuesta del marcador tumoral CA-125, podrán considerarse tres ciclos adicionales de la misma quimioterapia.[1,2,4-7]

El tratamiento de mantenimiento con paclitaxel, luego de obtener una remisión completa, parece incrementar discretamente la supervivencia libre de enfermedad, pero también aumenta la neuropatía. No hay consenso sobre si el incremento de la supervivencia es mejor como tratamiento de mantenimiento o administrar el tratamiento al momento de la recaída o progresión de la enfermedad.[1,2,4-7]) El tratamiento secuencial con otro fármaco en la combinación estándar con regímenes de platino junto al paclitaxel no incrementa la supervivencia ni el intervalo libre de enfermedad.

Evaluación de respuesta. Examen físico, ultrasonido, tomografía de abdomen y pelvis, si era patológica al diagnóstico, deberá repetirse al término del ciclo 6, marcadores tumorales CA-125 se correlaciona con la respuesta del tumor y con la supervivencia durante la quimioterapia. Debe realizarse la determinación del mismo antes de cada ciclo o, al menos, cada dos ciclos. El *second look* no se recomienda, su realización no ha tenido impacto en la supervivencia.[1,2,4-7]

Seguimiento. El seguimiento de las pacientes tratadas de cáncer de ovario se recomienda cada 3 o 4 meses, durante los tres primeros años; cada 6 meses los siguientes dos años y, a partir del quinto año, se valorará de forma individualizada.[1,2,4-7] Realizar examen clínico y CA-125. No realizar exámenes imagenológicos como examen de rutina. Solo si hay sospechas clínicas.

Cáncer de ovario recurrente

En la recaída del cáncer de ovario es importante decidir si el platino podría ser la mejor opción, teniendo en cuenta las características del tumor y la paciente. Hay que reseñar que la clasificación tradicional y arbitraria sobre la sensibilidad y resistencia al platino ha sido abandonada.[1,2,4-7]

Tratamiento sistémico cuando el platino podría ser la mejor opción. El tratamiento médico de la recidiva se recomienda que sea con una combinación de quimioterapia basada

en platino con/sin bevacizumab. Para pacientes con cáncer epitelial de ovario en recaída y una mutación BRCA, se recomienda usar cualquier inhibidor de la poli(ADP)-ribosa polimerasa (olaparib, niraparib o rucaparib) como tratamiento de mantenimiento tras respuesta al platino, mientras que el niraparib o el rucaparib son las opciones recomendadas para pacientes BRCA no mutados.[1,2,4]

Tratamiento sistémico cuando el platino podría no ser la mejor opción. Se recomienda la terapia con un solo fármaco (paclitaxel semanal o gemcitabina) con o sin bevacizumab, si no se ha recibido previamente. En pacientes con intervalo libre de platino mayor de 6 meses, que no puedan recibir terapia basada en platino por contraindicación del mismo, o de tratarse de BRCAmut, también podría ser una alternativa la monoterapia con rucaparib, si no ha habido tratamiento previo con iPARP.[1,2]

Rescate quirúrgico de la enfermedad recurrente o persistente. La citorreducción secundaria solo se hará en las pacientes que cumplan los criterios AGO-OVAR: tumores platino-sensibles con SLE mayor de 6 meses, estado general ECOG 0, citorreducción completa en la primera cirugía (R0), ascitis estimada menor de 500 mL, apreciación por cirujano de lograr citorreducción completa (R0) en el segundo intento quirúrgico.[9]

Quimioterapia de rescate. Incluye numerosos agentes que han mostrado tener actividad en el cáncer de ovario refractario, los más efectivos son topotecan, combinaciones con ifosfamida, combinaciones con doxorrubicina, entre otros.[1,2]

Referencias bibliográficas

1. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol. 2019;30(5):672-705. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062
2. Redondo S, Guerra E, Manso L, Martin LC, Martinez GJ, Perez FJA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021;23(5):961-968. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-020-02545-x
3. Galán ÁYH, Iglesias VY, Kindelán VG, Planas CS, Fernández GLM. Incidencia de cáncer en Cuba en el 2017. Rev Cubana Oncol. 2021;19(3):e_155. Disponible en: https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/155/75
4. Domingo del Pozo S, Lago V, Coronado M, Tejerizo A, Mancebo G, Sánchez JL, et al. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cáncer de ovario. Prog Obstet Ginecol. 2022;65:90-131. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v65-2022
5. Du Bois A, Hall M, Fotopoulou C. Gynaecological tumours. Essentials for Clinicians. Europa: ESMO Press; 2017.

6. Zimmerman BS, Guziel J, Tiersten A. Invasive epithelial ovarian cancer. En: William K, Chari A, editors. Mount sinai expert guides. Oncology. Estados Unidos, NJ: Wiley; 2019.
7. Kurnit KC, Fleming GF, Lengyel E. Updates and new options in advanced epithelial ovarian cancer treatment. Obstet Gynecol. 2021;137(1):108-121. DOI: https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004173
8. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. J Clin Oncol. 2020;38(Suppl. 15):6000. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2020
9. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2011(8):CD007565. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD007565.pub2



Cáncer de próstata

Iraida Caballero-Aguirrechu, Adolfo García-García, Claudia Roche-Albernas, Mario Raúl Gómez-Rubinos

El cáncer de próstata constituye en la actualidad un problema de salud global. Entre los tumores sólidos, es la primera causa de incidencia y la segunda de mortalidad por tumores malignos en el hombre adulto. En Cuba, es la primera causa para ambos indicadores y según datos del Anuario Estadístico de Salud del año 2021 se diagnostican 4074 pacientes con esta enfermedad, para una tasa bruta de 72,8 x 100 000 habitantes. El número de defunciones en el año 2018 fue de 3189, para una tasa de 56,9 x 100 000 habitantes en la población masculina, con tendencia ascendente en los últimos 10 años.[1]

La mayoría de los casos se diagnostican en etapas iniciales; alrededor del 15 % debutan sintomáticos y/o metastásicos y cerca del 7 % aparece en menores de 60 años. En una proporción significativa de casos, la enfermedad desarrolla resistencia al tratamiento hormonal convencional, a pesar de la castración con presencia o no de metástasis; situación que se conoce como resistencia a la castración hormonal.[1,2]

En los casos avanzados (con resistencia a la castración hormonal o con metástasis al diagnóstico) se aprobaron nuevos fármacos a partir del año 2010, pero la mediana de supervivencia global no supera los 18 meses. En la actualidad, los desafíos más importantes a considerar en la evolución de los enfermos son identificar los elementos pronósticos y seleccionar la mejor combinación terapéutica según grupo de riesgo, con el objetivo principal de aportar mayor beneficio para los pacientes y mejorar el control de la enfermedad.[3]

Criterios diagnósticos

- Antecedentes patológicos familiares (historia de cáncer prostático en familiares de primer grado (padre, hermanos).

- Antecedentes patológicos personales (los factores de riesgo más importantes son: edad por encima de 50 años, raza negra).
- Sintomatología:[2,3]
  - En etapa temprana: asintomático o con síntomas urinarios bajos.
  - En etapa avanzada localmente: signos obstructivos urinarios, hematuria, disuria, hemospermia.
  - En etapa metastásica: dolores óseos, parálisis de miembro inferior, edemas en miembros inferiores, anemia, coagulación intravascular difusa (CID).
- Examen físico. Examen dígitorrectal: consistencia y volumen de la glándula prostática aumentada, asimétrica, irregularidad de los márgenes, nódulos palpables.

Exámenes básicos y/o confirmatorios para diagnóstico y estadiaje:

- Biomarcadores disponibles:
  - Antígeno prostático específico (PSA): La probabilidad de tener cáncer de próstata es menor cuando el PSA es inferior o igual a 4 ng/mL y en hombres mayores de 50 años con tacto rectal normal y valores de PSA entre 4 y 10 ng/mL. Cuando el PSA total (PSA-T) esté en la zona gris (entre 4 y 10 ng/mL), se debe realizar PSA libre (PSA-L) y si la razón entre ellos (PSA-T/PSA-L) es mayor del 25 %, la probabilidad es menor.
  - Índice PSA-T/PSA-L: la probabilidad de cáncer de próstata es inversamente proporcional al porciento de la razón PSA-T/PSA-L. La probabilidad es mayor si existe un valor de PSA-T superior a 10 ng/mL, si el PSA-L es inferior a 2,5 y la relación PSA-T/PSA-L es menor de un 10 %.
  - Índice de salud prostático (PHI): para la detección temprana del cáncer de próstata se combina PSA-T, PSA-L y p2PSA, con el uso del algoritmo de Beckman Coulter. PIH entre 0 y 26,9 representa un riesgo de 9,8 %; entre 27 y 35,9 de 16,8% y más de 55, un 50% de probabilidad de cáncer de próstata.
  - Densidad de PSA (PSAD): PSAT (ng/ml) dividido por el volumen prostático (ml) mayor que 0.15 ng/ml/ml, o velocidad de PSA mayor que 0.75 ng/año o fuerte historia familiar, teniendo en cuenta la esperanza de vida y la presencia de comorbilidades.
  - Tiempo de doblaje del PSA (PSADT): el doblaje del PSA total en un tiempo determinado (ideal mayor de 10 meses). Se recogen los valores de las tres últimas determinaciones de PSA realizados en un periodo no menor de tres meses, y con un intervalo de 4-8 semanas entre ellos. Es recomendable para decisión terapéutica al diagnóstico en pacientes con corta expectativa de vida, o en la adyuvancia a la prostatectomía o radioterapia (ng/ml/tiempo en años o meses).
- Ultrasonido transrectal: solo como guía para realización de la biopsia transrectal.
- Gammagrafía ósea: se utiliza para descartar metástasis óseas. Se realiza de forma convencional en cámara gamma o 3D con Tecnecio 99m DMT, que tiene avidez por el tejido óseo y muestra actividad absortiva incrementada, Constituye una indicación en la enfermedad de alto/muy alto riesgo y metastásica; es opcional según sintomatología

y valores elevados de fosfatasa alcalina en los de riesgo intermedio y en casos de bajo riesgo seleccionados.

- Resonancia magnética nuclear: es un estudio de mayor precisión que caracteriza los tejidos blandos y periprostáticos de la pelvis, así como los detalles anatómicos. Permite realizar imágenes multiparamétricas, multiplanares y reconstrucciones computacionales para determinar su función.
  - Indicaciones: enfermedad temprana (T1, T2) con menos de 10 % de sospecha, en estudios convencionales donde exista enfermedad ganglionar, no bien determinados (2, B) y para evaluación y planificación de braquiterapia. En enfermedad localmente avanzada (T3 y T4), solo en casos específicos para alguna decisión terapéutica (1, A). En recaída de la enfermedad o persistencia bioquímica posprostatectomía radical, sin evidencia de enfermedad a distancia.
  - Resonancia magnética nuclear multiparamétrica 3T: permite la reconstrucción con espectroscopía para definir la biopsia dirigida en tumores pequeños y muy localizados. En la enfermedad temprana se indica con la intención de vigilancia activa y seguimiento. Cuando se combina con el ultrasonido, se utiliza por grupos especializados para realizar la biopsia dirigida. No es un estudio de rutina. Preparación: se realiza en ayunas y a las seis semanas después de la biopsia y/o cirugía.[4]
- Información necesaria para la interpretación de los hallazgos por resonancia:
  - PSA, historia de ascenso o descenso del mismo.
  - Antecedentes de biopsias con fecha de la última.
  - Antecedentes de prostatitis y/o radioterapia, o cirugía en pelvis.
  - Escala de PI-RADS V2:[4]
    1. PI-RADS 1: Probabilidad muy baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
    2. PI-RADS 2: Probabilidad baja de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
    3. PI-RADS 3: Probabilidad intermedia de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
    4. PI-RADS 4: Probabilidad alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
    5. PI-RADS 5: Probabilidad muy alta de presentar un carcinoma clínicamente significativo.
- PET-CT: la PET-CT o PET-TAC es la fusión de imágenes de la tomografía y un estudio gammagráfico con radiotrazador. Se aprueba para su uso la colina C11, la 18F- fluorodesoxiglucosa (FDG) y el tecnecio 99m (Tc 99) con PSMA/68Ga.
  - Indicaciones: sospecha de enfermedad metastásica que no se identifica con técnicas convencionales, persistencia o recaída mínima de PSA posprostatectomía (mayor/igual q 0,3 ng/mL). Para planificar braquiterapia en casos seleccionados. No sustituye a la biopsia, no se indica de rutina, no es necesario en pacientes polimetastásicos conocidos.

- Biopsia prostática: se debe realizar con trocar o tru-cut, guiada por ultrasonido transrectal. Se recomienda mapeo prostático con cilindros de ambos lóbulos y del istmo (entre 10 y 12 cilindros).
  - Indicaciones: sospecha de cáncer de próstata por tacto rectal, sospecha de enfermedad prostática por hallazgos metastásicos, PSA elevado con tacto rectal patológico (irregularidad, aumento de consistencia, presencia de nódulos).
  - Criterios de re-biopsiado: elevación del PSA en el seguimiento estrecho, examen e imágenes sugestivas de cáncer de próstata, confirmación de enfermedad mínima por resonancia o PET-CT, presencia de proliferación acinar atípica en tejido de hiperplasia prostática y neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, multifocal.
  - Complicaciones: sepsis (1/50), retención urinaria aguda, hematuria severa y sangrado rectal severo (pueden necesitar hospitalización).

Anatomía patológica. El informe histopatológico del adenocarcinoma prostático debe incluir:

- Clasificación de Gleason.
- Grupos de grados pronósticos (GG).
- Características del tejido recibido: debe referir la infiltración extraprostática y de las vesículas seminales, el número de cilindros con células tumorales y el porciento de infiltración en cada uno de ellos.[1,5,6]

El sistema de grupos de grados pronósticos está basado en las observaciones originales de Gleason y consta de cinco grados.[5,6] Se muestran en la tabla 12.17, junto con la clasificación de riesgo.

Tabla 12.17. Sistema de grupos de grados pronósticos y clasificación de riesgo

Grados	Grupos de grados pronósticos	Clasificación de Gleason	
Grado 1	GG1	Gleason ≤ 6	
Grado 2	GG2	Gleason 3 + 4 = 7	
Grado 3	GG3	Gleason 4 + 3 = 7	
Grado 4	GG4	Gleason 8	
Grado 5	GG5	Gleason 9 - 10	
Clasificación por Riesgo			
Bajo riesgo	T1 - 2a	Gleason < 7	PSA < 10
Riesgo intermedio			
Alto riesgo	T3 - 4	Gleason > 7	PSA > 20

Leyenda: PSA, Antígeno prostático específico.

Recomendaciones terapéuticas

Manejo inicial según grupos de riesgo. Los elementos a tener en cuenta para el diagnóstico son:[7-10]

- Valor del PSA inicial.
- Puntuación de Gleason y clasificación grupo grado (GG).
- Examen digitorrectal (características T).
- Estudios de extensión TNM.
- Clasificar la enfermedad del paciente en no metastásico, localmente avanzado y grupo de riesgo o metastásico.

Se incluye el tratamiento por grupo de riesgo, con grado de recomendación y nivel de evidencia.

Cáncer de próstata clínicamente localizado

Muy bajo riesgo. Incluye las siguientes características: grado T1c, Gleason menor/igual que 6, PSA menor de 10 ng/mL, menos de 3 muestras de biopsia positivas, menor o igual al 50 % de tumor en cada cilindro.

- 1A. Vigilancia activa (evidencia de ensayos clínicos PROTECT, PIVOT) que implica confirmar por resonancia enfermedad mínima al diagnóstico, PSA cada 3 o 6 meses, examen digitorrectal anual, biopsia anual.
- Valorar tratamiento definitivo: si progresión clínica, modificación de Gleason en biopsia sucesiva, cinética del PSA desfavorable, aumento del porciento de fragmentos o cilindros comprometidos y cambio de estadio de la tumoración.

Bajo riesgo. Incluye las siguientes características: Grados T1-T2a, Gleason menor/igual que 6, PSA menor de 10 ng/mL.

- 1A:
  - Vigilancia activa.
  - Prostatectomía radical más linfadenectomía pélvica y observación.
  - Si márgenes o nódulos positivos, invasión de vesículas seminales, ruptura capsular: bloqueo hormonal.
  - Si nódulos positivos: radioterapia.
- 2B: radioterapia (braquiterapia, IMRT, radioterapia externa con AcL/Co60 a razón de 70 a 74 Gy).
- 2C: criocirugía a toda la glándula o terapia focal ablativa.
- Si expectativa de vida menor de 5 años: observación.

Riesgo intermedio. Incluye las siguientes características: Grados T2b-T2c, Gleason 7, PSA entre 10 y 20 ng/mL.

- Radioterapia y bloqueo hormonal de 3 a 6 meses.

  Este grupo es muy heterogéneo y depende de factores desfavorables: PSA detectable postratamiento, que se puede manejar como un grupo de riesgo superior, y expectativa de vida:
- Mayor de 10 años: prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, si sospecha del 2 % o más nódulos positivos.
- Menor de 10 años: observación.

Actualmente el grupo de riesgo intermedio se divide en dos subgrupos, favorable o desfavorable:

Favorable: GG 1 con PSA menor de 10 ng/mL, GG 2 con PSA entre 10 y 20 ng/mL y Gleason 7 (3+4).

- 1A:
  - Prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, si sospecha del 2 % o más nódulos positivos.
  - Radioterapia más bloqueo androgénico.
- 2B. Radioterapia (sin bloqueo androgénico).
- 2C. Vigilancia activa.
- 3C. Criocirugía a toda la glándula.

Desfavorable: GG 2 con PSA entre 10 y 20 o etapa clínica T2b- c y GG 3 con PSA menor de 20 ng/mL y Gleason 7 (4+3).

- 1A:
  - Prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica, si sospecha del 2 % o más nódulos positivos.
  - Radioterapia más bloqueo androgénico.
- 2B. Radioterapia (sin bloqueo androgénico).
- 3C. Criocirugía a toda la glándula.

Los paneles de expertos de grupos internacionales no recomiendan (sin evidencias) la terapia focal ablativa, ni la terapia ultrasónica de alta intensidad (HIFU).

Alto riesgo. Incluye las siguientes características: Grados T3a, Gleason 8 a 10, PSA mayor/igual a 20 ng/mL, GG 4 y 5.

- 1A:
  - Radioterapia y bloqueo hormonal (2 a 3 años).
  - Prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica (en casos seleccionados).
  - Valorar si márgenes o nódulos positivos, invasión de vesículas seminales, ruptura capsular, para definir observación o bloqueo hormonal y radioterapia, si nódulos positivos.

Cáncer de próstata localmente avanzado

Muy alto riesgo. Incluye las siguientes características: Grados T3b-T4, patrón primario de Gleason 5, o más del 50 % de las muestras con Gleason entre 8 y 10.

- Radioterapia y bloqueo hormonal; o bloqueo hormonal completo, de 2 a 3 años (1A).
- Prostatectomía radical y linfadenectomía pélvica (en casos seleccionados sin fijación del tumor), según la presencia de márgenes y nódulos positivos, invasión de vesículas seminales y/o ruptura capsular: bloqueo hormonal y radioterapia, si nódulos positivos.
- Bloqueo hormonal solo (sin radioterapia).
- Quimioterapia (docetaxel 75 mg/m^2, intravenoso, día 1, cada 21 días, por seis ciclos con o sin prednisona, vía oral, 5 mg 2 veces al día), sin quitar bloqueo hormonal (valorar esta opción en pacientes jóvenes con Gleason 10, GG 5).

Cáncer de próstata metastásico (al diagnóstico)

Para cualquier tumoración (T), con nódulo (N) positivo y metástasis (M) negativo; o cualquier tumoración (T), con cualquier clasificación de nódulos (N) y metástasis (M) positivo se indica:

- Bloqueo hormonal y radioterapia en próstata (N+), radioterapia en sitios metastásicos. La radioterapia externa sobre próstata en pacientes oligometastásicos con buen estado general puede evaluarse individualmente en equipo multidisciplinario, según características generales: edad, comorbilidades, sitios metástasis periféricos y expectativa de vida.
- Bloqueo hormonal y tratamiento paliativo de las metástasis y urgencias.
- Quimioterapia (docetaxel 75 mg/m^2, intravenoso, día 1, cada 21 días, por 6 ciclos con o sin prednisona, vía oral, 5 mg 2 veces al día), sin quitar bloqueo hormonal completo. El docetaxel en los pacientes metastásicos hormono-sensibles estará condicionado por la presencia de más de cinco sitios óseos metastásicos (polimetastásicos o de alta carga tumoral), lesiones viscerales (hígado o pulmón) y patrón Gleason predominante 5.
- Radioterapia: cuando la metástasis ósea sea muy sintomática, en particular cuando comprometa la región sustentadora de peso (columna, cadera, fémur y tibia). Se recomienda radioterapia para la base del cráneo en pacientes con síndrome vestibular periférico (mareos) y enfermedad ósea. Es imperativo que sea orientada solamente a los puntos críticamente relevantes, sea por síntomas o en el caso que el sitio coloque al paciente en riesgo de vida o disfunción (compresión del canal medular). Este cuidado se debe al intento de preservar al máximo la reserva medular y su recuperación ante la acción mielosupresora de los agentes quimioterapéuticos posteriores, en particular los taxanos.

Tratamiento quirúrgico (prostatectomía radical)

Indicación. Adenocarcinoma prostático T1-T2N0M0 y algunos T3 bien seleccionados, con una expectativa de vida de 10 años o más. La indicación está condicionada a la

expectativa de vida, condiciones generales, edad del paciente, aspectos clínicos, aspectos anátomo-patológicas de la neoplasia. La tasa de mortalidad perioperatoria es del 1,0 % y la tasa de mortalidad operatoria es menor del 0,2 %.

Complicaciones. Varían entre 7 y 20 %. Las más frecuentes son:

- Intraoperatorias: hemorragia (10 %), perforaciones de la pared rectal (0,1 a 0,2 %), lesiones ureterales (0,1 a 1 %).
- Postoperatorias precoces: tromboembolismos (0,5 a 3 %), cardiovasculares (0,4 a 1,5 %), infecciones de la herida (1 %), linforrea y linfocele (0,5 a 2 %).
- Postoperatorias tardías: estenosis/anastomosis vesicouretral (0,5 al 2 %), incontinencia urinaria (1 al 10 %), impotencia sexual (10 al 75 %). La incontinencia e impotencia pueden mejorar al año de operado.
- Otras: sangramiento intraoperatorio, perforación del recto, cardiovasculares, tromboembolismo, linfocele.

Evolución de la prostatectomía:

- Si recidiva local: tratamiento con radioterapia.
- Si PSA elevado con ausencia de recidiva local: tratamiento hormonal.

Tratamiento con radioterapia. La radioterapia conformacional 3D es considerada el estándar de tratamiento para el cáncer prostático localizado y localmente avanzado. La dosis establecida es de 75 a 80 Gy. Con dosis convencionales de 180 a 200 cGy que serán entre 36 y 41 sesiones diarias, de lunes a viernes. Deben quedar incluidas las vesículas seminales en el campo y los ganglios regionales en los grupos de intermedio y alto riesgo, asociado al bloqueo androgénico total adyuvante por 3 a 6 meses y hasta 3 años respectivamente. Complicaciones: cistitis aguda, proctitis y a veces, enteritis. Por lo general estos trastornos son reversibles, pero pueden ser crónicos y rara vez exigen una intervención quirúrgica.

Deprivación androgénica. La reducción de los niveles circulantes de testosterona se puede obtener mediante diferentes manipulaciones hormonales:

- Orquiectomía bilateral (castración quirúrgica): entre sus beneficios están la facilidad del procedimiento, el cumplimiento del paciente, su inmediatez para bajar las concentraciones de testosterona y su bajo costo. Las desventajas incluyen trauma quirúrgico, irreversibilidad, efectos psicológicos, pérdida de libido, crisis vasomotoras y osteoporosis. Recomendamos la modalidad quirúrgica para los pacientes de difícil acceso a los análogos de LH-RH, en aquellos con poca adherencia al tratamiento o en los casos en que la supresión inmediata de los niveles de testosterona esté indicada, como compresión medular, dolor óseo severo y obstrucción urinaria.
- Castración farmacológica: reduce a niveles mínimos la testosterona mediante diferentes mecanismos de acción. Los estrógenos, los análogos de LH-RH (por ejemplo, goserelina 10,8 mg) y los antagonistas de LH-RH son igualmente eficaces y han demostrado

equivalencia en términos de supervivencia global. Este tipo de castración es reversible. Evita el trauma quirúrgico, psicológico y tiene una mayor aceptación por el paciente. Las desventajas son su alto costo, mayor incidencia de efectos colaterales (de tipo cardiovascular y tromboembólico), impotencia, crisis vasomotoras y pérdida de libido. Recomendamos la introducción de los análogos de LH-RH para los pacientes en los que se programa el tratamiento intermitente, o para aquellos en que la orquiectomía cause impacto emocional o psicológico relevante. No existe superioridad aparente en términos de eficacia y toxicidad entre los análogos de LH-RH disponibles.

En los pacientes que no se logre una adecuada supresión de testosterona sérica (menor de 50 ng/mL) a pesar de la castración médica o quirúrgica, se debe considerar el uso de alguna manipulación hormonal (estrógenos, antiandrógenos o esteroides). El uso de bicalutamida en dosis diaria de 150 mg, suele otorgar una eficacia similar al uso de análogo de LH-RH o de la orquiectomía en la enfermedad localmente avanzada aislada. En la enfermedad metastásica, sin supresión de los niveles de testosterona, presenta una eficacia inferior a los tratamientos con supresión y, por lo tanto, solo debe ser recomendado en pacientes que rechazan el tratamiento con supresión.

Como monoterapia, la dosis diaria de bicalutamida de 50 mg es insuficiente en el tratamiento de primera línea del cáncer de próstata localmente avanzado y/o metastásico. El bloqueo periférico de los receptores de andrógenos en esa dosis es inferior al obtenido con la dosis de 150 mg/día.

Se recomienda la administración anual de ácido zoledrónico (4 mg), con reposición de calcio (1200 mg/día de calcio elemental) y vitamina D (600 UI/día), por ser mejor costo-efectivo.

Los esteroides como el dietiletilbestrol, por sus efectos de toxicidad tromboembólica, se emplean solo en resistencia y enfermedad metastásica, por un cambio de mecanismo de acción en el bloqueo central y periférico. La dosis recomendada es entre 2 y 2,5 mg/día por vía oral y se recomienda asociar al ácido acetilsalicílico 81-100 mg/día, para disminuir dicha toxicidad. Tiene como principales efectos el riesgo protrombótico cardiovascular (arterial y venoso), ginecomastia, náuseas y gastritis, retención hídrica y trastornos del metabolismo lipídico.

Cáncer prostático resistente a la castración

Es cuando existen valores elevados de PSA en, al menos, dos muestras consecutivas con dos a tres semanas de diferencia entre ellas, o cuando el valor del nadir del PSA aun con testosterona sérica en nivel de castración (menor de 1,72 nmol/L; 0,5 ng/mL o 50 ng/L) es dos o más veces mayor, a pesar de mantener el tratamiento ablativo hormonal, después de, al menos, dos maniobras hormonales.[3]

Este escenario se puede presentar de varias formas, por lo que para definirlo es preciso considerar la presencia o no de metástasis y sus sitios, la ECOG del paciente, síntomas y tratamiento previo recibido. Para su mejor manejo se recomienda utilizar la subdivisión sugerida por la Asociación Americana de Urología (AUA), que incluye: estado general, valor basal de hemoglobina, niveles circulantes de LDH, fosfatasa alcalina y valor del PSA.

- Asintomático o mínimamente sintomático: cambio de maniobra hormonal más ácido zoledrónico (si metástasis óseas), valorar inclusión en ensayos clínicos.
- Sintomáticos: cambio de maniobra hormonal más docetaxel (75 mg/m^2, intravenoso por 10 ciclos, más prednisona (5 mg, vía oral, 2 veces al día),
- Sintomáticos y multimetastásicos con enfermedad agresiva y visceral con valor de PSA bajo: se debe revisar la posibilidad de un tumor neuroendocrino del tipo células pequeñas de la próstata.
  - En estos casos, se recomienda utilizar cisplatino y etopósido para el tumor "puro" de células pequeñas, sin componente asociado de adenocarcinoma.
  - En los casos en que exista carcinoma con diferenciación neuroendocrina, se puede considerar el tratamiento con cisplatino y etopósido. En ellos considerar también el esquema que contiene paclitaxel o docetaxel y carboplatino, pues estos medicamentos son activos en los tumores neuroendocrinos y, generalmente, mejor tolerados.

Tratamiento de soporte. Los objetivos del tratamiento en este tipo de pacientes son paliación de síntomas, prevención de las complicaciones y mejoramiento de la calidad de vida. El dolor por metástasis óseas es de las principales causas de consulta. El tratamiento es multidisciplinario, se puede emplear radioterapia, cirugía y bifosfonatos. El ácido zoledrónico se emplea en pacientes con lesiones óseas demostradas por tomografía, resonancia o gammagrafía ósea, con chequeo y evaluación de la función renal.

En hombres con cáncer prostático y metástasis óseas, la indicación es de ácido zoledrónico 4 mg, intravenoso, cada 4 semanas (IA). El objetivo principal del tratamiento es evitar o retrasar eventos esqueléticos como las fracturas patológicas, cirugía y radioterapia, así como la compresión medular. Las toxicidades asociadas a este último tratamiento con bifosfonatos incluyen anemia, fiebre, edema, fatiga y mialgias, entre las más frecuentes. En un porciento menor se reporta necrosis de la mandíbula, por lo que se recomienda revisión estomatológica previo al uso del ácido zoledrónico en todos los pacientes. Se recomienda el uso de calcio y vitamina D diarios, por vía oral, y la ingesta adecuada de líquidos.[3,10]

Terapia hormonal de segunda línea. El cáncer prostático resistente a la castración no es necesariamente hormono-independiente. Algunos pacientes que progresan con ablación androgénica pueden tener ciertos beneficios a una segunda línea de tratamiento hormonal, con respuesta del PSA (14 a 75 %), aunque excepcionalmente se obtiene una respuesta objetiva. Se recomienda en estos pacientes el uso de las siguientes líneas de bloqueo androgénico (2C).

Seguimiento. Todos tendrán seguimiento en consulta especializada de cáncer prostático cada 3 meses:

- Examen clínico: cada 3 meses en los primeros dos años y, luego, cada 6 meses. Se deberá hacer énfasis en la educación del paciente para la detección de síntomas de metástasis o secuelas del tratamiento.
- Examen hemoquímico: solo si sospechas clínicas. No uso de rutina.
- Ecografía transrectal: cuando se sospeche recidiva local después de radical de próstata.
- PSA: la periodicidad deberá ser entre 3 y 6 meses, según decisión médica.
  - Posprostatectomía radical curativa: PSA menor de 0,2 ng/mL (a 2 meses).
  - Para radioterapia externa curativa: PSA menor de 1,0 ng/mL (entre 6 y 12 meses).
  - Bajo tratamiento hormonal: PSA menor de 4 ng/mL.
- Biopsia prostática: en aquellos casos que presentan lesiones de bajo riesgo de recaída y con una expectativa mayor de un año en los que se tomó una decisión de observación, se deberá repetir biopsia anual.
- Otros estudios: (solo si hay sospechas clínicas de metástasis) gammagrafía ósea, ecografía abdominal, tomografía de abdomen superior o de pelvis, resonancia de pelvis, radiografía de tórax.

Referencias bibliográficas

1. Caballero I, Rodríguez MJ, García A, Bouzo A, Peña A. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. Disponible en: http://www.bvscuba.sld.cu/libro/programa-integral-para-el-control-del-cancer-en-cuba-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer-de-prostata/
2. Armstrong A, Bekelman J, Cheng H, D'Amico A, Davis B, Desai N. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(2):134-143. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0008
3. Caballero AI, Sánchez RI. Diagnóstico, clasificación y tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración. Rev Cubana Oncol. 2020;18(3):e-55. Disponible en: http://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/55
4. Ma T, Tosoian J, Schaeffer E, Landis P, Wolf S, Macura K. The role of multiparametric magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsy in active surveillance. Eur Urol. 2017;71(2):174–180. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.021
5. Mathieu R, Moschini M, Beyer B, Gust K, Seisen T, Briganti A. Prognostic value of the new Grade Groups in Prostate Cancer: A multi-institutional European validation study. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20(2):197-202. DOI: https://doi.org/10.1038/pcan.2016.66

6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. Am J Surg Pathol, 2016;40(2):244-252. DOI: https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530
7. Sanda HG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk stratification, shared decision making, and care options. J Urol. 2018;199(3):683-690. DOI: https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095
8. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G & ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119–1134. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011
9. Caballero I, Sánchez B, Reyes L, Macías A, Chao L, Orosa I, y cols. Análisis exploratorio de seguridad e inmunogenicidad de vacuna HER-1/VSSP en pacientes asintomáticos con cáncer de próstata metastásico. Rev Cubana Oncol [Internet]. 2021 Sep [citado 15 Ago 2021]; 19(3):e_153. Disponible en: http://www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/153/82
10. Caballero I, Aira L, Lavastida A, Popa X, Rivero J, González J, et al. Safety and immunogenicity of a human epidermal growth factor receptor 1 (HER1)-based vaccine in prostate castration-resistant carcinoma patients: A dose-escalation phase I study trial. Front Pharmacol. 2017;8:263. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00263.



Cáncer de vejiga y uretra

Iraida Caballero-Aguirrechu, Ernesto David Cedeño-Yera, Jaqueline Hernández-Ochoa, Eibis Matos-Lobain

El cáncer de vejiga ocupa el segundo lugar en frecuencia entre todos los tumores malignos genitourinarios. Esta situación se agrava con el aumento de la esperanza de vida de la población y el alto índice de recidivas locales, a pesar de un tratamiento adecuado. Se dividen en superficiales y músculo-invasivos, con características diferentes en el diagnóstico, la evolución, el pronóstico y el tratamiento.[1]

Más del 90 % de las neoplasias vesicales son carcinomas de células transicionales y, en el momento del diagnóstico, alrededor del 75 % de los pacientes tienen un carcinoma de vejiga no músculo invasor o superficial. La tasa de incidencia anual ajustada por edad en todo el mundo es de 5,7 por 100 000 habitantes para ambos sexos (9,6 para hombres y 2,4 para mujeres). El cáncer de vejiga se corresponde con el 3 % de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y el 2,1 % de todas las muertes relacionadas.[1,2]

Criterios diagnósticos

Antecedentes patológicos familiares: se desconoce.

Antecedentes patológicos personales: los factores de riesgo más importantes son alto consumido de cigarros y analgésicos, fundamentalmente aquellos que contienen fenotiacinas; inflamación crónica del tracto urinario; trabajadores que laboran en fábricas de pinturas, colorantes y químicos orgánicos.

Sintomatología: el síntoma más común es la hematuria macroscópica total sin dolor (entre el 80 y 90 %). Pueden aparecer síntomas urinarios irritativos como vaciamiento urinario de urgencia o disuria, polaquiuria, irritación vesical sin hematuria (en carcinoma *in situ*). En dependencia de la localización y extensión del tumor dentro de la vejiga, los pacientes podrán tener signos obstructivos vesicales o ureterales. En la enfermedad avanzada, el dolor es el síntoma

fundamental, así como la masa palpable y el edema de los miembros inferiores secundario a la obstrucción linfática.[3]

Exámenes básicos y confirmatorios para el diagnóstico y estadiaje:

- Laboratorio clínico: hemoquímica y hemograma; coagulograma; estudios de la función hepática y renal; proteínas totales y fraccionadas; fosfatasa alcalina; citología de la orina, para detectar células neoplásicas en la orina.
- Ultrasonido de abdomen y pelvis: permite evaluar la lesión tumoral y la relación con estructuras vecinas, la presencia o no de metástasis a órganos intraabdominales (adenopatías, metástasis hepática) y ureterohidronefrosis asociada.
- Urograma descendente: en pacientes con recidiva en vejiga o con dilatación de las cavidades renales o ureterales.
- Cistoscopia más biopsia: para evaluar la presencia o no de un tumor. Si está presente, permite describir tamaño, número, localización, patrón de crecimiento de todas las lesiones, así como el estado de la mucosa. Se realizará biopsia del tumor visible y de cualquier área que se considere sospechosa. Se realizará a la vez la exploración bimanual de la vejiga (consistencia y movilidad).
- Tomografía axial computarizada de hipogastrio y pelvis: de preferencia con contraste, para evaluar extensión local y compromiso de ganglios linfáticos abdominales.
- Radiografía de tórax: para completar el estadiaje.
- Gammagrafía ósea: si se sospechan metástasis óseas o la fosfatasa alcalina está elevada.
- Biopsia: La confirmación histológica es obligatoria, con la clasificación acorde a los criterios de la OMS. Debe realizarse mediante una resección transuretral por vía endoscópica, que debe realizarse incluyendo la resección adecuada de la capa muscular. Si ésta es incompleta, deberá repetirse y re-resecar. En los "*in situ*", deberán realizarse biopsias aleatorias múltiples, así como biopsias adyacentes al tumor y en el hombre, biopsia de la uretra prostática. En los invasivos, deberá repetirse la biopsia si se clasifica el tumor como T1G3, si no hay capa muscular en la biopsia o si es un pequeño fragmento de T2 insuficiente para clasificar por riesgo (para selección del tratamiento cuando se realiza preservación de vejiga por quimioterapia o radioterapia). El informe de la biopsia debe contener la profundidad de invasión, estado de los márgenes, tipo histológico, toma ganglionar, invasión de vasos linfáticos y patrón de infiltración muscular.[3]

Anatomía patológica, grado histológico. Para las histologías uroteliales se emplea:

- Sistema de alto y bajo grado histológico de la OMS/Sociedad Internacional de Patología Urológica (SIUP).
  - BG: Bajo grado.
  - AG: Alto grado.
- En sistema TNM se emplea:
  - GX: El grado no puede evaluarse.

  - G1: Bien diferenciado.
  - G2: Moderadamente diferenciado.
  - G3: Pobremente diferenciado.
  - G4: Indiferenciado.
- Variantes histopatológicas:
  - Carcinoma urotelial.
  - *In situ*.
  - Papilar.
  - Plano.
  - Con diferenciación escamosa.
  - Con diferenciación glandular.
  - Con diferenciación escamosa y glandular.
  - Carcinoma de células escamosas.
  - Adenocarcinoma.
  - Carcinoma indiferenciado.

Todos los exámenes anteriores son imprescindibles para realizar una adecuada clasificación, utilizando el sistema de Clasificación TNM del cáncer de vejiga (según la AJCC, Versión 8-2018).[3,4] La tabla 12.18 muestra las recomendaciones terapéuticas según etapa clínica para el cáncer de próstata.

Tabla 12.18. Recomendaciones terapéuticas según etapa clínica

Enfermedad superficial no musculo invasiva (CVNMI)		
Etapa	Opción terapéutica	Seguimiento Terapia complementaria
0a (BG)	Observación	Cistoscopia cada 3 meses
	QTP intravesical	Cistoscopia cada 3 meses
0a (AG)	BCG	Cistoscopia y citología urinaria cada 3 a 6 meses en los primeros 2 años
	QTP intravesical	
	Observación	
0is (in situ)	BCG intravesical	
I (BG)	BCG intravesical	
	QTP intravesical	
	Cistectomía	
I (AG)	BCG intravesical	
	Cistectomía	
	QTP intravesical	

Tabla 12.18. Continuación.

Enfermedad superficial no musculo invasiva (CVNMI)		
Enfermedad musculo invasiva (CVMI)		
Etapa	Opción terapéutica	Comentarios
II	QTP neoadyuvante (con cisplatino) + cistectomía radical	El tratamiento adyuvante dependerá de los hallazgos anatomopatológicos (pT3-4, N+, BSQ +, alto grado) QTP adyuvante o RTP
	QTP neoadyuvante (con cisplatino) + Cistectomía parcial (casos muy seleccionados)	
	RTU+QTP/RTP concurrente (Protocolo de preservación de órganos)	Cistoscopia cada 3 meses Respuesta: observación No respuesta: cistectomía
	RTU+QTP/RTP concurrente o RTP o RTU solamente (pacientes no candidatos a cistectomía)	Cistoscopia cada 3 meses Respuesta: observación No respuesta: QTP o QTP+RTP concurrente (si no RTP previa) o RTU con intención paliativa y mejores cuidados de soporte
III T3, T4a	QTP neoadyuvante (con cisplatino) + Cistectomía radical	El tratamiento adyuvante dependerá de los hallazgos anatomopatológicos (pT3-4, N+, BSQ+, alto grado) QTP adyuvante o RTP
	RTU+QTP/RTP concurrente (Protocolo de preservación de órganos)	Cistoscopia cada 3 meses Respuesta: observación No respuesta: cistectomía
	RTU+QTP/RTP concurrente o RTP o RTU solamente (pacientes no candidatos a cistectomía)	Cistoscopia cada 3 meses Respuesta: observación No respuesta: QTP o QTP+RTP concurrente (si no RTP previa) o RTU con intención paliativa y mejores cuidados de soporte
	Cirugía + QTP (casos bien seleccionados T4a)	

Tabla 12.18. Continuación.

Enfermedad superficial no musculo invasiva (CVNMI)		
IV T4b, N-	QTP	Evaluar con cistoscopia + examen bajo anestesia + RTU + TAC de abdomen y pelvis Respuesta: QTP de consolidación o QTP + RTP (si no RTP previa) o RTP definitiva o cistectomía No respuesta: QTP sistémica o QTP + RTP (si no RTP previa) 2da línea de QTP o cistectomía
	QTP + RTP (concurrente)	Revalorar el estado del tumor 2-3 semanas después de la radioterapia inicial (40-45 Gy) o 2-3 meses después de la dosis total Respuesta: QTP de consolidación o QTP + RTP (si no RTP previa) o RTP definitiva o cistectomía No respuesta: QTP sistémica o QTP + RTP (si no RTP previa) 2da línea de QTP o cistectomía
IV T4b N+ (1-3)	QTP	Evaluar con cistoscopia + examen bimanual bajo anestesia + RTU + TAC de abdomen y pelvis Respuesta: dosis de refuerzo con RTP o cistectomía No respuesta: QTP de 2da línea
	QTP + RTP (concurrente)	
IV M1	QTP	No respuesta: QTP de 2da línea o mejores cuidados de soporte
	QTP + RTP (si no RTP previa)	
	RTP	

Leyenda: QTP, Quimioterapia. RTP, Radioterapia. RTU, Resección transuretral.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico. La mortalidad posoperatoria varía entre el 1 y 3 %. Los criterios de indicación de la cistectomía radical:[5,6]

- Tumores vesicales superficiales múltiples, de gran tamaño, recurrentes, de alto grado no respondedores al tratamiento local.
- Tumores músculo invasivos.

Técnica quirúrgica: acceso quirúrgico retropúbico. Linfadenectomía ilio-obturatriz, con límites: craneal, la bifurcación de la arteria iliaca; caudal, canal femoral; lateral, nervio genitofemoral; medial, nervio obturador. Se identifican y separan los uréteres de la vejiga. Definir si es candidato a cirugía conservadora del paquete vasculonervioso. Disección de la vejiga. Ligadura del complejo venoso dorsal. Sección del ápex de la uretra prostática. Ureterectomía, si infiltra la uretra. En la mujer, se realiza resección de vagina, o histerectomía si el tumor infiltra estas estructuras. Derivación de orina.[7,8]

Complicaciones. Las más frecuentes son:

- Transoperatorias: sangramiento, perforación de la pared rectal.
- Posoperatorias tempranas (11 al 39 %): tromboembolismo, infarto agudo del miocardio, infecciones de la herida, fístula urinaria, sangramiento digestivo.
- Posoperatorias tardías (17 al 32 %): estenosis ureteral, hidronefrosis, incontinencia urinaria, disfunción sexual, infección urinaria recurrente, obstrucción intestinal.

Tratamiento radiante. Los pacientes con tumor de bajo grado, pero con extensión intravesical pueden beneficiarse con radioterapia externa. Aquellos pacientes con tumor irresecable (no quirúrgico) son candidatos de recibir quimio-radioterapia concurrente. Debe irradiarse toda la vejiga y las cadenas ganglionares pélvicas, con dosis de 40 a 55 Gy y con una dosis de refuerzo deben alcanzar una dosis total de 64 a 66 Gy sobre el área tumoral de la vejiga; se trata de excluir regiones sanas. Tiene indicación paliativa en pacientes con enfermedad metastásica sintomática (sangramiento y dolor). En pacientes con recaídas locales, su empleo después de la quimioterapia adyuvante aún se encuentra en evaluación.[7,8]

Tratamiento con quimio-inmunoterapia. En el cáncer de vejiga superficial o sin invasión de la capa muscular, la resección es la primera opción recomendada y se instilarán sustancias locales (quimio o inmunoterapia), de acuerdo a la clasificación por riesgo de los tumores superficiales de vejiga.[7,8]

Clasificación por riesgo de los tumores sin invasión muscular (superficiales):[2]

- Bajo riesgo: inicial, bajo grado y tumoración menor de 3 cm.
- Riesgo intermedio: bajo grado recurrente, múltiple, o tumoración mayor de 3 cm.
- Alto riesgo: cualquier alto grado, sin invasión muscular o carcinoma *in situ*.

Consideraciones generales del tratamiento. En los casos de Tis o T1 de alto grado, donde fracase el tratamiento local con inmunoterapia con Bacille Calmette-Guerin (BCG), se recomienda la cistectomía por el alto riesgo de recidiva.[6,7] En lesiones superficiales de bajo grado y de alto riesgo está indicada la quimioterapia intravesical inmediata con mitomicin C, que debe comenzar antes de las primeras 24 horas, en dosis única. Este proceder disminuye el riesgo de recurrencia en el 12 %. No debe administrarse ante la sospecha de perforación o lesión extensa, aun cuando sea superficial.

El tratamiento de inducción con quimioterapia intravesical debe continuar a la administración inmediata en lesiones localizadas y superficiales, entre las 3 y 4 semanas después de la resección. No se debe realizar más de 2 inducciones cuando no se obtiene respuesta objetiva y continuar con el mantenimiento. Se recomienda el tratamiento local adyuvante en dependencia del tamaño del tumor, grado histológico, número de lesiones y cuando concomita con carcinoma *in situ*, presencia de invasión linfovascular o que involucra la uretra prostática.

La inmunoterapia intravesical también debe comenzar entre 3 y 4 semanas después de la resección, siempre que no exista sepsis local, traumas ni síntomas sistémicos, y se mantiene si reporta beneficio.[5,6] Los pacientes con cáncer de vejiga, metástasis viscerales y ECOG ≤ 2 tienen peor pronóstico, pero pueden beneficiarse con la quimioterapia.

Tratamiento para preservación de órgano (vejiga). Existen actualmente esquemas de quimioterapia asociados a la radioterapia que se emplean para la preservación de la vejiga, donde se emplea monoterapia con CDDP con régimen semanal durante el tratamiento radiante, o la combinación de 5- fluouracilo con mitomicin C, intravenoso cada 21 días, en 2 ciclos, durante el tratamiento radiante.

Se recomienda para este proceder la selección correcta de los pacientes, siempre que cumplan con los siguientes criterios clínicos: tumores en etapa temprana que incluye a los T1 de alto riesgo, T2 menores de 5 cm, resección transuretral con visibilidad completa de la vejiga, ausencia de asociación al carcinoma *in situ* y obstrucción ureteral, así como una adecuada capacidad vesical residual y buen funcionamiento.[8,9]

La quimioterapia de elección en el carcinoma musculo invasivo es con esquemas con cisplatino y en régimen de neoadyuvancia, desde la etapa II en adelante, siempre que la ECOG y la función renal del paciente lo permitan. Se clasificarán en platino elegible y no platino elegible (filtrado glomerular menor de 60 mL/min/1,72 m^2). Los esquemas de mayor recomendación son MVAC o CG.

Tumores ureterales. Los tumores del tracto urinario superior (uréter y pelvis renal) son infrecuentes (entre 5 y 10 %). El tratamiento de elección es la cirugía con nefro-ureterectomía y resección parcial perimeatal de la vejiga. Los tumores primarios del tractogenito urinario no células transicionales son entre el 5 y el 10 %. Pueden ser de células escamosas, células pequeñas, adenocarcinomas y tumores no epiteliales, como los sarcomas. Generalmente el pronóstico es malo y la supervivencia global es baja, así como la respuesta a la quimioterapia estándar propuesta para los carcinoma de células transicionales.

No existe una recomendación estándar para el tratamiento de los tumores uroteliales del tracto superior. La quimioterapia adyuvante proporciona un incremento de la supervivencia libre de recaída. Se emplean esquemas con cisplatino y carboplatino/gemcitabina en aquellos no platino-elegibles con filtrado glomerular mayor de 40 mL/min/1,72 m^2.

Seguimiento. En consulta especializada cada 3 meses, los primeros 5 años que incluye:

- Examen clínico.
- Examen hemoquímico: si sospecha clínica de avance de la enfermedad.
- Ecografía abdominal y pélvica y radiografía de tórax (cada seis meses).
- Otros estudios: gammagrafía ósea, tomografía axial computarizada de abdomen y pelvis, resonancia magnético nuclear de pelvis (si hay sospechas clínicas de metástasis).

Los pacientes con preservación de órgano o resección transuretral tienen un seguimiento estrecho con cistoscopia cada 3 meses, los 3 primeros años, y cada 6 meses a continuación, por el riesgo de recidiva. En pacientes con tumores de alto riesgo, la realización de una nueva resección transuretral (después de 2 a 6 semanas de la inicial) es importante para la detección de una eventual lesión residual.[10] El algoritmo diagnóstico y terapéutico se expone en la figura 12.1.

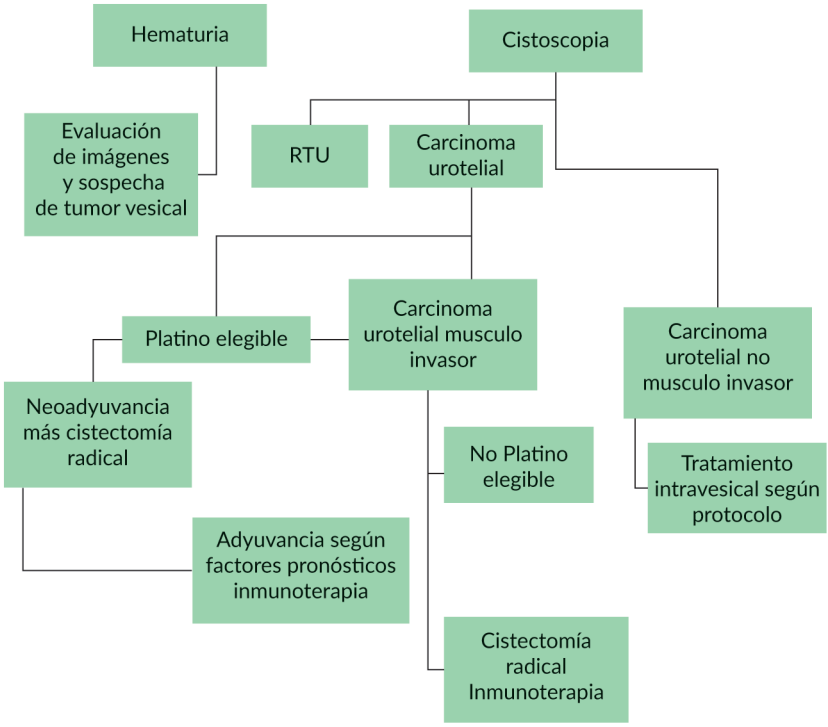


Fig. 12.1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma urotelial de vejiga. *Leyenda:* RTU, resección transuretral.

Referencias bibliográficas

1. Wong M, Fung F, Leung C, Cheung W, Goggins W, Ng C. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. Sci Rep. 2018;8(1):1129. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-19199-z
2. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, et al. ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):iii40-8. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdu223
3. Cornelissen S, Veenboer P, Wessels F, Meijer R. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI for local staging of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Urology. 2020;145:22-29. DOI: https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.021
4. Boström P, Jensen JB, Jerlström T, Arum C, Gudjonsson S, Ettala O, et al. Clinical markers of morbidity, mortality and survival in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. A systematic review. Scand J Urol. 2020;54(4):267-276. DOI: https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.07.021
5. Krajewski W, Nowak Ł, Poletajew S, Tukiendorf A, Moschini M, Mari A, et al. The impact of restaging transurethral resection of bladder tumour on survival parameters in T1

nonmuscle-invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis. J Endourol. 2020;34(8):795-804. DOI: https://doi.org/10.1089/end.2020.0301

6. Li R, Sundi D, Zhang J, Kim Y, Sylvester R, Spiess P, et al. Systematic review of the therapeutic efficacy of bladder-preserving treatments for non-muscle-invasive bladder cancer following intravesical bacillus calmette guérin. Eur Urol. 2020;78(3):387-399. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.02.012
7. Chang S, Bochner B, Chou R, Dreicer R, Kamat A, Lerner S, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. J Urol. 2017;198(3):552-559. DOI: https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.086
8. Flaig T, Spiess P, Agarwal N, Bangs R, Boorjian S, Buyyounouski M. Bladder Cancer, 2020; Version 3, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(3):329-354. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0011
9. Giacalone N, Shipley W, Clayman R, Niemierko A, Drumm M, Heney N, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: An updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. Eur Urol. 2017;71(6):952-960. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.020
10. Robins D, Matulay J, Lipsky M, Meyer A, Ghandour R, De Castro G, et al. Outcomes following clinical complete response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder in patients refusing radical cystectomy. Urology. 2018;111:116-121. DOI: https://doi.org/10.1016/j.urology.2017.09.003



Tumores germinales

Iraida Caballero-Aguirrechu, Eibis Matos-Lobaina, Noyde Batista-Albuerne, Mahily Paz-Díaz-de-Villega

El tumor de células germinales es el tipo de tumor maligno más frecuente en hombres jóvenes, con un aumento en la incidencia. A pesar de esto, la alta sensibilidad de los tumores de células germinales a los derivados del platino, junto con la radiación y las medidas quirúrgicas, conduce a altas tasas de curación, tanto en enfermedad limitada, como en el escenario metastásico. Las diferentes opciones de tratamiento se planifican según los factores pronósticos como son: la histología, el estadio, los factores del paciente y las posibilidades del centro de tratamiento, así la estrategia de tratamiento se elige de forma individualizada.[1,2]

Criterios diagnósticos

Se deben evaluar los factores de riesgo, que incluyen: antecedentes de tumor maligno testicular contralateral, criptorquidia y antecedentes de primera línea de tumor germinal (padre o hermano). Otros factores a considerar son: hidrocele, disgenesias testiculares o espermatogénicas y desarrollos testiculares anómalos, como los asociados a los síndromes de Klineffelter, disgenesia XY, y síndrome de Down.[2]

Entre los síntomas más frecuentes se destacan: masa testicular dura e indolora en un varón joven, dolor testicular difuso, aumento de volumen, aumento de consistencia del testículo o una combinación de estos elementos clínicos. Deberá sospecharse un tumor germinal extragonadal con la presencia de dolor lumbar bajo y abdominal (adenopatías retroperitoneales), con o sin síndrome de la vena cava superior (adenopatías mediastinales). Si la enfermedad es diseminada, los síntomas dependerán de los sitios tomados: pulmones (disnea, tos, hemoptisis), o síntomas asociados a metástasis del sistema nervioso central, o dolor óseo por metástasis óseas.[2,3]

Examen físico. Evaluar en los casos de tumores extragonadales: signos respiratorios, edema en esclavina, compromiso respiratorio, o tumor abdominal palpable. Otros elementos clínicos a evaluar son: presencia de adenopatías supraclaviculares y ginecomastia (usualmente bilateral). En el escroto, tumor palpable indoloro en la bolsa escrotal, que no puede ser independizada del testículo, con presencia o no de hidrocele.[3,4]

Exámenes básicos y confirmatorios para diagnóstico y estadiaje:

- Exámenes hematológicos y hemoquímicos: para evaluar la función renal, hepática, y hematológica.
- Marcadores tumorales: alfafetoproteína, beta-HCG (seminoma/no seminoma) y LDH (en enfermedad avanzada). Se deben repetir a los 7 días de realizada la orquiectomía, que son necesarias para confirmación de seminoma puro, estadiaje e índice pronóstico.
- Ecografía testicular: con transductor de 7,5 MHz, bilateral, con determinación del volumen del testículo contralateral.
- Ecografía de abdomen y pelvis: para la evaluación de ganglios retroperitoneales y enfermedad visceral.
- Radiografía de tórax y/o tomografía de tórax: para descartar metástasis por encima del diafragma. La tomografía no está indicada en etapa I.
- Tomografía abdomen y pelvis (con contraste): para la evaluación de los ganglios retroperitoneales.
- Resonancia magnético nuclear: de tórax y abdomen (si disponible), si contraindicación para tomografía. De sistema nervioso central, solo en enfermedad avanzada, en pacientes con índice pronóstico intermedio o si existen síntomas de compromiso del sistema.
- Gammagrafía ósea: solo si fosfatasa alcalina elevada o síntomas de metástasis óseas.
- PET-CT (si disponible): identifica tejido residual viable en lesiones mayor/igual a 3 cm en seminoma avanzado, si se realiza más de 4 semanas después de la quimioterapia.
- Otros: testosterona total, LH, FSH y espermograma.
- Biopsia: la confirmación histológica es indispensable, pero la biopsia testicular de una lesión sospechosa no es recomendada. La masa testicular solo podrá obtenerse a través de una orquiectomía por vía inguinal con ligadura alta del cordón. El reporte histológico se realizará acorde a la clasificación OMS.[4,5]

Si existen signos inequívocos de enfermedad avanzada (clínicos, imagenológicos y serológicos), la orquiectomía o biopsia de la lesión primaria o secundaria no deben

retrasar el inicio de la quimioterapia. Deben tratarse los pacientes con alfafetoproteína elevada, aun cuando la histología sea seminoma puro, como un tumor no seminomatoso.[4,5]

Estadiaje. Luego de todos los exámenes anteriores, se procederá a estadiar el paciente por el Sistema de clasificación TNM y el agrupamiento por estadios de la AJCC del 2017. Salvo en el caso de pTis y pT4, en los que no siempre es necesaria una orquiectomía radical con fines de clasificación, la extensión del tumor primario se clasifica tras la orquiectomía radical. En otras circunstancias se utiliza radioterapia cuando no se ha realizado una orquiectomía radical.[4-6]

Criterios de tratamiento

Principios generales para el tratamiento de los tumores germinales:

- El tratamiento se discutirá y planificará en el grupo funcional de tumores urológicos. El paciente recibirá el primer tratamiento, no más allá del décimo día del diagnóstico.
- Los elementos a tener en cuenta para la decisión terapéutica serán los relacionados con el tipo histológico, la etapa clínica de la enfermedad y el estado general del paciente.
- Las principales modalidades terapéuticas serán: cirugía, quimioterapia y radioterapia.
- Debe realizarse orquiectomía inguinal con ligadura alta del cordón espermático como tratamiento primario. Si existen signos inequívocos de enfermedad avanzada (clínicos, imagenológicos y serológicos) la orquiectomía o biopsia de la lesión primaria o secundaria no deben retrasar el inicio de la quimioterapia.
- La cirugía con preservación del órgano se puede llevar a cabo en tumores testiculares bilaterales sincrónicos, tumores contralaterales metacrónicos o un tumor en un testículo solitario con concentraciones preoperatorias normales de testosterona, cuando el volumen tumoral es menor del 30 % y se respetan las normas quirúrgicas.
- En caso de enfermedad diseminada con metástasis pulmonares potencialmente mortales, debe administrarse la quimioterapia de inmediato y retrasarse la orquiectomía hasta la estabilización clínica.[7-10]

Las estrategias de tratamiento por etapas clínicas se presentan en las tablas 12.19 y 12.20). En los tumores de células germinales extragonadales debe seguirse la misma metodología de estudio de los tumores testiculares.

Tabla 12.19. Estrategias de tratamiento según histología y etapa clínica de tumores gonadales de células germinales

Tipo	Etapa clínica	Condicionantes	Opciones de tratamiento
Seminoma	Etapa I	Si el paciente acepta seguimiento recomendado	Observación QTP: carboplatino, 1 o 2 ciclos o
		Si existe alto riesgo de metástasis (tamaño del tumor > 4 cm, con invasión de la red testicular)	RTP
		Si marcador sérico elevado	Tratar como etapa I de alto riesgo con QTP, luego seguimiento
	Etapa IIA/IIB (2 - 2,5 cm)		RTP: 30 - 36 Gy QTP: BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos
	Etapa IIA/IIB (2,5 - 5 cm)		QTP: BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos, si contraindicaciones a la bleomicina RTP: 36 Gy
	Etapa IIC/III	Buen pronóstico	QTP: BEP x 3 ciclos o EP x 4 ciclos, si contraindicaciones a la bleomicina
		Pronóstico intermedio	QTP: BEP x 4 ciclos de 5 días o PEI/VIP x 4 ciclos

Tabla 12.19. Continuación.

Tipo	Etapa clínica	Condicionantes		Opciones de tratamiento
No seminoma	Etapa I	Riesgo bajo, sin invasión vascular	Si acepta seguimiento recomendado	Observación
			Si no acepta vigilancia recomendada	QTP adyuvante con 2 ciclos de BEP
			Si no acepta seguimiento recomendado o QTP	LRP-CN
			Si N+	Tratamiento con QTP
		Riesgo alto, con invasión vascular		QTP adyuvante con 2 ciclos de BEP
		Circunstancias en contra de la QTP		LRP-CN u observación
	Etapa I/IIA (marcadores negativos) Persiste etapa I Seguimiento Etapa IIA/B Observación Si marcadores positivos QTP Observación durante 6 semanas Progresión QTP 2 ciclos de BEP No cambios LRP-CN o QTP Regresión seguimiento			LRP-CN
	Etapa IIA (marcadores positivos) Etapa IIB			QTP con esquema BEP x 3 o EP x 4 Si tumor residual: realizar resección (± linfadenectomía retroperitoneal)
	Etapa IIC/III	Si buen pronóstico		QTP con esquema BEP x 3 o EP x 4
		Si intermedio o mal pronóstico		QTP con esquema BEP x 4 (si contraindicación a la bleomicina, QTP con VIP o PEI

Leyenda: QTP, Quimioterapia. RTP, Radioterapia. BEP, bleomicina/etopósido/cisplatino. EP, etopósido/cisplatino. VIP, etopósido/ifosfamida/cisplatino. LRP-CN, linfadenectomía retroperitoneal con conservación nerviosa. PEI, etopósido/cisplatino/ifosfamida.

Tabla 12.20. Estrategias de tratamiento según localización de tumores de células germinales extragonadales

Localización	Variedad	Conducta
Tumores germinales del sistema nervioso central	Teratomas	Cirugía
	Seminomas	RTP QTP (si progresión después del tratamiento con RTP) Cirugía (sólo diagnóstico, nunca resección completa)
	No seminoma	QTP tipo BEP en cuatro ciclos
	Si remisión completa	Añadir RTP
	Si masa residual con marcador negativo y es resecable	Cirugía
	En ausencia de tumor residual activo se puede pasar a	Seguimiento, o asociar RTP
	Si se encuentra tumor viable en la pieza	RTP
	Si masa residual con marcador negativo, pero no resecable	RTP
	Si masa residual con marcador positivo, ausencia de respuesta a la QTP o progresión de la enfermedad	Nueva línea de QTP y/o RTP
Metástasis cerebrales	QTP más RTP sobre el cerebro Resección de masa residual única	
Tumores retroperitoneales	Teratomas	Cirugía
	Seminomas: buen pronóstico del IGCCCG	3 ciclos de QTP (BEP)
	Seminomas: pronóstico intermedio del IGCCCG	4 ciclos de QTP (BEP)
	Ante una masa residual se recomienda	Observación (si < 3 cm) Resección quirúrgica total (si > 3 cm)
	No seminomas	4 ciclos de QTP (BEP, independiente del grupo pronóstico)
	Si masa residual	Tratamiento quirúrgico
Tumores mediastínicos	Seminomas: riesgo bajo según el IGCCCG	4 ciclos de QTP (EP)
	Seminomas: riesgo intermedio según el IGCCCG	4 ciclos de QTP (BEP)
	No seminomas	4 ciclos de QTP (BEP, independiente del grupo pronóstico)
	Si masa residual	Tratamiento quirúrgico

Leyenda: QTP, Quimioterapia. RTP, Radioterapia. BEP, bleomicina/etopósido/cisplatino. EP, etopósido/cisplatino.

Tumores gonadales. Neoplasia intraepitelial testicular (carcinoma *in situ*). Su frecuencia es baja (2 a 5 %). Se presenta en los tejidos remanentes de tejidos testiculares y testículo contralateral.

Indicaciones de biopsia de testículo contralateral en pacientes con tumor testicular:

- Pacientes menores de 40 años con atrofia testicular (volumen menor de 12mL).
- Pacientes con enfermedad extragonadal previa a la quimioterapia.
- Pacientes con tumor testicular invasivo que no haya sido tratado el tumor primario.
- En pacientes que están recibiendo quimioterapia, la biopsia, si se considera necesaria, se realizará en un periodo no menor de 2 años.

Opciones de tratamiento:

- Si lesión en testículo contralateral: radioterapia local (16 a 20 Gy en fracciones de 2 Gy). El tratamiento se puede retrasar en pacientes que no hayan alcanzado la fertilidad y, al alcanzarla, recibirán el tratamiento.
- Si no hay lesión en testículo contralateral (diagnóstico incidental): orquiectomía.[7,9,10]
- Resección de lesiones residuales después de la quimioterapia.
- Marcadores normales y lesión resecable: tratamiento quirúrgico.
- Si teratoma maduro o células viables en menos del 10 %: observación.
- Si células viables en más del 10 %: quimioterapia con esquema VIP por 2 ciclos.
- Marcadores elevados pero estables: Seguimiento de 6 a 12 semanas.
  - Si no hay incremento: resección.
  - Si hay incremento: quimioterapia, esquema VIP o TIP.

Seguimiento:

Cáncer de testículo seminomatoso. Tras la orquiectomía, se recomienda radioterapia o quimioterapia, chequeo en consulta de seguimiento cada 3 o 4 meses en los dos primeros años. Incluye examen físico y determinación de marcadores tumorales. Cada seis meses se realiza radiografía de tórax, la tomografía de abdomen y pelvis. A partir del tercer año, las visitas clínicas se realizarán cada 6 meses hasta el quinto año, y luego anualmente; incluyen marcadores tumorales. La tomografía de abdomen y pelvis se realizará anualmente a partir del tercer año. El resto de los exámenes, incluida radiografía de tórax, se realizarán en dependencia de los síntomas del paciente.

Cáncer de testículo no seminomatoso. Tras la linfadenectomía retroperitoneal o la quimioterapia, se sigue la misma estrategia que en el seminomatoso, con un seguimiento cada 3 meses en los dos primeros años.

Cáncer de testículo avanzado. Tras la quimioterapia, se recomienda chequeo en consulta de seguimiento, cada 3 meses en los dos primeros años, que incluye examen físico, determinación de marcadores tumorales y radiografía de tórax. La tomografía de

abdomen y pelvis se realizarán cada seis meses en ese período de tiempo. A partir del tercer año, las visitas clínicas se realizarán cada 4 o 6 meses hasta el quinto año, y luego anualmente; incluyen marcadores tumorales. La tomografía de abdomen y pelvis se realizará anualmente a partir del tercer año. La radiografía de tórax se realizará cada 6 meses hasta el quinto año y, luego, anualmente. El resto de los exámenes se realizarán en dependencia de los síntomas del paciente.[6,7,10] Debe realizarse una tomografía axial computarizada abdominal de forma anual, como mínimo, cuando se identifica teratoma en el retroperitoneo.

Si la evaluación posterior a la quimioterapia en un paciente con seminoma revela una masa mayor de 3 cm, debe repetirse la tomografía a los 2 y 4 meses, para garantizar que la masa sigue reduciéndose. Si se encuentra disponible, puede efectuarse una tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG). La tomografía de tórax está indicada cuando se detectan anomalías en la radiografía de tórax y tras la resección pulmonar.

Cuando hay metástasis cerebrales, el pronóstico es mejor con una lesión única al diagnóstico. La presencia de metástasis de coriocarcinoma corresponde con un pobre pronóstico. Los pacientes que presentan metástasis al diagnóstico, tienen mejor pronóstico que los que se les diagnostica en el seguimiento de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. Nat Rev Cancer. 2019;19(9):522-537. DOI: https://doi.org/10.1038/s41568-019-0178-9
2. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. Medicine. 2018;97(37):e12390. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012390
3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-99. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21388
4. Mead GM, Stenning SP. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol. 1997;15(2):594-603. DOI: https://doi.org/10.1016/s0936-6555(97)80001-5
5. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—Part A: renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol. 2016;70(1):93–105. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029

6. Cafferty FH, Gabe R, Huddart RA, Rustin G, Williams MP, Stenning SP, et al. UK management practices in stage I seminoma and the medical research council trial of imaging and schedule in seminoma testis managed with surveillance. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012;24(1):25-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.09.005
7. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 Update. Eur Urol. 2015;68(6):1054-68. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.044
8. Berney DM, Algaba F, Amin M, Delahunt B, Compérat E, Epstein JI, et al. Handling and reporting of orchidectomy specimens with testicular cancer: areas of consensus and variation among 25 experts and 225 European pathologists. Histopathology. 2015;67(3):313-324. DOI: https://doi.org/10.1111/his.12657
9. Kondagunta GV, Motzer RJ. Chemotherapy for advanced germ cell tumors. J Clin Oncol. 2006;24(35):5493-502. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.7882
10. Shah R, Xia C, Krailo M, Amatruda JF, Arul SG, Billmire DF, et al. Is carboplatin-based chemotherapy as effective as cisplatin-based chemotherapy in the treatment of advanced-stage dysgerminoma in children, adolescents and young adults? Gynecol Oncol. 2018;150(2):253-260. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.025



Melanoma maligno cutáneo

Iraida Caballero-Aguirrechu, Rigoberto García-Gómez, Ernesto Arteaga-Hernández, Manuel Salazar-Sedano, Lester Rodríguez-Paleo

El melanoma no es un cáncer frecuente. Ocupa la 19ª posición en incidencia entre los tumores malignos. Representa el 4 % dentro del conjunto de neoplasias cutáneas y es la primera causa de muerte por cáncer de piel. El mecanismo patogenético implicado en el desarrollo del melanoma no se conoce bien en la actualidad, aunque existe interacción de factores ambientales y genéticos. Según datos del Registro Nacional de Cáncer (RNC), en 2017 se reportaron 267 casos nuevos con tasa acumulada de 0,1 por 100 000 habitantes, con una distribución homogénea por sexo y una edad promedio de 60 años. La tendencia al incremento de la incidencia en todas las provincias es exponencial, como en el resto del mundo. Más del 60 % de los casos se diagnostican en etapas I y II.[1,2]

Entre los factores de riesgo del melanoma se encuentra el sexo masculino, la edad mayor de 60 años, fototipos cutáneos bajos, fenotipo pelirrojo con ojos azules, síndrome del nevo displásico/múltiples nevos de Clark, antecedentes de quemaduras solares. Las quemaduras intermitentes e intensas se asocian a los melanomas localizados en el tronco o las extremidades y con un número elevado de nevos; la exposición solar crónica se asocia a los melanomas de la cabeza, cuello y brazos, usualmente asociados a la presencia de un bajo número de nevos asociados.[1,2]

Entre los antecedentes de cáncer de piel no melanoma se encuentran: cáncer en la infancia, estados de inmunosupresión o inmunocomprometidos (trasplante de órganos, HIV/SIDA, algunas genodermatosis (XP, albinismo). Los antecedentes familiares de melanoma, sobre todo si fueron múltiples, incluyen cáncer de páncreas, astrocitoma o mesotelioma, presencia de mutaciones genéticas o polimorfismos que predisponen al melanoma (CDKN2A, CDK4, MC1R, BAP1 y potencialmente otros genes) haber padecido melanoma

anteriormente, presentar numerosos nevos displásicos o lunares clínicamente atípicos y tener mutaciones genéticas que rara vez son hereditarias.[1,2]

Además de los factores genéticos, la exposición excesiva al sol, a los sistemas artificiales de bronceado basados en radiación ultravioleta y la latitud cercana al ecuador, también pueden fomentar la aparición del melanoma. La interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición ambiental queda ilustrada en las personas con dificultades para broncearse y con piel clara, que se queman fácilmente y tienen un mayor riesgo de padecer melanoma. No obstante, esta enfermedad puede aparecer en cualquier grupo étnico y también en zonas del cuerpo que no están expuestas de forma sustancial al sol.

En el estadio III, las tasas de supervivencia a los 5 años disminuyen según la carga tumoral ganglionar. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con melanoma metastásico a distancia, históricamente ha sido menor del 10 %. No obstante, incluso en el estadio IV, algunos pacientes tienen una evolución clínica más indolente que presenta diferencias biológicas considerables respecto a la mayoría de pacientes con enfermedad avanzada. El impacto de las nuevas terapias en pacientes con enfermedad avanzada ha dado lugar a que un número elevado de pacientes con metástasis prolongue notablemente el tiempo de supervivencia con enfermedad controlada.[2,3]

Criterios diagnósticos

Se tienen en cuenta los siguientes elementos:

- Antecedentes patológicos familiares.
- Antecedentes patológicos personales.
- Sintomatología.
- Interrogatorio sobre evolución de lesión/es: la lesión elemental y realizado de forma metódica (cómo se presentó, desde cuándo lo tiene, a qué lo atribuye, cómo ha evolucionado).
- Examen físico: local, regional y sistémico. Se deben describir las características de la lesión/es y/o ganglios linfáticos, si lesión preexistente describir la presencia de cambios o modificaciones. Se recomienda dividir las lesiones elementales en primarias (lesiones elementales en sí mismas) y secundarias (aquellas que surgen de la evolución de otro proceso).[3]
- Exploración clínica regional: se recomienda evaluar todas las lesiones pigmentadas de novo en pacientes mayores de 30 años, aquellas que experimenten cambio detectable por el paciente en los últimos tres meses, los nevos de Sutton, los nevos de Spitz/Reed (o de aspecto spitzoide clínico y dermatoscópico), los nevos de Clark y los nevos melanocíticos congénitos no pequeños. Puede utilizarse el acrónimo ABCDEFGHI para el análisis de las lesiones:
  - A: Asimetría (una mitad distinta de la otra en cualquiera de sus ejes).
  - B: Bordes (bordes irregulares, no bien delimitados).
  - C: Color (color diverso, no homogéneo).

  - D: Diámetro (igual/mayor de 6 mm) o diferente (signo del "patito feo" o displásico o "*Darkness*"). El "signo del patito feo", se refiere a aquella lesión pigmentada que resulta significativamente diferente al resto de las lesiones, que tiene mayor probabilidad de ser un melanoma.[3,4]
  - E: Evolución, variación o cambio de las características de la lesión en el tiempo, sobre todo, crecimiento asimétrico o de forma brusca en pocos meses.
  - F: "*funny*" formas curiosas, abigarradas. Historia familiar (mutación del gen CDKN2A).
  - G: Crecimiento de la lesión/Gran número de nevos.
  - H: Hemorragias.
  - I: Prurito.
- También el acrónimo "EFG": elevado, firme y crecimiento progresivo, útil en el diagnóstico del melanoma nodular.
- Exploración dermatoscópica: para el análisis de las lesiones cutáneas y las mucosas se recomienda, en primer lugar, determinar la naturaleza melanocítica o no de una lesión. Para esto, se recomienda el algoritmo de acción escalonado de Stolz ante lesión melanocítica, como método diagnóstico en dos pasos.[5,6]
  - Primer paso (o etapa): observación de lesión circunscrita y determinar si es melanocítica o no melanocítica. Descripción de las características de la lesión.
  - Segundo paso (o etapa): definir la naturaleza benigna o maligna de la lesión melanocítica, para esto se han propuesto varios métodos.

El método dermatoscópico de análisis por patrones (Pehamberger, 1987), que es considerado el más completo, con una sensibilidad del 10 al 30 % con respecto a la evaluación clínica tradicional. Este método requiere entrenamiento del observador para que su puesta en práctica tenga un impacto positivo en la eficacia del diagnóstico. Al presentar problemas de reproducibilidad por estar influenciados por las características individuales y la experiencia del examinador, se recomienda su empleo siempre que las condiciones para su uso sean apropiadas. Se recomienda la utilización de otros métodos cuantitativos y semicuantitativos que simplifican y complementan el método de análisis por patrones:

- La lista recapitulativa de los tres puntos de Soyer.
- Índice de Stolz/Stolz modificado.
- La lista de los siete puntos.
- El método de Menzies.
- Las siete características del melanoma (7 FFM) de Dal Pozzo y colaboradores.
- Método del Caos y las Pistas.
- Método BLINCK.
- El ABCDEF de las lesiones ungueales.

Según los resultados específicos de cada índice, la lesión puede ser clasificada como benigna, maligna o sospechosa.

- Diagnóstico definitivo: estudio histopatológico (inmunohistoquímica).

– Clasificación: pueden existir varias formas clínicas del melanoma, determinadas por la morfología de las lesiones, su fase de crecimiento radial o vertical y la localización del mismo. Se han descrito 4 subtipos fundamentales de melanoma según su presentación clínico-patológica, aunque en la actualidad se aceptan otras presentaciones menos frecuentes:
  • Melanoma de extensión superficial (50 a 70 %).
  • Melanoma nodular (15 a 30 %).
  • Lentigo maligno melanoma (5 a 8 %).
  • Melanoma lentiginoso acral (6 a 10 %).

Melanoma de extensión superficial

Es el tipo más frecuente de melanoma maligno (50 al 70 %). Afecta preferentemente las extremidades inferiores y el tronco de las mujeres y el tronco de los varones, sobre todo entre la cuarta y quinta décadas de vida. Inicialmente se presenta como una lesión pequeña, de color que varía entre el marrón claro al negro; en ocasiones con heterocromía, presencia de colores azul grisáceo, rojo y blanco. Esta lesión aumenta de tamaño centrífugamente durante la fase de crecimiento radial. Al presentarse la fase de crecimiento vertical, invasiva, se traduce clínicamente con la presencia de un nódulo después de meses a años de evolución, frecuentemente después de haber alcanzado el diámetro de 2,5 cm.

Dermatoscopia. Pueden encontrarse todas las estructuras específicas del melanoma: red pigmentaria atípica, puntos y glóbulos atípicos, las proyecciones lineales que indican el crecimiento radial de la lesión, estructuras blanco brillantes (solo se observan con luz polarizada), estructuras periféricas (pseudópodos y proyecciones lineales), hiperpigmentación (manchas o lamela negra), estructuras de regresión (blanca, gris o mixta) y velo blanco lechoso. Los índices de valoración de la probabilidad de malignidad de la lesión para todas las variantes del melanoma son útiles y generalmente tienen valores que apuntan hacia la malignidad.

Melanoma nodular

Se presenta entre el 15 el 30 % de los casos. Se caracteriza por una fase de crecimiento vertical precoz. Inicia como una lesión macular oscura, que pudiera simular una mácula de naturaleza vascular, que crece rápidamente hasta formar un nódulo de color homogéneo azul negruzco, violáceo o rojo amarronado. Este nódulo, que puede acompañarse de una úlcera sangrante, blanda y con bordes cortados a pico, se presenta con preferencia entre la quinta y sexta década de vida, sobre todo en extremidades inferiores y en el tronco. Su crecimiento es mantenido y con tendencia a la invasión de los vasos sanguíneos y linfáticos, a través de los que se disemina a distancia y puede hacer metástasis en cualquier órgano. Dentro de esta forma clínica se encuentra la variedad amelánica, que constituye un reto diagnóstico debido a la ausencia de pigmento. Se

observa como un nódulo o tumor eritematoso, rosado o del color de la piel, en ocasiones ulcerado y de superficie friable.

Dermatoscopia. El patrón más frecuente es el homogéneo. Las estructuras que se ven con más frecuencia son las azul-grisáceas, las áreas blanco-rosadas brillantes y las áreas desestructuradas. En las variantes amelánicas e hipomelánicas, las estructuras vasculares pueden ser la única clave diagnóstica. Los tipos de vasos que pueden verse en los melanomas (en puntos, lineales irregulares y en saca corcho, tirabuzón o helicoidales), se presentan generalmente combinados en la misma lesión, formando un patrón vascular polimorfo con una distribución inespecífica.

Melanoma léntigo maligno

Se presenta entre el 5 el 8 % de los casos una lesión de lento crecimiento, con fase de crecimiento radial prolongada, que puede durar de 5 a 50 años de evolución. Es más frecuente en pacientes de edad avanzada, localizados fundamentalmente en las áreas foto-expuestas, como expresión del daño actínico acumulado. Clínicamente se observa una mácula pigmentada de bordes irregulares y colores en tonalidades del marrón claro al negro. Puede presentarse durante su evolución una fase de crecimiento vertical, que se evidencia clínicamente con la aparición de un nódulo.

Dermatoscopia. Presencia de un pseudorretículo pigmentado por la concurrencia de la pigmentación de los orificios de salida de los folículos pilosebáceos; cuando es irregular, es uno de los criterios de malignidad. Se pueden observar estructuras anulogranulares, estructuras romboidales (constituyen el criterio más específico del léntigo maligno), pigmentaciones que ocluyen los orificios de salida de los folículos (estos hallazgos se describen dentro del modelo de progresión del léntigo maligno de Schiffner) y las estructuras en isobaras.

Melanoma lentiginoso acral

Representa entre el 6 el 10 % de los melanomas, es más frecuente en pacientes negros, mestizos y orientales. Clínicamente se presenta como una mácula irregular de tonalidades de color marrón-negro o gris-azul, localizada en las palmas, las plantas, el lecho ungueal y en las mucosas. Puede presentarse la fase de crecimiento vertical con el surgimiento de un nódulo o tumor que puede ulcerarse y sangrar, si existe invasión de planos profundos. Los melanomas subungueales pueden presentarse como melanoniquias longitudinales irregulares con extensión del pigmento hacia el pliegue ungueal proximal, conocido como el signo de Hutchinson.

Se han descrito otras formas clínicas e histológicas menos frecuentes como la forma mínima (o melanoma de inicio), el melanoma amelánico, el melanoma polipoideo (o pedunculado), el melanoma verrugoso (de novo), el melanoma desmoplásico, el melanoma "tipo animal", entre otros. La importancia de su identificación radica en las características individuales del comportamiento clínico de cada una: el melanoma de inicio y el melanoma

verrugoso con mejor pronóstico que el melanoma polipoideo o el melanoma desmoplásico con mayor tendencia a la recurrencia local.[4-6]

- Estudios de extensión:
  - Ultrasonido, radiografía, tomografía axial computarizada, resonancia magnético nuclear, PET-CT, biopsia de la lesión, linfografía.
  - Estudios moleculares: mutación BRAF en los metastásicos.
- Diagnóstico definitivo: se realiza por biopsia. Recomendaciones generales:
  - Se prefiere la biopsia escisional (elíptica, ponche) con márgenes de 1 a 3 mm. Evitar márgenes mayores para permitir que se haga posteriormente un mapeado linfático preciso. En casos excepcionales es aceptable realizar una biopsia parcial.
  - La orientación de la biopsia debe planificarse con vistas a una escisión definitiva ampliada (por ejemplo: paralela a los vasos linfáticos).
  - En determinadas zonas anatómicas (por ejemplo: palma/planta, dedo, cara, oreja) o cuando hay lesiones muy extensas, es aceptable realizar una biopsia incisional de la parte clínicamente más gruesa de la lesión.
  - Las biopsias por raspado o con tru-cut pueden dificultar el diagnóstico anatomopatológico y la completa evaluación del grosor de Breslow; no son aceptables cuando exista la sospecha clínica de melanoma.[6]

Informe anatomopatológico. Debe incluir el diámetro del depósito tumoral mayor medido en décimas de milímetro, la localización, la afectación extracapsular. Tanto el pronóstico como el tratamiento se establecen mediante el índice de Breslow y otros datos histológicos (ulceración, regresión). Se aconseja realizar 4 secciones histológicas de cada bloque de tejido incluido; la primera y última se teñirán con hematoxilina/eosina y los cortes intermedios se reservarán para el estudio inmunohistoquímico: S-100 y Melan-A, p16, p21, Ki 67, CK.

Elementos obligatorios a evaluar e incluir en el informe de biopsia:[7-9]

- Ulceración:
  - Crecimiento más agresivo y se asocia a peores resultados de supervivencia.
  - Tamaño de la ulceración (mm o %) puede tener interés pronóstico.
  - Determinar la categoría T en el estadiaje del melanoma.
- Breslow (mm): es la dimensión vertical máxima de infiltración desde la capa granulosa hasta la célula neoplásica más profunda identificada claramente como célula de melanoma.
  - Indica el grado de invasión en profundidad.
  - Determinar la categoría T en la estatificación del melanoma (Dar la medida ajustando al decimal más próximo (de 1 a 4, redondear a la baja; de 5 a 9, redondear al mayor)
  - Mitosis (por 1 mm^2). En la 8ª edición del sistema de estadiaje del melanoma del AJCC se ha eliminado el índice mitótico como criterio para los tumores T1, pero aún debe valorarse como un factor pronóstico principal.

- Satelitosis microscópica. Nidos tumorales de igual/más de 0,05 mm a más de 0,3 mm y a menos de 2 cm del tumor primario, separado por tejido normal (colágeno y/o grasa).
- Metástasis en tránsito. Agregados tumorales situados entre los 2 cm del tumor primario y ganglios regionales. Mayor riesgo de recurrencias locales.

Otros elementos recomendados:

– Nivel de CLARK (nivel de infiltración tumoral de la lesión), relacionado con supervivencia.
  - I: Intraepidérmico. Melanoma "*in situ*" (supervivencia del 100 %).
  - II: Dermis papilar (supervivencia del 96 %).
  - III: Expansión dermis papilar, interfase de papilar y reticular (supervivencia del 86 %).
  - IV: Dermis reticular (supervivencia del 66 %).
  - V: Tejido subcutáneo (supervivencia del 53 %).
– Regresión: Respuesta inmunológica que provoca la destrucción parcial o total del tumor, aumento del riesgo de M1 en tumores menores de 1 mm con marcada regresión (mayor del 75 %).
– Infiltrado inflamatorio (TIL). Irrupción de linfocitos alrededor de células tumorales, el grado TIL es un factor predictivo independiente de supervivencia y de estatus ganglionar, un alto grado de TIL se relaciona con buen pronóstico.
– Invasión vascular, su presencia está asociado a:
  - Mayor profundidad de invasión, peor pronóstico.
  - Microsatelitosis.
  - Ulceración.
  - Recidivas tumorales.
  - Metástasis sistémicas.
  - Metástasis linfáticas.
  - Infiltración peri neural, asociado a recidivas locales.

Biopsia de ganglio centinela (BGC). Procedimiento de estadiaje para identificar a los pacientes con metástasis ganglionares subclínicas que tienen un mayor riesgo de recidiva, los que podrían ser candidatos para la disección completa de los ganglios linfáticos o para un tratamiento adyuvante sistémico.[7,8] Para los melanomas primarios, el espesor tumoral y la detección de metástasis en el ganglio centinela son los factores pronósticos más importantes. No se ha demostrado que mejore la supervivencia específica.

Inmunohistoquímica (IHQ): HMB-45, KI-67, p16, p21, S 100, Melan A, CK.

Biología molecular. La biología molecular permitirá clasificar el melanoma en los diferentes subtipos clínico-patológicos según las alteraciones moleculares y, con ello, la identificación de posibles dianas y desarrollo de terapias dirigidas. Una de las más frecuentes alteraciones implica a la vía de señalización intracelular MAPK, la vía de RAS está activada

en el 80 % de los melanomas (40 al 60 % mut BRAF, una proteína involucrada en el envío de señales en el crecimiento celular, 10 al 15 % mut NRAS, mut c-kit, ampl c-kit, EGFR, PDGFR).[3,7,9]

Metodología de recogida de muestra para estudios genéticos en melanoma maligno metastásico (mut BRAF). Se debe recoger el tejido de la biopsia y colocar en frasco de boca ancha con formol neutro por 8 a 24 h. Preparación convencional del bloque de parafina, corte con micrótomo y láminas con hematoxilina/eosina. Con el dermatopatólogo, se procede a evaluar la presencia del volumen tumoral en la lámina con hematoxilina/eosina (más del 20 % de tejido tumoral) y se marca en un círculo el área con tumor. Se hacen cortes de 5 micras del bloque de parafina del área identificada, para preparar nuevas láminas o introducir en viales de 2,5 mL (entre 4 y 6 cortes) y se trasladan por el medico de asistencia al departamento de genética de la institución, junto con la boleta de solicitud con todos los datos del paciente.

Se utiliza el sistema de estadiaje TNM para el melanoma, del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) (8ª edición, 2018).[3,4,7]

Tratamiento

Ante la sospecha clínica y dermatoscópica de un melanoma, se procederá a la exéresis completa de la lesión (siempre que sea posible) con bordes quirúrgicos mínimos. Según el índice de Breslow reportado, se procederá a la ampliación de los márgenes quirúrgicos en un segundo tiempo (tabla 12.21), donde se realizará también la biopsia de ganglio centinela, de estar indicada.[3,6,8,9] La evaluación y el tratamiento se realizan por etapa clínica.

Tabla 12.21. Márgenes quirúrgicos recomendados según Breslow

Grosor tumoral BRESLOW (mm)	Margen quirúrgico
Tumor *in situ*	0,5 – 1,0 cm
≤ 1 mm	1,0 cm (categoría 1)
> 1 mm a 2 mm	1,0 a 2,0 cm (categoría 1)
> 2 mm a 4 mm	2,0 cm (categoría 1)
> 4	2,0 cm (categoría 1)

Melanoma *in situ*. Exéresis completa (IA). En el melanoma in situ extenso, de tipo lentigo maligno, puede ser necesario ampliar más de 0,5 cm para lograr márgenes histológicamente negativos y debe considerarse el uso de técnicas que permitan hacer una evaluación histológica más exhaustiva de los márgenes. En la planificación quirúrgica se empleará la dermatoscopia para determinar márgenes. Para determinados pacientes con márgenes positivos, tras una cirugía óptima, se puede considerar el uso tópico del imiquimod (melanoma in situ) o radioterapia (categoría 2B).[8,9]

Etapa I: exéresis amplia y estudios de imágenes (ultrasonido, tomografía).
Estadio Ia: 0,80 a 1,0 mm de grosor, sin ulceración, índice mitótico de 0 por mm^2.

- Anamnesis y exploración física.
- No se recomienda usar técnicas de imagen/pruebas de laboratorio de forma rutinaria.
- Pruebas de imagen (tomografía, PET/TC, resonancia) solo para evaluar signos o síntomas específicos.
- Se recomienda ultrasonido de la cadena ganglionar previa a la decisión de la biopsia de ganglio centinela.

Estadio Ib: 0,76 a 1,0 mm de grosor o índice mitótico mayor/igual que 1 mm^2 o
Estadio Ib o II: mayor que 1 mm de grosor, cualquier característica, N0:

- Anamnesis y exploración física.
- No se recomienda usar técnicas de imagen/pruebas de laboratorio de forma rutinaria.
- Considerar una ecografía de la cadena ganglionar previa a la biopsia de ganglio centinela.
- Pruebas de imagen (tomografía, PET/TC, resonancia) solo para evaluar signos o síntomas.

Estadio IIc: se recomienda la realización de estudios basales mediante imágenes de cortes transversales (tomografía de cuerpo entero, PET/TC, resonancia). No se recomienda realizar la biopsia de ganglio centinela en los melanomas de grosor menor/igual de 0,80 mm, salvo que exista una incertidumbre razonable respecto a la idoneidad del microestadiaje. No se recomienda realizar pruebas genéticas rutinarias (basales) de los melanomas cutáneos primarios (antes o después de la biopsia de ganglio centinela) fuera del marco de una investigación.

En ausencia de enfermedad metastásica, no se recomienda realizar las pruebas de determinación de mutación del BRAF en el melanoma cutáneo primario, salvo que sea necesario para la decisión terapéutica, fuera del marco de una investigación.[9,10]

Estadios melanoma in situ I y II: cirugía, exéresis del tumor primario.

Estadio III (ganglio positivo). Se puede presentar en diferentes situaciones clínicas o imagenológicas:

- Estadio III (ganglio centinela positivo). Considerar la realización de pruebas de extensión para estadiaje, evaluar signos o síntomas específicos (tomografía, PET/TC, resonancia) y valorar individualmente una linfadenectomía radical regional (categoría 2).
- Estadio III (ganglio/s clínicamente positivo/s). Realizar BAAF, siempre que sea posible, o biopsia incisional (con aguja gruesa) o escisional de adenopatía clínicamente patológica:
  - Estudios imagenológicos de extensión para la estadiaje y para evaluar signos o síntomas específicos (tomografía, PET/TC, resonancia).
  - Escisión amplia del tumor primario (categoría 1) más linfadenectomía radical y valorar adyuvancia con: quimioterapia sistémica/ensayo clínico/observación.

- Interferón alfa, dosis altas durante un año. Se ha observado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad con el interferón adyuvante (categoría 1); pero no en la supervivencia global.
- Radioterapia: la adyuvante de la cadena ganglionar está asociada con una reducción de las recidivas en el campo ganglionar, pero no ha demostrado beneficio en la supervivencia global y libre de enfermedad. Se deben sopesar los beneficios que aporta frente a las posibles toxicidades. En pacientes de alto riesgo, según la ubicación, el tamaño, el número de ganglios afectados y/o extensión macroscópica extra ganglionar (categoría 2B).
- Se recomienda realizar un análisis mutacional (BRAF), si se está considerando administrar un tratamiento dirigido o incluirles en ensayos clínicos, pero no se recomienda para los pacientes con melanoma cutáneo, aunque no presenten evidencia de enfermedad.

Estadio III (con satelitosis o metástasis en tránsito). La metástasis en tránsito se define como un tumor intralinfático en la piel o en el tejido subcutáneo a más de 2 cm del tumor primario, pero no más allá de la cadena ganglionar más cercana. (Definición del protocolo para el melanoma del CAP de 2012, versión 3.2.0.0).

Se debe considerar la biopsia del ganglio centinela para la enfermedad en tránsito resecable (categoría 2B). Los ganglios linfáticos centinelas deben evaluarse mediante la obtención de múltiples secciones y el análisis inmunohistoquímico.

- Realizar BAAF, siempre que sea posible, o biopsia incisional (con aguja gruesa) o escisional.
- Pruebas de imagen para el estadiaje y para evaluar signos o síntomas específicos (tomografía, PET/TC, resonancia) y ensayo clínico.
- Opciones de tratamiento local:
  - Exéresis quirúrgica completa con márgenes recomendados según Breslow, si es viable.
  - Inyección intralesional: biopsia de ganglio centinela, inmunofenotipo (IFN), IL-2 o electroquimioterapia con bleomicina* (categoría 2B).
- Radioterapia para la enfermedad no resecable o en pacientes inoperables (categoría 2B).
- Tratamiento sistémico. Valorar quimioterapia o inmunoterapia, según resultado mutacional. Se recomienda realizar un análisis mutacional para considerar administrar un tratamiento dirigido o incluirles en ensayos clínicos. El interferón puede administrarse como dosis altas de interferón alfa 2r durante un año. Se ha observado una mejora en la supervivencia libre de enfermedad con el interferón adyuvante (categoría 1); pero sin beneficio en la supervivencia global.

Estadio IV (metastásico). Se prefiere la biopsia a la BAAF, si no hay tejido previo disponible para el estudio molecular. Se recomienda la determinación sérica de LDH y la realización de estudios de extensión para identificar sitios metastásicos (tomografía de tórax/abdomen/pelvis, resonancia del cerebro y/o PET/TC para obtener imágenes basales y para evaluar signos y síntomas específicos).

Deberá obtenerse confirmación anatomopatológica de la lesión inicial, siempre que sea posible. Se debe obtener tejido para el análisis genético a partir de una biopsia de las metástasis (preferido) o del material archivado de la lesión primaria (bloque de parafina) para conocer el estado mutacional y considerar administrar un tratamiento dirigido al paciente, o si se requiere para participar en un ensayo clínico.

Criterios para la linfadenectomía radical regional, de idoneidad de la disección de los ganglios linfáticos regionales:

- Realizar la resección anatómica completa de la cadena ganglionar afectada.
- En la ingle, se debe valorar la resección electiva de los ganglios linfáticos iliacos y obturadores, si existen ganglios inguino-femorales clínicamente positivos o si hay 3 o más ganglios inguino-femorales positivos (categoría 2B).
- La resección de los ganglios linfáticos iliacos y obturadores está indicada si la tomografía de pelvis es positiva (categoría 2A) o si el ganglio de Cloquet es positivo (categoría 2B).
- En los melanomas primarios de cabeza y cuello, con ganglios linfáticos parotídeos clínica o microscópicamente positivos, se recomienda realizar una parotidectomía superficial y una disección cervical selectiva de las cadenas ganglionares de drenaje.[6,7,9]

Criterios para la administración de radioterapia en melanoma maligno:

Enfermedad primaria. Tratamiento adyuvante en determinados pacientes que presentan, entre otros, melanoma desmoplásico profundo con márgenes insuficientes, neurotropismo extenso, satelitosis y/o invasión linfovascular o enfermedad con recurrencia local.[9]

Enfermedad regional:

- Tratamiento adyuvante (categoría 2B). Si existe extensión ganglionar del tumor y/o región:
  - Parotídea: 1 o más ganglios afectados, cualquier tamaño de afectación.
  - Cervical: 2 o más ganglios afectados y/o tumor mayor/igual a 3 cm en un ganglio.
  - Axilar: 2 o más ganglios afectados y/o tumor mayor/igual a 4 cm en un ganglio.
  - Inguinal: 3 o más ganglios afectados y/o tumor mayor/igual a 4 cm en un ganglio.
- En tratamiento paliativo:
  - En enfermedad ganglionar, satélites o en tránsito no resecable.
  - Enfermedad metastásica.
    - Metástasis cerebrales:
  - Radiocirugía estereotáctica como tratamiento adyuvante o inicial.
  - Radioterapia holocraneal, como tratamiento adyuvante (categoría 2A) o inicial.

El uso de radioterapia holocraneal adyuvante tras la resección de metástasis cerebrales del melanoma es hoy día controvertido y deberá considerarse sobre la base individual de cada paciente.

Otras metástasis sintomáticas o potencialmente sintomáticas en tejidos blandos y/o huesos. En la enfermedad oligometastásica, la SBRT logra tasas altas de paliación del dolor y control local. La SBRT es una radioterapia dirigida de ablación muy precisa, para la que se

emplean dosis altas de radioterapia fraccionada en menos sesiones (hipofraccionamiento) [1-10], sobre diversas zonas metastásicas como el pulmón, la columna vertebral, perihepática y la glándula suprarrenal. Es una opción terapéutica valiosa para los pacientes inoperables o con enfermedad no resecable, pero oligometastásica, y para los pacientes aptos para la metastasectomía que han rechazado la cirugía. Deben tenerse muy en cuenta las interacciones entre la radioterapia y los tratamientos sistémicos (por ejemplo: inhibidores de BRAF, interferón alfa-2r, inmunoterapias, inhibidores de punto de control), ya que existe la posibilidad de que aumente la toxicidad.

La radioterapia adyuvante de la cadena ganglionar está asociada con una reducción de las recidivas en el campo ganglionar, pero no ha demostrado ofrecer mejora alguna en la supervivencia sin recidiva o global. Se deben sopesar los beneficios que aporta frente a las posibles toxicidades.

Enfermedad metastásica o no resecable:

- Inmunoterapia. Tratamiento dirigido si hay mutación de BRAF:
  - Politerapia: (preferida) vemurafenib/cobimetinib (categoría 1).
  - Monoterapia: vemurafenib (categoría 2b).
  - Ensayo clínico

Si progresión o toxicidad inaceptable (ECOG 1 o 2):

- Quimioterapia: dacarbazina o carboplatino-paclitaxel.
- Imatinib para tumores con activación de mutación de C-KIT.

En los pacientes con enfermedad no resecable en estadios IIIC o IV, que no han recibido tratamiento previo, la combinación de vemurafenib/cobimetinib mejora la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta en comparación con vemurafenib como agente único. No se conoce el impacto que tiene esta bioterapia sobre la supervivencia global en comparación con la monoterapia con vemurafenib.

Se deben valorar los fármacos de segunda línea si no se han empleado en la primera línea y no pertenecen a la misma clase. Otras líneas terapéuticas han sido aprobadas por agencias reguladoras internacionales con recomendación IA, pero no hay disponibilidad de las mismas en el país en la actualidad.

Tratamiento de las toxicidades causadas por la inmunoterapia y el tratamiento dirigido:

Inmunoterapia. La dermatitis con mediación inmunitaria a veces responde a los corticoesteroides tópicos. Para los pacientes que no presenten respuesta alguna, considerar la evaluación del dermatólogo para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la inmunoterapia.[9,10] Para la hepatotoxicidad grave refractaria a los esteroides en altas dosis, se prefiere el micofenolato frente al inliximab como tratamiento de segunda línea.

Tratamiento de las toxicidades causadas por la inmunoterapia y el tratamiento dirigido (inhibidores de BRAF o de BRAF/MEK combinados):

Dermatológico. Se recomienda realizar evaluaciones dermatológicas regularmente, por las manifestaciones cutáneas del tratamiento dirigido. Los inhibidores de BRAF están asociados

a la aparición de carcinoma escamoso cutáneo, fotosensibilidad extrema y otras toxicidades dermatológicas, que aparecen con una frecuencia mucho menor al administrar simultáneamente inhibidores de MEK. Tratamiento: evitar la exposición al sol; aplicar bálsamo labial con protección UVA/UVB de amplio espectro (SPF mayor de 30); llevar ropa que proteja de los rayos UV; con los acontecimientos intolerables de grado 2 o mayor puede ser necesario modificar, interrumpir o suspender la administración de los fármacos; aplicar compresas frías; usar analgésicos; aplicar gel tópico de aloe vera; aplicar emolientes tópicos.[8,10]

Pirexia. La pirexia, definida como una temperatura corporal de 38,5 °C o mayor, es un efecto secundario frecuente (55 %) de la combinación de inhibidores de BRAF y MEK; se da con menor frecuencia con la monoterapia de BRAF (20 %). La pirexia es episódica y su inicio suele darse entre 2 y 4 semanas después de iniciar el tratamiento; la mediana de su duración es de 9 días. Puede cursar con escalofríos, sudores nocturnos, exantema, deshidratación, alteraciones electrolíticas e hipotensión. Detener o retrasar la administración del tratamiento y, al desaparecer la pirexia y los síntomas asociados a ella, puede reanudarse el tratamiento con la dosis completa de esos fármacos. La re-exposición puede originar cuadros reiterados de pirexia, pero es poco frecuente (21 %) que se produzcan efectos adversos grado 4. En los casos puntuales de pirexia prolongada o intensa, que no responde a la interrupción del tratamiento, pueden emplearse bajas dosis de esteroides (prednisona 10 mg/día). Debe aconsejarse a estos pacientes que utilicen antipiréticos según sea necesario y aumenten la ingesta de líquidos.[10]

Melanoma recurrente en piel. Se recomienda la cirugía. El margen recomendado no debe ser inferior a 0,5 cm.

Recurrencia en ganglios linfáticos. Resección ganglionar de grupo ganglionar implicado, con las mismas indicaciones de la resección ganglionar al diagnóstico.

Recurrencia a distancia. Estos pacientes tienen las mismas opciones terapéuticas que los pacientes en etapa IV. Considerar segunda línea de quimioterapia, si ya utilizó una primera.

Seguimiento de los pacientes con melanoma maligno:

Estadio 0, I, II. Examen físico basado en la observación del sitio de la lesión primaria y los sitios de drenaje linfático, no se recomiendan análisis complementarios de rutina.

- En el primer año: cada 6 semanas.
- Segundo año: cada 3 meses.
- A partir del tercer año: cada 6 meses.
- A partir del quinto año: anual.

Estadio III. Examen físico loco-regional y sistémico, con vigilancia activa de la aparición de nuevas adenopatías regionales, visceromegalia y síntomas asociados. Ante la presencia de nuevas lesiones cutáneas o cambios de características de lesiones preexistentes se debe evaluar por dermatología con dermatoscopia, si fuese necesario.

- Examen físico: cada 3 meses.
- Hemograma completo.

- Química de rutina (bilirrubina, creatinina, TGP, TGO, LDH).
- Imágenes (estarán regidos por la clínica).

Estadio IV. El seguimiento estará condicionado al tratamiento planificado y las evaluaciones según lo recomendado por el Ensayo Clínico, la vigilancia de progresión o recidiva y la toxicidad de los tratamientos recibidos.[7,9]

Referencias bibliográficas

1. Djavid AR, Stonesifer C, Fullerton BT, Wang SW, Tartaro MA, Kwinta BD. Etiologies of melanoma development and prevention measures: A review of the current evidence. Cancers. 2021;13(19):4914. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers13194914
2. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics-Update 2019. Eur J Cancer: 2020;126:141-158. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.014
3. Gershemwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging and classification: AJCC 8th Edition and Beyond. Ann Surg Oncol, 2018;25:2105-2110. DOI: https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(6):472-492. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21409
5. Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempany M, Howe C, Borland R, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas? The ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. Melanoma Res. 2005;15(6):549-54. DOI: https://doi.org/10.1097/00008390-200512000-00011
6. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(4):364-376. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0018
7. Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, Scolyer RA, Tetzlaff MT, Antdbacka R, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. Lancet Oncol. 2019;20(7):e378-e389. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30332-8
8. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment-Update 2022. Eur J Cancer. 2022;170:236-255. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.018
9. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(12):1884-1901. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411
10. Mir Y, Caballero IA, Gómez RM, Quesada PS, Soriano GJL, et al. Vemurafenib/cobimetinib en pacientes con melanoma maligno metastásico BRAF-mutado. Rev Cubana Invest Biomed. 2022;41. Disponible en: http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/issue/view/25



Tumores metastásicos sin primario conocido

Haslen Hassiul Cáceres Lavernia, Leslie Magdiel Varona Rodríguez, Pedro Pablo González-Rojas, María Isabel Aldama-Rodríguez

Los cánceres de sitio primario desconocido (CSPD) representan un grupo heterogéneo de tumores metastásicos para los que una evaluación diagnóstica estandarizada de rutina no logra identificar el sitio de origen, al momento del diagnóstico. Representan del 3 al 5 % de todos los tumores malignos.[1,2]

Poco se sabe sobre la patogenia y la biología de la enfermedad. Existen dos teorías predominantes:[2]

Modelo de progresión paralela: los tumores de sitio primario desconocido son tumores metastásicos que han surgido de una lesión primaria indetectable o regresiva. La diseminación de las células tumorales primarias es un evento temprano en el que la evolución clonal subsiguiente de la metástasis es claramente diferente de la del tumor primario.

No existe tumor primario: el tumor de sitio primario desconocido es una sola entidad metastásica. La metástasis ocurre sin progresión paralela, con el microambiente tumoral favoreciendo selectivamente el crecimiento de células tumorales en el sitio metastásico, mientras que evita el crecimiento de estas células genéticamente idénticas en el sitio primario.

El proceso que genera estos tumores está impulsado por múltiples alteraciones interdependientes en el comportamiento celular, incluidas alteraciones cromosómicas, autosuficiencia en las señales de crecimiento, resistencia a las señales inhibidoras del crecimiento, reprogramación del metabolismo energético, evasión de la apoptosis, potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, tejido invasión y metástasis y evasión de la destrucción inmune.

El ochenta por ciento de todos los pacientes diagnosticados tienen mal pronóstico, con una tasa de respuesta de 20 % y mediana de supervivencia de solo seis meses. Los subconjuntos desfavorables incluyen pacientes con adenocarcinoma metastásico del hígado u otros órganos, ascitis maligna no papilar (adenocarcinoma), múltiples metástasis cerebrales (adenocarcinoma o

carcinoma epidermoide), varias metástasis pulmonares o pleurales (adenocarcinoma), enfermedad ósea lítica metastásica (adenocarcinoma) y carcinoma de células escamosas de la región abdominal/pélvica.[3,4]

El 20 % que responden mejor a la terapia y mejor pronóstico incluyen: hombres con carcinoma poco diferenciado con distribución ganglionar en la línea media, carcinoma de células escamosas que afecta a los ganglios linfáticos de cabeza y cuello, mujeres con adenocarcinoma papilar del peritoneo, adenocarcinoma que afecta sólo a los ganglios linfáticos axilares, hombres con metástasis óseas blásticas y PSA alto, carcinomas neuroendocrinos de sitio primario desconocido, adenocarcinoma con perfil de cáncer de colon (CK20+, CK7-, CDX2+), ganglios inguinales aislados (carcinoma escamoso) y pacientes con un pequeño tumor, potencialmente resecable.[3,4]

Los predictores de peor supervivencia del paciente son: sexo masculino, ECOG mayor de 1, mayor número de enfermedades asociadas, edad mayor de 64 años, antecedentes de tabaquismo (más de 10 paquetes/año), pérdida de peso, linfopenia, bajas concentraciones de albúmina sérica, elevadas concentraciones de lactato deshidrogenasa sérica y fosfatasa alcalina.[3,4]

Criterios diagnósticos

Evaluación inicial. Imágenes: radiografía (antero-posterior y lateral) de tórax. Si es negativo, realizar tomografía de tórax. Tomografía de abdomen y pelvis. Mamografía (según el caso).

Confirmación histológica (por técnicas convencionales de hematoxilina/eosina y al microscopio de luz).

Evaluación posterior. Luego de la evaluación inicial se debe realizar una segunda evaluación mucho más exhaustiva. En dependencia de la localización e histología inicial, el clínico indicará los exámenes complementarios específicos (tabla 12.22). Los objetivos de esta nueva evaluación son: identificación del sitio primario, identificación de otros tipos de cánceres no sospechados (por ejemplo: linfoma, sarcoma, entre otros) e identificación de subgrupos de pacientes con implicaciones de tratamiento específicos.[5]

Tabla 12.22. Procedimientos para diagnóstico según histología y localización

Histología	Localización	Proceder
Carcinoma epidermoide	Ganglio cervical	Examen VADS, panendoscopia, TAC cérvico-facial y de tórax, PET-CT
	Ganglio supraclavicular	TAC de tórax y abdomen, panendoscopia
	Ganglio axilar	TAC de tórax
	Mediastino	TAC de tórax
	Derrame pleural	TAC de tórax, estudio citológico
	Nódulos pulmonares	TAC de tórax
	Inguinal	TAC de abdomen y pelvis, cistoscopia (si citología urinaria sospechosa)
	Hueso	Gammagrafía ósea, estudios radiográficos de sitios dolorosos o de GG positivos
	Cerebro	TAC de tórax

Tabla 12.22. Continuación.

Histología	Localización	Proceder
Adenocarcinoma	Ganglio cervical	TAC de tórax y abdomen, panendoscopia
	Ganglio supraclavicular	TAC de tórax y abdomen, panendoscopia Hombre: si > 40 años PSA; si < 50 años US testicular Mujer: Mx
	Ganglio axilar	TAC de tórax y abdomen Hombre: si > 40 años PSA. Mujer: Mx Si negativo, realizar RMN de mama
	Mediastino	TAC de tórax, abdomen/pelvis; ß-HCG y α-FP Hombre: si > 40años PSA; si < 50 años US testicular Mujer: Mx. Si negativo, realizar RMN de Mama
	Derrame Pleural y/o Nódulos Pulmonares	TAC de tórax, abdomen/pelvis Hombre: si > 40 años PSA Mujer: Mx. Si negativo, realizar RMN de Mama, CA-125
	Peritoneo	TAC de tórax, abdomen y pelvis Cistoscopia (si citología urinaria sospechosa) Hombre: si > 40 años PSA Mujer: Mx, CA-125
	Retroperitoneo	TAC de tórax/abdomen/pelvis Cistoscopia (si citología urinaria sospechosa) Endoscopia dirigida a síntomas Hombre: si > 40años PSA; si < 65 años US testicular y ß-HCG y α-FP Mujer: CA-125, Mx
	Inguinal	TAC de abdomen/pelvis Mujer: CA-125 Hombre: Si > 40 años PSA
	Hígado	TAC de tórax/abdomen/pelvis Endoscopia dirigida a síntomas Colonoscopia; α-FP Mujer: Mamografía
	Hueso	GG Ósea, estudios Rx de sitios dolorosos o GG positivos Mujer: Mx Hombre: PSA
	Cerebro	TAC de tórax y abdomen Mujer: Mx
	Múltiple (incluyendo Piel)	Mujer: Mx Hombre: PSA

Leyenda: Mx, mamografía. PSA, antígeno prostático específico. GG, gammagrafía; Rx: radiografía; ß-HCG: sub-unidad beta de la gonadotropina coriónica humana; α-FP: alfa feto proteína; TAC: tomografía axial computarizada; US: ultrasonido; RMN: resonancia magnética nuclear. VADS, vías aerodigestivas superiores.

En aquellos casos con un tumor de sitio primario desconocido neuroendocrino, podrá ser de utilidad realizar un SPECT con Octreotide, así como medición de cromogranina A sérica. Cuando se tenga disponibilidad de la técnica de PET-CT (específicamente con FDG18), será de mucha ayuda en el manejo de pacientes con adenopatías cervicales y/o metástasis solitarias.

Anatomía patológica. Desde el punto de vista del patólogo se deben realizar las siguientes etapas: [5-7]

- Etapa # 1: Re-examinar la muestra y clasificarlo en los cinco subtipos histológicos principales al microscopio de luz (tabla 12.23).
- Etapa # 2: Realizar las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) correspondientes, para categorizar según el linaje (tablas 12.24 y 12.25).
- Etapa # 3: Realizar inmunohistoquímica más específica, acorde a CK7/CK20, e identificar origen (tabla 12.26). Su mayor utilidad es en el grupo de neoplasias pobremente diferenciadas.

Tabla 12.23. Carcinoma de sitio primario desconocido. Impacto de los estudios patológicos especializados en la definición de subgrupos específicos

Subtipos histológicos por microscopía de luz	Porciento	Sitios específicos
Adenocarcinoma	60	Pulmón, páncreas, árbol hepatobiliar, riñón, colon, ovario, mama
Carcinoma pobremente diferenciado (incluyendo adenocarcinomas)	25 - 30	Adenocarcinoma, melanoma, sarcoma, linfoma
Neoplasias indiferenciadas	5	Carcinoma, linfoma, tumor de células germinales, melanoma, sarcoma, carcinoma embrionario
Carcinoma epidermoide	5	Cabeza y cuello, pulmón, cuello uterino, pene, vulva, vejiga
Carcinomas con diferenciación neuroendocrina	1	Páncreas, tracto gastrointestinal, pulmón

.

Tabla 12.24. Estrategia general por inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de carcinoma de sitio primario desconocido

Tipo de tumor	Técnicas de inmunohistoquímica				
	CK	LCA	Proteína S100, HMB 45	ENE, cromogranina	Vimentina Desmina
Carcinoma	+	–	–	±	–
Linfoma	–	+	–	–	–
Melanoma	–	–	+	±	–
Sarcoma	–	–	–	–	+
Neuroendocrino	+	–	–	+	–

Tabla 12.25. Estudios inmunohistoquímica en pacientes con cáncer de primario desconocido o tumores sin diferenciación

Tipo de tumor	CK	CD45	PS 100	Otros (especificar)
Sarcoma	-	-	-	Desmina, Vimentina, CD 34, CD 68, CD 99, CD 117
Melanoma	-	-	+	HMB 45, Cromogranina, Melan-A
Liposarcoma	-	-	+	
T. maligno de vaina de nervios	-	-	+	
Linfoma	-	+	-	Marcadores linfocitarios B y T, EMA, CD 30
TCG	+	-	-	EMA, ß-HCG, α-FP, FAP
Mesotelioma	+	-	-	CK 5/6-, calretinina, mesothelin, D 2-40
Sinoviosarcoma	+	-	-	
Sarcoma Epitelioide	+	-	-	CK5/6+
Neuroendocrino	+	-	-	ENE, Cromogranina, Sinaptofisina
Medular de tiroides	+	-	-	Tirocalcitonina, CEA
T de Merkel	+	-	-	CK 20, neurofilamentos

Tabla 12.26. Estudios inmunohistoquímicos en pacientes con carcinomas CCD 45, PS100 y otros

Tipo de Tumor	CK 7	CK 20	Otros
Urotelial	CK 7 + CK 20 + CDX-2-, CK19+ CDX-2+, CDH17+ CDX-2-, CK19+		Urothelin +, p63+
Páncreas			
Gástrico			
Colangiocarcinoma			
Colon	CK 7 - CK 20 + CD56, Cromogranina+, Sinaptofisina+		CDX-2+, Villin+, SATB2+
Gástrico			
Ovario mucinoso			
CA Merkel			

Tabla 12.26. Continuación.

Tipo de Tumor	CK 7	CK 20	Otros
Pulmón	CK 7 + CK 20 - Vimentina, PAX8 CDX-2+ RE/RP +, mamaglobina +, GCDFP + CA 125, WT1+, mesotelina +, RE+ Tiroglobulina+, TTF-1+ CK19 NSE+, Cromogranina+, Sinaptofisina+ AFP+, OCT4+, HCG+, PLAP+ Calretinina+		TTF-1, Napsina
Endometrio			
Páncreas			
Mama			
Ovario no mucinoso			
Tiroides			
Colangiocarcinoma			
Neuroendocrino			
Células germinales			
Mesotelioma			
Adrenocortical	CK 7 - CK 20 - AFP+, HepPar-1+, CD10+, CD13+ RCC +, CD10+, PAX8+ PSA+ CDX-2+, CDH17+		Inhibinalfa+,melan A+
Hepatocarcinoma			
Renal			
Próstata			
Gástrico			

De acuerdo a lo anterior, en un grupo de pacientes se puede determinar el sitio tumoral primario y se trataría como corresponde. Sin embargo, otro grupo de pacientes solo es posible determinarlo en la necropsia y, a pesar de la tecnología disponible, del 15 al 25 % de todos los casos permanecerá sin conocerse el sitio primario del tumor.

Tratamiento

El tratamiento deberá ser diseñado acorde al riesgo individual y a los diferentes subgrupos clínico-patológicos, a los que el paciente pertenezca. Del 10 al 15 % de los pacientes pertenece a los subgrupos denominados de riesgo favorables (tabla 12.27), que

deben ser tratados de forma similar a los pacientes con tumores primarios equivalentes, en su fase de diseminación metastásica. Estos pacientes experimentan un control de la enfermedad en el 30 al 60 % de los casos y un manejo óptimo es crucial para obtener una mayor supervivencia.[8] Más recientemente, con el desarrollo de la oncología personalizada, se ha incorporado el diagnóstico molecular en el manejo y tratamiento de los pacientes con metástasis sin primario conocido, lo que permite emplear terapias dirigidas e inhibidores de punto de control inmunitario.[9,10]

Tabla 12.27. Recomendación de tratamiento para subgrupos clínico-patológicos específicos

Histopatología	Subgrupo clínico		Tratamiento
Adenocarcinoma	Mujer con adenopatía axilar aislada		Tratar como un cáncer de mama
	Si N1 (ganglios móviles)	Si RMN de mama positiva	Cirugía sobre la mama + disección ganglionar axilar + QTP sistémica ± RTP
		Si RMN de Mama negativa	Disección ganglionar axilar + QTP sistémica
	Si N2 (ganglios fijos)	Si RMN de mama positiva	QTP neoadyuvante Cirugía sobre la mama + Disección ganglionar axilar ± RTP
		Si RMN de mama negativa	QTP neoadyuvante + disección ganglionar axilar
	Mujer con carcinomatosis peritoneal		Tratar como Estadio III de un cáncer de ovario Cirugía citorreductora + QTP con taxanos/platino
	Hombre con metástasis óseas blásticas o PSA sérico elevado		Tratar como un cáncer de próstata metastásico con hormonoterapia
	Sitio metastásico único		Resección local y/o RTP
Carcinoma epidermoide	Adenopatía cervical		Tratar como primario de cabeza y cuello
		Si resecable	Disección ganglionar + RTP adyuvante
		Si no resecable	RTP ± QTP
	Adenopatía inguinal		Disección ganglionar ± RTP adyuvante
Carcinoma pobremente diferenciado	Hombre joven con masa retroperitoneal o mediastinal		Tratar como un tumor de células germinales
	Características neuro-endocrinas por IHQ o microscopía electrónica		Tratar con QTP con régimen cisplatino/etopósido o taxano/platino
	Resto con muy buen estado general		Tratar con QTP con régimen cisplatino/etopósido o taxano/platino o cisplatino/gemcitabina

Leyenda: QTP, quimioterapia. RTP, radioterapia. RMN, resonancia magnética nuclear. IHQ. inmunohistoquímica.

Los pacientes con cáncer de sitio primario desconocido de riesgo desfavorable tienen un pronóstico malo, a pesar de la incorporación de un mayor número y variedad de regímenes de quimioterapia. No existe una evidencia de eficacia superior de cualquiera de los regímenes de quimioterapia que incorporen sales de platino, taxanos o gemcitabina. Se recomiendan esquemas de combinación con dos fármacos, que reportan índices similares de supervivencia y menor toxicidad a los esquemas de tres fármacos.[8,9]

La evaluación de respuesta es recomendada luego de dos a tres ciclos de quimioterapia y acorde al riesgo individual. Los elementos relacionados con la calidad de vida son particularmente relevantes para los pacientes de riesgo desfavorable, en los que la toxicidad relacionada con tratamientos excesivos no está justificada. Se instaurará terapéutica empírica en aquellos pacientes que no están incluidos en estos subgrupos (tabla 12.28).[9,10]

Tabla 12.28. Recomendación de tratamiento empírico según histología y localización

Histología	Localización	Condicionante/Proceder terapéutico	
Carcinoma epidermoide	Ganglio cervical	Disección ganglionar + RTP ± QTP	
	Ganglio supraclavicular	RTP + QTP (concurrente o secuencial, de acuerdo al estado general del paciente)	
	Ganglio axilar	Disección ganglionar axilar + RTP	
		Si ≥ 2 ganglios o invasión extracapsular	± QTP
	Mediastino	Tratarlo como un CPNCP	
	Derrame pleural	Si ECOG ≤ 2	QTP o EC o MTS
	Nódulos pulmonares	Si ECOG ≤ 2	QTP o EC o MTS
	Inguinal	Disección ganglionar unilateral o bilateral + RTP	
		Si ≥ 2 ganglios o invasión extracapsular	± QTP
	Hueso	Si lesión solitaria	Cirugía estabilizadora para prevenir fractura ± RTP
		Si lesiones múltiples ECOG ≤ 2	QTP o EC o MTS
	Cerebro	Si lesión única	Cirugía ± RTP o Radiocirugía
		Si lesiones múltiples	RTP

Tabla 12.28. Continuación.

Histología	Localización	Condicionante/Proceder terapéutico	
Adenocarcinoma	Ganglio cervical	Disección ganglionar + RTP	
	Ganglio supraclavicular	RTP ± QTP	
	Ganglio axilar	Mujer	Véase tabla 12.27
		Hombre	Disección ganglionar axilar + RTP
		Si invasión extracapsular	± QTP
	Mediastino	Si < 50 años	Tratar como TCG
		Si > 50 años	Tratar como CPCNP
	Derrame pleural y/o nódulos pulmonares	Si RE y/o RP (+)	Tratar como un cáncer de mama diseminado
		Resto si ECOG ≤ 2	Valorar QTP o EC o MTS
	Peritoneo	Mujer	Véase tabla 12.27
		Hombre si ECOG ≤ 2	QTP o EC o MTS
	Retroperitoneo	Si histología consistente con TCG	Tratar como TCG
		Si histología no consistente con TCG	Cirugía ± RTP ± QTP
	Inguinal	Disección ganglionar + RTP	
		Si invasión extracapsular	± QTP
	Hígado	Si resecable	Cirugía ± QTP
		Si no resecable o contraindicación médica (si ECOG ≤ 2)	QTP más terapéutica loco-regional
	Hueso	Si lesión solitaria	Cirugía estabilizadora para prevenir fractura ± RTP
		Si lesiones múltiples Si ECOG ≤ 2	QTP o EC o MTS
	Cerebro	Si lesión única	Cirugía ± RTP o Radiocirugía
		Si lesiones múltiples	RTP
	Múltiple (incluyendo piel)	Si ECOG ≤ 2	QTP o EC o MTS

Leyenda: QTP, quimioterapia; RTP, radioterapia. EC, ensayo clínico. MTS, mejor tratamiento de soporte. RE, receptor de estrógenos. RP, receptor de progesterona. CPNCP, carcinoma pulmonar de células no pequeñas; ECOG: Clasificación internacional del *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Seguimiento. Examen clínico, hemograma, hemoquímica e imagenológicos (estos últimos dependen de la localización de la lesión) cada 3 meses en los primeros dos años, luego cada 6 meses en los próximos 3 años y, posteriormente, anual. Se deberá hacer énfasis en la educación del paciente para la detección de síntomas de metástasis. Es posible que durante el seguimiento del paciente pueda detectarse el tumor primario. En ese caso, y acorde al estado general del mismo, deberá realizarse la terapéutica específica según corresponda.

Referencias bibliográficas

1. Bochtler T, Löffler H, Krämer A. Diagnosis and management of metastatic neoplasms with unknown primary. Semin Diagn Pathol. 2017;35(3):199-206. DOI: https://doi.org/10.1053/j.semdp.2017.11.013
2. Conway AM, Mitchell C, Kilgour E. Molecular characterisation and liquid biomarkers in carcinoma of unknown primary (CUP): taking the 'U' out of 'CUP'. Br J Cancer. 2019;120(2):141-153. DOI: https://doi.org/10.1038/s41416-018-0332-2
3. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v133-8. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305
4. Losa F, Fernández I, Etxaniz O, Giménez A, Gomila P, Iglesias L, et al. SEOM-GECOD clinical guideline for unknown primary cancer (2021). Clin Transl Oncol. 2022;24(4):681-692. DOI: https://doi.org/10.1007/s12094-022-02806-x
5. Greco FA, Lennington WJ, Spigel DR, Hainsworth JD. Molecular profiling diagnosis in unknown primary cancer: accuracy andability to complement standard pathology. J Natl Cancer Inst. 2013;105(11):782-790. DOI: https://doi.org/10.1093/jnci/djt099
6. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. Cancers (Basel). 2018;10(4):108. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers10040108
7. Siddaraju N, Verma SK, Alexander A. Cytologic and Immunocytochemical Approach in UPCs. J Laboratory Med. 2021;10(1):46-51.
8. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y. Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expressionprofiling with carboplatin and paclitaxel for patients with cancer of unknown primary site. J Clin Oncol. 2019;37:570–579. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.18.00771
9. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan MS, Pop L, Fekete Z, Dima D, et al. How to Diagnose and treat a cancer of unknown primary site. J Gastrointestin Liver Dis. 2017;26(1):69-79. DOI: https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.261.haz
10. Laprovitera N, Riefolo M, Ambrosini E, Klec C, Pichler M, Ferracin M. Cancer of unknown primary: Challenges and progress in clinical management. Cancers. 2021,13, 451. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers13030451



Asistencia psicológica a pacientes oncológicos y su familia

Maritza González Blanco, Liliana Mirás Tamargo, Alfredo Duvergel Moreira

Las enfermedades oncológicas tienen una enorme connotación psicosocial y generan un importante impacto emocional en la población, lo que da lugar a que se cree un campo propicio para la aplicación práctica de la psicología de la salud. La íntima relación que existe entre las actitudes, el comportamiento de las personas y su estado de salud pone de manifiesto que hay mucho que hacer desde el punto de vista psicológico.[1] Las manifestaciones del cáncer asociadas a sufrimiento, muerte, minusvalía, incertidumbre y lo impredecible de su curso, el distrés afectivo que provoca y las afectaciones a la autonomía, control, imagen corporal y autoestima de los pacientes, entre otras situaciones, promueven la necesidad de una participación directa de la psicología de la salud.

Es preciso señalar también que la enfermedad oncológica muchas veces requiere de tratamientos invasivos, mutilantes y prolongados en tiempo, lo que hace que tanto pacientes como familiares sean tributarios de atención psicológica.[1,2] No se puede pasar por alto que la enfermedad oncológica está asociada a una experiencia de sufrimiento y vulnerabilidad, que puede afectar no sólo la calidad de vida sino también, en algunos casos, la supervivencia del paciente. Con el objetivo de aumentar la calidad de vida y disminuir los efectos secundarios derivados de la enfermedad, cada vez son más las especialidades y profesionales del mundo científico que reconocen la necesidad de proporcionar apoyo psicológico a personas con cáncer y sus familiares que lo necesiten.

La atención psicológica al paciente oncológico y su familia se define como todas las acciones de evaluación, diagnóstico, intervención y rehabilitación que realiza el psicólogo durante todo el proceso de la enfermedad. Entre los procesos que se desarrollan, están incluidos:[3,4]

- Evaluación de aspectos relacionados con la calidad de vida percibida de pacientes oncológicos en los diferentes estadios de la enfermedad.
- Tratamiento psicológico integral, haciendo hincapié en la disminución de síntomas y estados emocionales displacenteros.
- Manejo de la imagen corporal.
- Preparación para un mejor afrontamiento y capacidad adaptativa ante la enfermedad a partir de los recursos psicológicos personales.
- Preparación psicológica para los procederes invasivos.
- Orientación para el control y manejo de manifestaciones secundarias en los tratamientos oncoespecíficos.

Facilita también la comunicación dirigida a pacientes y familiares en relación al tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Ajusta la información, eliminando las creencias irracionales al respecto y preparándolos durante todo este proceso para el alivio del sufrimiento, el autocuidado, la preservación de la calidad de vida. Orienta al cuidador primario para facilitar mecanismos protectores generadores de salud, estilos de comunicación entre ellos, incluido el manejo al final de la vida y el proceso de duelo.[5]

Los objetivos del protocolo son evaluar la adecuación psicológica en el proceso de la enfermedad de los pacientes oncológicos, para lograr eficacia del afrontamiento a la enfermedad en sus diferentes etapas, disminución de síntomas y estados emocionales displacenteros, adaptabilidad en este proceso y una adecuada adherencia terapéutica.

Criterio de admisibilidad

Pacientes con enfermedades oncológicas y familiares de estos, que son remitidos por el equipo asistencial de los protocolos de actuación en enfermedades oncológicas del hospital, tanto los hospitalizados como en el área ambulatoria.

Técnicas psicológicas diagnósticas para paciente y familiar:

- Entrevista psicológica.
- Observación psicológica.
- Inventario de ansiedad rasgo-estado (IDARE).
- Inventario de depresión rasgo-estado (IDERE) .
- Inventario de BECK.
- Cuestionario Modos de Afrontamiento de Lazarus-Folkman.
- Autorregistro del dolor percibido.
- Técnica para evaluar imagen corporal (dibujo de la figura humana).
- Evaluación del funcionamiento familiar (FF-SIL).
- Bienestar psicológico (CAVIAR).

- Test propósito en la vida (PIL).
- Test de calidad de vida.
- Podrán utilizarse otros test o instrumentos psicológicos, no incluidos en la relación antes expuesta, de ser considerado necesario por el psicólogo/a.

Metodología a seguir para la atención psicológica. El paciente (tanto del área ambulatoria como el hospitalizado) es remitido por el equipo asistencial para que el psicólogo haga su intervención. Después de ser valorado en la entrevista psicológica, se realiza evaluación psicométrica en caso que lo amerite, seleccionándolas de las antes mencionadas. Posteriormente, se hace evaluación diagnóstica psicológica y se define conducta a seguir.

Se definen los pacientes que serán valorados periódicamente durante su asistencia a los tratamientos oncoespecíficos, tanto de manera ambulatoria como hospitalizados, específicamente aquellos que, en función del diagnóstico y el tratamiento psicológico así lo requieran. Se realizarán dinámicas de grupo, en caso que se requiera.

Otro grupo de seguimiento lo conforman los pacientes que viven en lugares distantes del país, que serán remitidos a la consulta psicológica de su área de salud, y aquellos que entran dentro del programa de atención de los cuidados paliativos en la comunidad.

Diagnóstico

Se realiza una primera entrevista psicológica que recoge los siguientes datos del paciente: datos de identidad personal, motivo de consulta, posibilidades de influencia de factores psicosociales en la etiología del motivo de consulta o enfermedad.[2] Historia personal: antecedentes patológicos personales, antecedentes patológicos familiares. Hábitos alimentarios, hábitos de vida, aspectos socioeconómicos.

En este primer encuentro se hará una entrevista clínica exploratoria para definir problemas actuales, familiares, laborales, económicas, matrimoniales, de vivienda entre otros; y grado en que se siente afectado el paciente. Al final de la misma se emite una primera impresión diagnóstica y se decide la conducta a seguir.

En una segunda entrevista se realiza la evaluación psicológica necesaria para lograr los objetivos trazados de manera personalizada, utilizando los instrumentos declarados en acápites anteriores. Se llega al diagnóstico psicológico del paciente oncológico con la información obtenida y se pautan los planes terapéuticos de acuerdo al paciente y la familia.

Tratamiento psicológico

Aplicación de tratamientos psicológicos personalizados ajustados al diagnóstico psicológico en cada caso, con el objetivo de:

- Adecuación de estilos de afrontamientos exitosos para situaciones específicas y generales de la enfermedad.

- Orientación psicológica individual y/o grupal.
- Psicoterapia individual: psicoterapia de apoyo, psicoterapia racional emotiva, psicoterapia sugestiva, terapia de aceptación y compromiso, mindfulness, psicoterapia sexual y de las relaciones de pareja.[6,7]
- Técnicas cognitivo conductuales: desensibilización sistémica, técnica de autocontrol, reestructuración cognitiva, automanejo de estilos de vidas relacionados con la enfermedad, etcétera.
- Técnicas alternativas individuales y/o grupales:
  - Técnica de relajación de respiración y visualización.
  - Musicoterapia.
  - Terapia floral (las fórmulas se indican de forma personalizada a partir de las características de personalidad y estado emocional del sujeto).
- Preparación psicológica personalizada ante los procederes diagnósticos invasivos oncoespecíficos y/o manejo psicológico del dolor.[8]
- Intervención psicológica en la rehabilitación del paciente con cáncer (en función de calidad de vida) en el tratamiento activo.
- Intervención psicológica en pacientes en etapa final de la enfermedad.[8,9]

Evaluación y orientación psicológica personalizada a familiares de pacientes oncológicos en los diferentes estadios:

- Evaluación y clasificación de la familia para conocer redes de apoyo social.
- Orientación psicológica y reestructuración en la dinámica familiar.
- Manejo de la complicidad del silencio.
- Ofrecer apoyo emocional.
- Optimizar el apoyo familiar, la familia debe ser aliada.
- Orientación y manejo del duelo anticipatorio que permitan una muerte digna.
- Vigilancia psicológica a la familia durante el proceso de la enfermedad.[8,9]

Seguimiento. La dosificación, duración y número de sesiones terapéuticas se adecuará de forma personalizada, según los objetivos terapéuticos propuestos y su cumplimiento. Se toma como criterio para el alta los resultados de la evaluación psicométrica evolutiva y el autoreporte del paciente en cuanto a la disminución de los síntomas. Se inserta nuevamente el paciente en el seguimiento por consulta ante la aparición de cualquier síntoma psicológico que interfiera en la evolución positiva ante su enfermedad y que sea referido por este, familia o equipo médico.

Se debe brindar información al equipo de salud acerca de:

- Estado psicológico del paciente (y familia de ser necesario) e implicaciones para su evolución.
- Factores personales que influyen en el control de la enfermedad.

En la figura 12.2 se representa el algoritmo propuesto para la atención psicooncológica.

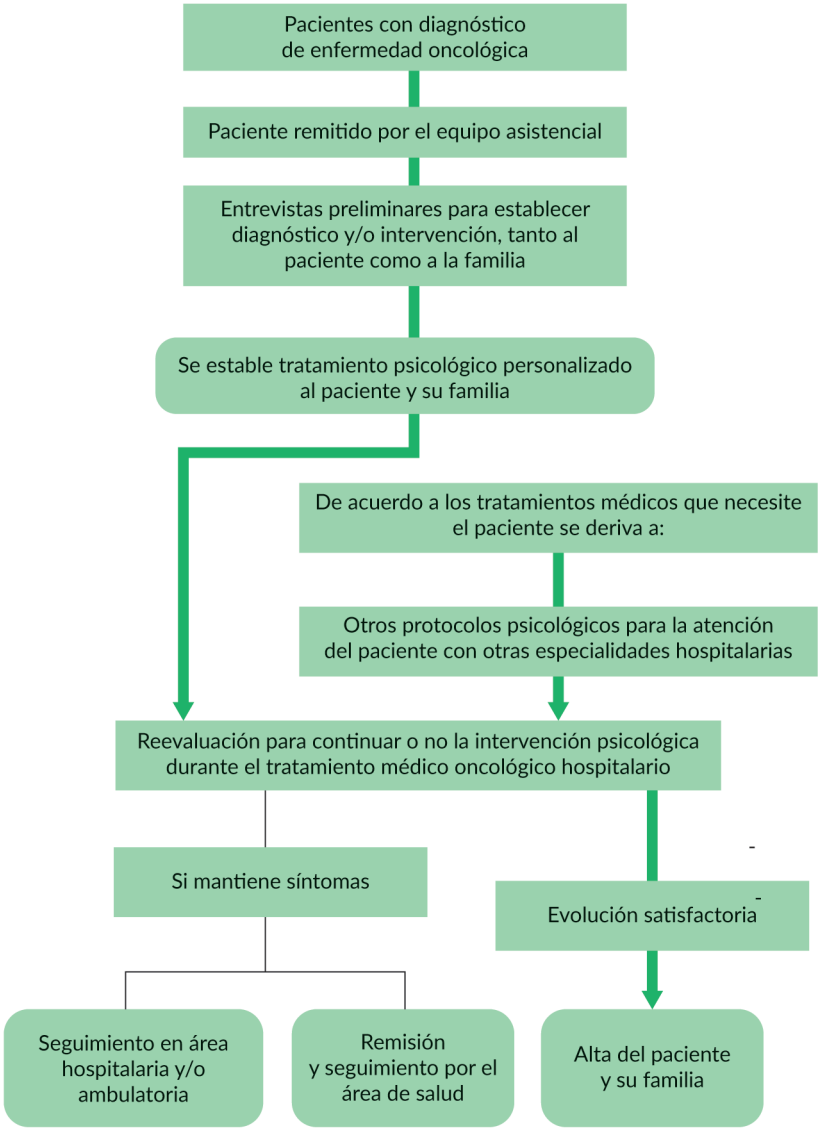


Fig. 12.2. Algoritmo para la atención psicooncológica al paciente oncológico y su familia.

Referencias bibliográficas

1. Bejarano PD, Rojas P, Torres LC. Aspectos metodológicos para la creación del programa de atención psicológica a paciente oncológico en el Hospital de San José [tesis]. Bogota: Fundación Universitaria Ciencias de la Salud; 2019. Disponible en: https://repositorio.fucsalud.edu.co/handle/001/1075
2. Cardoso do Nascimento IR, Bessa MS, Tigre de Arruda IM. Validez de protocolos de evaluación psicológica e indicadores de atención en psicooncología. Psicol Ciênc Prof. 2021;41:e225481. DOI: https://doi.org/10.1590/1982-3703003225481
3. Arroyo MC. Psicooncología y calidad de vida [tesis]. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2020. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8151
4. Camargo JA, Castañeda JG. Conceptos, factores de riesgo y características psicológicas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento del cáncer a lo largo del ciclo vital [tesis]. Bogotá: Corporación Universitaria Minuto de Dios; 2019. Disponible en: https://repository.uniminuo.edu/handle/1065671242
5. González M, Aquino L, González A, García CR. Una mirada bioética a la eutanasia desde la subjetividad del cuidador del paciente oncológico en cuidados paliativos. En: Psicosalud, VIII Conferencia Internacional de la Psicología de la Salud. La Habana; 2017.
6. Sánchez DC. Descripción de las teorías que sustentan el alivio del sufrimiento en cuidado paliativo oncológico: una revisión sistemática [tesis]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2018. DOI: https://doi.org/10.48713/10336_19079
7. Huamani JC, Arohuanca M. Sentido de vida en pacientes diagnosticados con cáncer. Persona. 2019;22(2):93-109. DOI: https://doi.org/10.26439/persona2019.n022(2).4566
8. Molina V, García M. Afrontamiento psicológico del dolor crónico: depresión y ansiedad. NPunto. 2021;IV(41):34-58. Disponible en: https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/6114ec47aef50art2.pdf
9. De Oliveira AA, Araújo C, Ferreira CMA, de Oliveira AP, de Morais EPG, da Silva LB. Psicoterapia em cuidados paliativos com pacientes oncológicos terminais: uma revisão integrativa. Rev SBPH. 2021;24(2):104-118. DOI: https://doi.org/10.57167/RevSBPH.24.86

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 13

Enfermedades en el paciente geriátrico



Enfermedad carotídea extracraneal en el anciano

Yadira Hernández Pino, Damián Santos Hedman, Mariela Castilla Cobas

La incidencia de enfermedades cerebrovasculares está relacionada con el proceso aterosclerótico, que se incrementa exponencialmente con la edad según estudios realizados. Estos han examinado la relación entre las modificaciones generales que ocurren en el proceso biológico de envejecimiento o alteraciones de la pared vascular y la enfermedad aterosclerótica.[1]

La aterosclerosis es la responsable de la lesión que provoca los accidentes cerebrovasculares de tipo trombótico en el 95 % de los casos.[1,2] La lesión principal es la placa de ateroma, que evoluciona indefectiblemente hacia la reducción paulatina de la luz vascular. Durante la evolución natural hacia la oclusión, aún antes de dar síntomas, se producen trastornos hemodinámicos cuya intensidad está en relación directa con el grado de estenosis carotídea.[3,4]

Estas estenosis son asintomáticas, aun cuando ocluyen la luz del vaso en un porciento importante, hasta que llega a producir un accidente cerebrovascular.[4] Una estenosis carotídea asintomática es una placa aterosclerótica en el bulbo de la arteria carótida interna que no ha producido síntomas oculares o hemisféricos.[2] La definición de una lesión asintomática se hace un poco más vaga en los pacientes que presentan síntomas inespecíficos o de isquemia global y que tienen una o más lesiones preoclusivas en la circulación extracraneal.[4]

La lesión en las arterias carótidas extracraneales puede ser mensurada por ultrasonografía no invasiva, que refleja la extensión y severidad de la aterosclerosis en grupos poblacionales. Los cambios vistos en las arterias carótidas extracraneales han sido mostrados para correlacionarlos con lesiones ateroscleróticas en otros lechos arteriales. Durante los últimos 25 años, el ultrasonido Doppler se ha convertido en la técnica no invasiva más importante para cuantificar la extensión de la aterosclerosis carotídea.

Estudios recientes han demostrado que los índices de episodios neurológicos aumentan al incrementar el compromiso de la luz vascular por la placa aterosclerótica.[5] En diversos estudios realizados se demuestra la elevada importancia del laboratorio vascular que, mediante sus evaluaciones, permite predecir la enfermedad aterosclerótica severa de las arterias carótidas en pacientes asintomáticos identificados con varios factores de riesgo.[5,6]

El manejo apropiado de la estenosis asintomática que afecta a las arterias carótidas extracraneales es aún un dilema. La historia natural de estos enfermos es desconocida. En cualquier paciente con enfermedad asintomática, debe concentrarse la atención en los factores de riesgos tratables, con especial énfasis sobre la hipertensión, tabaquismo, regulación de la diabetes y de los niveles de colesterol.[7-9] Por todo ello, el riesgo a largo término de una oclusión de la carótida interna es un fenómeno real, aunque la sintomatología inicial sea poco importante o ausente.[5]

Criterios de admisibilidad. Se establecerá una consulta de evaluación geriátrica para los pacientes con factores de riesgo de aterosclerosis (hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, tabaquismo, hiperlipidemias) no complicados y mayores de 60 años.

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de accidente vascular encefálico.
- Neoplasias.
- Demencias.
- Postración.
- Angina inestable.

Criterios diagnósticos

Evaluación clínica: historia clínica especial, con el objetivo de precisar en una primera intervención:

- Factores de riesgo y su tiempo de acción.
- Existencia de signos neurológicos ya establecidos, correspondientes al daño vascular carotídeo.
- Enfermedad coronaria o vascular periférica.
- Soplo carotídeo.

Exámenes complementarios:

- Analítica sanguínea: hemograma, glucemia, creatinina, lipidograma, coagulograma, fibrinógeno.
- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma.

- Ecografía Doppler de alta resolución, con el objetivo de conocer el daño vascular, determinar el grado de estenosis, velocidad de flujo y características ecográficas de la placa.
- Tomografía axial computarizada de cráneo, para evaluar la presencia de un infarto cerebral ipsilateral a la lesión carotídea y descartar otra patología intracerebral.

Conducta

En pacientes con estenosis mayor del 70 %:

- Ingreso hospitalario.
- Angiografía: ofrece información muy precisa del grado de estenosis, así como de la extensión de daño vascular.
- Evaluar riesgo quirúrgico.
- Interconsulta con Angiología.

En pacientes con daño carotídeo aterosclerótico extracraneal y con factores de riesgo vascular:

- En el hipertenso: mantener cifras de tensión arterial alrededor de 130/80 mm Hg con el empleo de hipotensores.
- En el diabético: glucemia en ayuno de menor de 7 mmol/L y pospandrial menor de 7,8 mmol/L. Mantener control dietético, tratamiento con hipoglucemiantes orales e insulinoterapia, según el paciente.
- En hiperlipidémicos: mantener colesterol total menor de 4,7 mmol/L, colesterol LDL menor de 2,6 mmol/L, colesterol HDL mayor de 1,0 mmol/L y los triglicéridos menores de 1,7 mmol/L. Dieta adecuada, ejercicios físicos sistemáticos, tratamiento con hipolipemiantes.

En pacientes con lesión aterosclerótica permanente:

- Si engrosamiento de la íntima-media mayor de 1,5 mm, seguimiento anual con ecografía Doppler de alta resolución.
- Si placa dura (calcificada), determinar con ecografía Doppler y/o angiografía, el porciento de oclusión. Si es mayor del 70 %, evaluar el riesgo quirúrgico e interconsulta con el angiólogo.
- Si placa blanda (ulcerada): determinar con ecografía Doppler y/o angiografía, el porciento de oclusión e interconsulta con el angiólogo.

Para determinar la participación coronaria en pacientes ancianos con daño carotídeo aterosclerótico extracraneal:

- Interrogatorio y examen físico detallado del aparato cardiovascular.
- Electrocardiograma, ecocardiograma, prueba ergométrica.

- Interconsulta con el cardiólogo para valorar coronariografía, que permita confirmar el daño coronario.
- Si daño coronario, se derivará al protocolo de cardiopatía isquémica.

Detección precoz de síntomas y signos neurológicos que convierten a la estenosis carotídea en sintomática (ATI, ictus, amaurosis):

- Interrogatorio y examen físico exhaustivo del aparato neurológico.
- Ecografía Doppler carotídea transcraneal y de la arteria oftálmica.
- Tomografía axial computarizada de cráneo.
- Control de factores de riesgos expuestos.
- Uso de antiagregantes plaquetarios.
- Uso de anticoagulantes, si no hay contraindicaciones.
- Rehabilitación.

Determinación del estado cognitivo en pacientes con lesiones carotídeas estenoclusivas:

- Realizar historia clínica (adjunta).
- Indicar complementarios expuestos.
- Hormonas tiroideas.
- Ácido úrico.
- Dosificación de ácido fólico y vitamina B-12.
- Aplicar *Mini mental test* de Folstein.
- Si deterioro cognitivo, control de factores de riesgo y remitir a consulta de esta entidad protocolizada por el servicio, para seguimiento.

Seguimiento. Los pacientes diagnosticados de enfermedad cerebrovascular extracraneal asintomáticos deben ser valorados en tiempo y forma:

- Cada 3 meses: valoración clínica, complementarios (analítica sanguínea y ecografía Doppler).
- Una vez al año: valoración clínica, complementarios (analítica sanguínea, ecografía Doppler y tomografía de cráneo).

Información al paciente y sus familiares**.** Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad y procederes a los que debe ser sometido. Consentimiento informado (por escrito sólo cuando se trate de pacientes incluidos en protocolos de investigación). Informe médico al alta con los siguientes acápites: diagnóstico definitivo, orientaciones sobre régimen de vida diaria, pronóstico y asistencia a consultas de seguimiento.

La figura 13.1 muestra el algoritmo de diagnóstico y tratamiento en la enfermedad cerebrovascular extracraneal del anciano.



Fig. 13.1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en la enfermedad cerebrovascular extracraneal del anciano.

Referencias bibliográficas

1. Sitrangulo CJ, da Silva EJ. Carotid atherosclerotic disease. J Vasc Bras. 2018;17(3):179-183. DOI: https://doi.org/10.1590/1677-5449.011703
2. Hassani S, Fisher M. Management of atherosclerotic carotid artery disease: A brief overview and update. Am J Med. 2022;135(4):430-434. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.09.027
3. Del Brutto VJ, Saleh F. Aterosclerosis carotidea: Una causa frecuente pero prevenible de Ictus isquémico. Rev Ecuator Neurol. 2021;30(1):174-184. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812021000100174
4. González M, Blanco MA, Mora SR, Márquez RA. Aterosclerosis carotídea en el infarto cerebral aterotrombótico del territorio vascular homónimo. Rev Cubana Med Milit. 2019;48(1):32-42. Disponible en: http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/252/264

5. Torres A, Cuenca J, Vila R. Guías de diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular extracraneal. Angiología. 2020;72(2):94-110. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-317020200002000030
6. Cruz Y, Camejo N, Cruz Y, Zúñiga E, Cruz G, Palomo Z. Doppler carotídea en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. Correo Cient Méd. 2021;25(4). Disponible en: http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/4031/1994
7. Mostasa JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JL, Valdivielso P, Arrobas Velilla T, et al. Estándares SEA 2022 para el control global del riesgo cardiovascular. Clin Invest Arterioscler. 2022;34(3):130-179. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.003
8. Pérez MD, León JL, Dueñas A, Alfonzo JP, Navarro DA, et al. Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Cubana Med. 2017;56(4):242-321. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90954
9. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 13. Older adults: Standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S216-S229. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-S013



Atención a la fragilidad en el adulto mayor

Celia María González Ugalde, Teresa Fonte Sevillano, Cristina Beritán Moreno

La fragilidad, entidad nosológica con menos de 25 años de historia, ha ido adquiriendo una relevancia y protagonismo crecientes asociados al envejecimiento poblacional y cambios epidemiológicos. Estos han conllevado a la aparición del deterioro funcional como principal manifestación clínica de un gran número de enfermedades, con énfasis en la importancia del mantenimiento de la autonomía y la capacidad funcional por encima de la propia enfermedad.[1]

Muchas han sido las definiciones de fragilidad hasta llegar a la más reciente, establecida por la OMS y adoptada en la Acción Conjunta ADVANTAGE, donde se define como "el deterioro progresivo relacionado con la edad de los sistemas fisiológicos que provoca una disminución de las reservas de la capacidad intrínseca, lo que confiere una mayor vulnerabilidad a los factores de estrés y aumenta el riesgo de una serie de resultados sanitarios adversos".[2]

Es un síndrome de elevada prevalencia, con consecuencias potencialmente relevantes, no solo en términos de calidad de vida, sino de utilización de recursos sanitarios y sociales. No es inherente al proceso de envejecimiento, sino que es potencialmente reversible, incluso de forma espontánea, especialmente en estadios tempranos. Su detección precoz y diagnóstico es fundamental, pues se ha demostrado que es efectiva y se dispone de herramientas validadas para ello.[2]

Es predictor de eventos adversos como caídas, hospitalización, discapacidad y muerte, independientemente de otros parámetros como la multimorbilidad. Es de origen multifactorial, se puede considerar como un estado de prediscapacidad o de riesgo de desarrollar una nueva discapacidad, desde una situación de limitación funcional preexistente.[3-5] El reto es fomentar el mantenimiento de la capacidad funcional al limitar la aparición de discapacidad y dependencia, actuando en los factores que son modificables y, por tanto, sujetos a intervención, como la fragilidad.[5]

Para su manejo se recomienda la Valoración Geriátrica Integral (VGI), proceso diagnóstico dinámico y estructurado que permite detectar y cuantificar los problemas, necesidades y capacidades de la persona adulta mayor en las esferas biomédica, funcional, mental y social. Permite elaborar un plan interdisciplinario de intervención, tratamiento y seguimiento a largo plazo con el fin de optimizar los recursos y lograr el mayor grado de independencia, con mayor calidad de vida. Debe abordar la promoción de estilos de vida, ejercicio físico, nutrición, manejo de enfermedad crónica y la revisión de polifarmacia, para promover la independencia y prevenir eventos adversos. La VGI es uno de los pilares en la valoración y manejo de la persona mayor frágil.[5]

El abordaje de la fragilidad tiene como objetivo mantener la autonomía y la independencia a medida que se envejece, recogido en el marco político y de acción propuesto por la OMS, denominado Envejecimiento Activo, así como el Envejecimiento Saludable, definido como el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional (compuesta por la capacidad intrínseca de la persona, las características del entorno que afectan a esa capacidad y las interacciones entre la persona y esas características) que permite el bienestar en la vejez. Posicionando el abordaje de la fragilidad como una prioridad de salud pública.[1,2]

Con el presente protocolo, se pretende aplicar un abordaje global, interdisciplinario e individualizado a pacientes con riesgo de presentar o desarrollar fragilidad.

Criterios de admisibilidad:

- Adultos mayores de ambos sexos con 60 y más años con criterios de fragilidad.
- Pérdida funcional o fragilidad reciente sin causa clínica evidente.
- Deterioro cognitivo de reciente aparición.
- Alto riesgo de caídas. Cuando se presenta una de las siguientes: dos o más caídas en el último año o una caída que haya precisado atención sanitaria relevante/urgente, o que coexistan con un trastorno de la marcha o equilibrio.
- Polifarmacia de difícil manejo.
- Multimorbilidad de difícil manejo.

Se exceptúan pacientes dependientes para las actividades básicas de la vida diaria, síndrome de inmovilidad y trastorno neurocognitivo mayor.

Conducta a seguir. Se recogerán en una hoja de registro confeccionada al efecto, los siguientes datos:

- Datos de identidad personal.
- Antecedentes patológicos, personales y familiares.
- Interrogatorio exhaustivo: paciente y familiares.
- Examen físico completo.
- Valoración geriátrica integral:
  - Evaluación funcional: (índice de Katz y Lawton).
  - Evaluación mental: (*Mini mental* test de Folstein, test de Yessavage, versión reducida).

- Evaluación social: encuesta socioeconómica.
- Evaluación nutricional (*Mini nutritional assesment*).
- Batería breve de desempeño físico (*Short Physical Performance Battery*, SPPB).
- Prueba levántate y anda (*Test Get Up and Go*, TUG).
- Escala FRAIL. Cuestionario de 5 preguntas relativas a 5 dominios: fatigabilidad, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso

Criterios diagnósticos

Batería breve de desempeño físico. Se considera que existe una alta probabilidad de fragilidad en aquellas personas con un valor menor que 10 o velocidad de la marcha (VM) sobre 4 metros. Se considera con alta probabilidad de fragilidad a aquellas personas con VM menor de 0,8 m/s.

Prueba levántate y anda. Cronometrado, en algunas publicaciones se ha mostrado como mejor predictor de riesgo de caídas con puntos de corte por encima de 20 y de fragilidad con puntos de corte entre 10 y 20.

Escala FRAIL. Evalúa fatigabilidad, resistencia, deambulación, multimorbilidad y pérdida de peso. La presencia de cada ítem se valora con 1 punto y se obtiene la suma. Habitualmente se han utilizado sumas de 1 o 2 como puntuaciones indicadoras de prefragilidad y 3 o más puntos como indicadoras de fragilidad (tabla 13.1).

Tabla 13.1. Clasificación de la fragilidad

Clasificación	FRAIL	Otros
Alta probabilidad de fragilidad	≥ 3	SPPB < 10 TUG > 12 VM < 0,8
Prefrágil	1-2	
No frágiles	0	SPPB ≥ 10 TUG ≤ 12 VM ≥ 0,8

Leyenda: SPPB, *Short Physical Performance Battery*. TUG, Test Get Up and Go. VM, velocidad de la marcha.

Conducta a seguir. El plan terapéutico y de cuidados debe ser multidisciplinario. Debe proporcionar información adecuada y certera a paciente y familiar. Realizar valoración geriátrica integral y hacer un resumen de la situación global, determinando principales ítems a abordar, y en los potencialmente modificables. Desarrollar intervenciones específicas e individualizadas para cada persona. En personas no frágiles, se realizará anualmente la detección precoz de fragilidad y después de un evento importante de salud como, por ejemplo, un ingreso o agudización de una condición crónica (fig. 13.2).

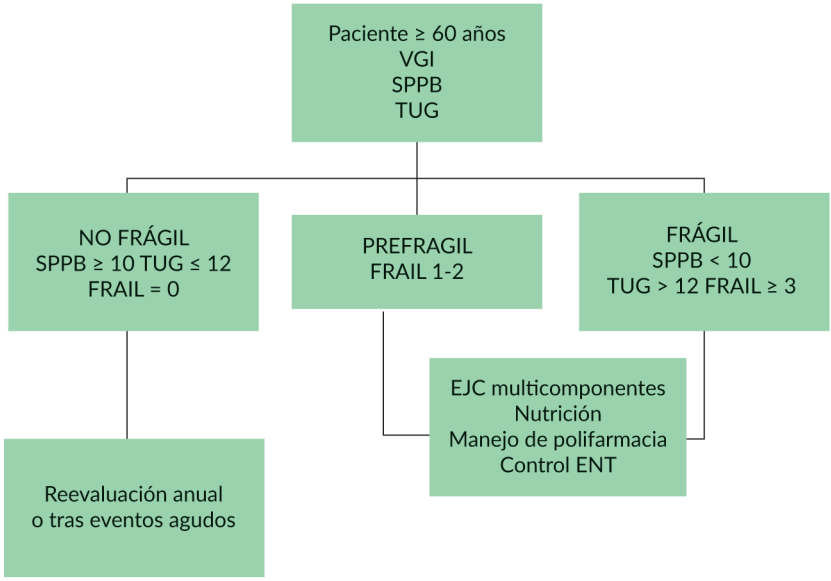


Fig. 13.2. Algoritmo de conducta a seguir en fragilidad en el adulto mayor. *Leyenda:* SPPB, *Short Physical Performance Battery*. TUG, Test Get Up and Go. VM, velocidad de la marcha. VGI, valoración geriátrica integral. EJC, ejercicios. ENT, enfermedades no trasmisibles.

Tratamiento

Programas de ejercicios físicos multicomponentes. La prescripción de programas de ejercicio físico, preferiblemente multicomponente, ha demostrado su eficacia para la prevención y manejo de la fragilidad. Estos programas, específicamente diseñados para tal fin y basados en la valoración de la gravedad de la fragilidad, se realizan a través de ejercicios de baja/moderada intensidad en sesiones de 30 a 45 min, 3 veces a la semana. Incluyen resistencia aeróbica, flexibilidad, equilibrio y fuerza muscular, con una duración mínima de 8 semanas. El programa debe realizarse, preferentemente, en el medio comunitario, con los recursos que la zona disponga (servicio de fisioterapia y rehabilitación de cada área de salud, casas de abuelos, círculos de abuelos, entre otros).

Recomendaciones nutricionales:

- Adecuada alimentación, rica en frutas, vegetales e hiperproteica, según comorbilidades de cada paciente.
- Valorar la suplementación con vitamina D y calcio en personas mayores frágiles, con riesgo de malnutrición o con riesgo de caídas.
  - Vitamina D_3: 20 a 25 µg/día, 800 a 1000 UI/día.
  - Calcio: 1500 mg/día.

Revisión y adecuación de la medicación, en especial de la polifarmacia, medicación potencialmente inapropiada, adherencia y valoración de prescripción.

Manejo de la multimorbilidad y otros síndromes geriátricos detectados en la valoración geriátrica integral, con actuaciones ajustadas al estado de fragilidad.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ginebra; OMS. 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186466/1/9789240694873spa.pdf
2. Pomoting healthy ageing through frailty prevention approach. European Union's Health Programe; 2019. Disponible en: https://www.advantageja.eu/images/FPA-Core-ADVANTAGEdoc.pdfref
3. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodríguez-Mañas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults? J Nutr Health Aging. 2014;18(6):622-7. DOI: https://doi.org/10.1007/s12603-014-0033-3
4. Sánchez GE. Actualización en valoración geriátrica integral. ANALES RANM. Real Academia Nacional de Medicina de España. An RANM. 2020;137(01):77-82. DOI: http://dx.doi.org/10.32440/ar.2020.137.01.doc01
5. Wanden C. Valoración geriátrica integral. Hosp Domic. 2021;5(2):115-124. DOI: https://dx.doi.org/10.22585/hospdomic.v5i2.136



Atención perioperatoria al adulto mayor candidato a cirugía ortopédica

Teresa Fonte Sevillano, Carlos Marín Díaz

En los últimos 20 años, el número de pacientes mayores de 60 años sometidos a algún proceso quirúrgico ha aumentado más rápido que la tasa de envejecimiento de la población.[1,2] Como ejemplo de ello, en la base de datos del hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, en el año 2022, el 40 % de los sujetos sometidos a cualquier intervención quirúrgica eran mayores de 60 años. Esto se debe al avance en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, a las expectativas de los pacientes y a las menores tasas de morbimortalidad en el adulto mayor. No obstante, las complicaciones preoperatorias y postoperatorias siguen siendo más frecuentes en la edad avanzada que en el resto de las edades, lo que produce un incremento de la morbimortalidad y una mayor pérdida funcional.[3,4]

Actualmente se hacen esfuerzos para protocolizar los cuidados perioperatorios del adulto mayor candidato a cirugía, con la finalidad no solo de mejorar la supervivencia, sino de aumentar la calidad asistencial y promover un mejor resultado funcional en este perfil de pacientes. Para ello, se han creado protocolos o guías como las de buenas prácticas elaboradas con la participación de la Sociedad Americana de Geriatría (American Geriatrics Society) y el Colegio Americano de Cirugía (American College of Surgeons) o las guías de la Asociación de Anestesistas de Gran Bretaña e Irlanda publicadas en 2014.[4]

Los predictores de uso común de complicaciones posoperatorias se basan en un único órgano, o son subjetivos y no valoran la reserva fisiológica globalmente; así en los criterios de Lee y Eagle[5], solo se valora la función cardíaca, y en la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (American

Society of Anesthesiology, ASA)[3], la puntuación es determinada por la estimación subjetiva de un órgano o sistema corporal y la probabilidad de supervivencia, siendo las complicaciones cardíacas y respiratorias las más importantes en todo el proceso perioperatorio al ser predictores de mortalidad.

En los adultos mayores es vital tener en cuenta otros factores que influyen en el mayor riesgo perioperatorio: deterioro cognitivo, fragilidad, discapacidad, desnutrición y mayor número de problemas asociados al alta hospitalaria (ubicación, soporte social o aparición de complicaciones médicas transitorias como el síndrome confusional agudo).[4-6] La pronta intervención de un geriatra ha demostrado conseguir una disminución de las estancias medias, con lo que se reducen las complicaciones postoperatorias.

La participación de los equipos geriátricos en el manejo del adulto mayor candidato a cirugía se inició con la ortogeriatría. Las primeras experiencias de unidades específicas atendidas conjuntamente por geriatras y ortopedas-traumatólogos datan de los años sesenta y proceden de los hospitales de Hastings y Stoke-on-Trent, de una colaboración en fase subaguda. Con dicha colaboración se logró reducir el tiempo de ingreso en unidades de cuidados intensivos, el tiempo de estancia hospitalaria, la mortalidad y el coste asistencial.[2,7] Un modelo de atención ortogeriátrico, con la máxima implicación de la geriatría, es el que puede proveer los más altos niveles de calidad asistencial a los adultos mayores con patología ortopédica y podría ser un modelo en expansión en los próximos años(1,5), al menos en hospitales en los que ingresan un elevado número de pacientes geriátricos quirúrgicos.

Por todo ello, se decidió presentar este protocolo de atención perioperatoria en el adulto mayor candidato a cirugía ortopédica, al quedar firmemente establecida la colaboración entre geriatras y traumatólogos desde finales de 2020, cuando se insertó un especialista en geriatría y gerontología en la sala de Ortopedia y Traumatología de la institución.

Criterios de admisibilidad:

- Pacientes de 60 años o más con patología quirúrgica ortopédica, de urgencia relativa, ingresados sin previa evaluación ambulatoria del riesgo quirúrgico.
- Pacientes de 60 años o más con patología quirúrgica ortopédica electiva, ingresados con previa evaluación ambulatoria del riesgo quirúrgico (entre 4 y 8 semanas antes de la cirugía).
- Pacientes y/o familiares que brinden su consentimiento.

Decisión de la indicación. Se debe respetar el principio bioético y legal de autonomía, siempre que sea posible. El adulto mayor debe decidir sobre la intervención quirúrgica, con el conocimiento previo de riesgo/beneficio. Si predominan los riesgos sobre los beneficios, la intervención quirúrgica debe rechazarse, modificarse o posponerse. En situaciones urgentes o especiales, será valorada la opinión del familiar o representante legal.

La figura 13.3 representa la conducta a seguir en la preparación preoperatoria de los ancianos.

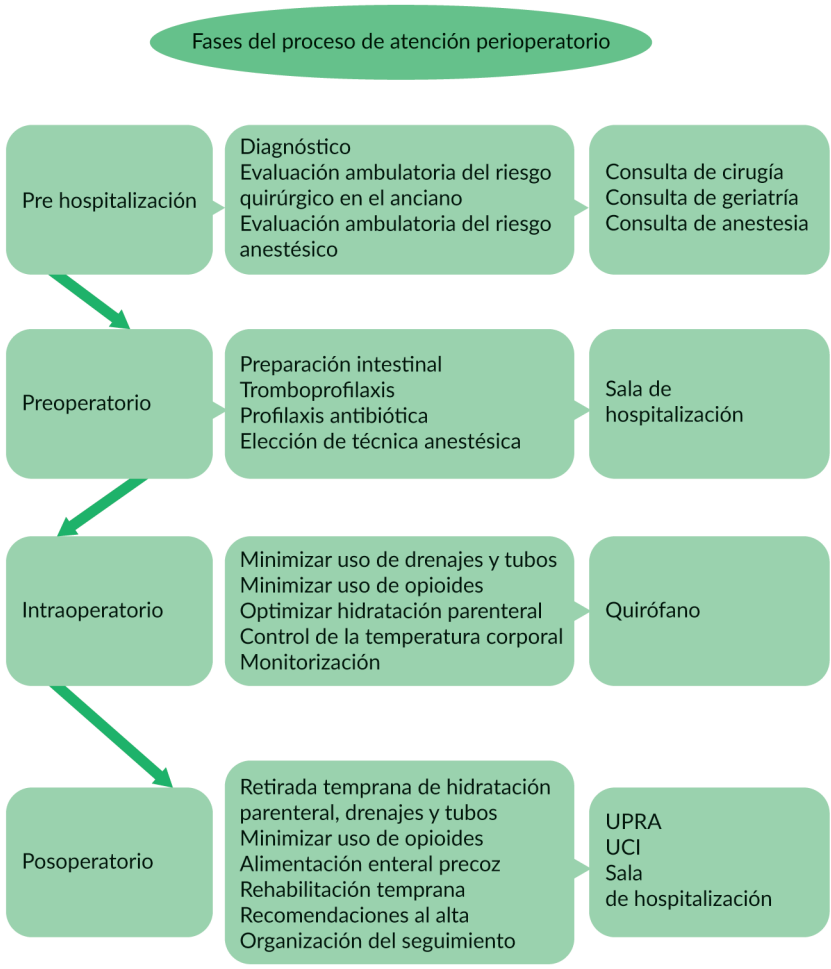


Fig. 13.3. Organigrama del proceso de atención perioperatoria al adulto mayor candidato a cirugía ortopédica basado en los programas ERAS. Leyenda: URPA, unidad de recuperación posanestésica. UCI, unidad de cuidados intensivos.

Diagnóstico del riesgo quirúrgico

Evaluación biomédica:

- Historia clínica: interrogatorio acerca de antecedentes patológicos personales y familiares, tratamiento farmacológico habitual, sintomatología actual, hábitos tóxicos, operaciones anteriores, transfusiones previas, accidentes, alergia medicamentosa.
- Examen físico general y por aparatos: especial importancia a los sistemas cardiovascular y respiratorio.

- Exámenes complementarios: hemograma completo, eritrosedimentación, glicemia, TGO, TGP, GGT, fosfatasa alcalina, PCR, proteínas totales y fracción albumina, creatinina, urea, ácido úrico, coagulograma, ionograma, grupo y factor, electrocardiograma, radiogrfía de tórax, cituria y/o urocultivo según patologías de riesgo.
- Evaluación funcional. Se utilizarán el índice de Barthel[6], que estudia la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), con gran validez productiva de mortalidad, estancia intrahospitalaria e ingresos hospitalarios. Se distribuirán de la siguiente forma:
  - Adecuada: si el paciente es independiente para todas las actividades básicas de la vida diaria.
  - Baja: si es independiente para todas las actividades básicas de la vida diaria o dependiente solo para la continencia de esfínteres.
  - Nula: si es dependiente para al menos una actividad básica de la vida diaria, excepto el que lo es solo para la continencia de esfínteres.

En los pacientes con patología quirúrgica de urgencia relativa, donde no ha sido posible brindar asesoramiento preoperatorio según la información del estado funcional, será útil para valorar el riesgo quirúrgico y para la planificación de los cuidados tras la cirugía. Deberán traducirse en medidas preventivas eficaces, como la terapia física intensiva y ocupacional, la movilización posoperatoria precoz, la prevención activa del delírium y el soporte nutricional perioperatorio.

- Evaluación del estado mental. El *Mini mental test* de Folstein (MMSE)[6] permite estadificar el grado de déficit cognitivo, además, realizar seguimiento y determinar evolución. A los sujetos con deterioro cognitivo leve y demencia preoperatoria, se les aplicarán medidas para prevenir la aparición de un cuadro delirante posquirúrgico. La presencia de síndrome confusional agudo o delirium será buscada mediante la aplicación de los criterios diagnósticos CAM (Confusion Assessment Method):[6]
  - Comienzo agudo, curso fluctuante.
  - Dificultad en enfocar la atención.
  - Pensamiento desorganizado.
  - Nivel de conciencia alterado.

Deben estar presentes los criterios uno y dos, junto con el tercero o el cuarto. Si está alterado, se utiliza terapia de sedación 24 horas antes de la cirugía y se utilizará la regla riesgo/beneficio en la urgencia quirúrgica relativa para decidir posponer o no la intervención.

- Escala de depresión geriátrica de Yesavage[6]: se utilizara para evaluar el estado afectivo. Si se detecta alteración afectiva, se brindará terapia de apoyo, interconsulta de psicología y medicación, utilizando la regla riesgo/beneficio en la urgencia quirúrgica relativa para decidir posponer o no la intervención.

- Evaluación nutricional. Se utilizará la escala del *Mini nutritional assessment* para determinar el paciente con riesgo nutricional. Escala clínica que se ha propuesto como la herramienta de elección para la evaluación del estado nutricional del anciano. Se realiza un diagnóstico del estado nutricional corriente del anciano, a fin de identificar a los necesitados de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica.
- Valoración del riesgo quirúrgico. Se establecerá según los antecedentes prequirúrgicos, el estado funcional previo, la gravedad de la enfermedad que lleva a la cirugía y la urgencia de la cirugía.
- Riesgo anestésico: es la probabilidad de que aparezcan complicaciones como consecuencia de la administración de la anestesia.

El riesgo quirúrgico se determina según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). Si la cirugía es de urgencia, se añadirá una U al estado físico (por ejemplo, IU); se triplica la mortalidad en 1 mes en individuos mayores de 80 años. Para el riesgo inherente a la intervención quirúrgica, se utiliza la Escala de Glance. Ambas clasificaciones se presentan en la tabla 13.2.

Tabla 13.2. Clasificaciones del riesgo quirúrgico

Riesgo	Niveles	Descripción	Mortalidad perioperatoria
Quirúrgico	Grado I	Normal, sano	0 - 0,3 %
	Grado II	Con enfermedad sistémica moderada a leve Sin limitaciones funcionales	0,3 - 1,4 %
	Grado III	Con enfermedad sistémica moderada a grave que limita la actividad pero no incapacita	1,8 - 5,4 %
	Grado IV	Con enfermedad sistémica grave incapacitante, que amenaza la vida	7,8 - 25,9 %
	Grado V	Moribundo, que no se espera que sobreviva 24 horas, con o sin cirugía	9,4 - 57,8 %
	Grado VI	Con muerte cerebral, cuyos órganos se toman para trasplante	100 %
Inherente a la intervención quirúrgica	Bajo riesgo	Cirugía ortopédica (meniscectomía)	< 1 %
	Riesgo intermedio	Cirugía ortopédica mayor (cirugía de cadera y columna)	1 - 5 %
	Alto riesgo	Urgencias	> 5 %

Riesgo respiratorio. Marcadores de riesgo de complicaciones respiratorias:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),
- Hábito tabáquico en los 6 meses previos.
- Nivel de albúmina sérica menor de 3 g/dL.
- Depleción de volumen.
- Anestesia general.
- Broncorrea.
- Deformidades de la caja torácica.
- Una mayor duración de la intervención (más de seis horas).
- Neurocirugía o cirugía de columna.
- Uso de sonda nasogástrica.

En estos pacientes se debe hacer gasometría basal y espirometría.

Procederes asistenciales de acuerdo al riesgo respiratorio:

- Bajo:
  - Abandonar el tabaco durante las 8 semanas previas a la intervención.
- Moderado y alto:
  - Si existe alteración de las pruebas de función respiratoria, conviene realizar «higiene respiratoria» durante las 48 a 96 horas previas, con nebulización mediante broncodilatadores, fisioterapia con inspiración profunda para prevenir atelectasias y, si está indicado, esteroides o antibióticos.
  - Se debe procurar tratar el dolor, instaurar la movilización precoz y retirar con prontitud el uso de sonda nasogástrica.
  - Mantener tratamiento con inhaladores broncos dilatadores y antiinflamatorios en pacientes con EPOC, hasta la mañana de la cirugía, por reducción demostrada de complicaciones postquirúrgicas.
  - Se recomienda que, en caso de utilización de teofilina, esta se retire la noche previa a la cirugía, por riesgo de toxicidad a niveles ligeramente superiores a los del rango terapéutico.

Riesgo cardiovascular. Se debe evaluar, principalmente, la existencia de antecedentes de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, angina, hipertensión arterial, enfermedad valvular y trastornos de la conducción. Esta valoración se debe centrar en los tres elementos siguientes:

Riesgo quirúrgico de eventos cardíacos. El riesgo cardíaco perioperatorio se incrementa en la cirugía de urgencia, de mayor magnitud y duración, si se acompaña de hemorragia y si existe abundante recambio de fluidos.

Capacidad funcional (CF). La limitación de la capacidad funcional incluye enfermedades cardíacas como arritmias, insuficiencia cardiaca, derrame pericárdico, enfermedad coronaria y de las válvulas cardiacas. Se utilizará la prueba de levantarse de una silla. La silla a utilizar debe ser firme y con una altura mínima de 45 cm. Se medirá con un cronómetro el tiempo que el paciente tarda en levantarse y sentarse en la silla exitosamente, sin el uso de los brazos, en 5 ocasiones. Se considerará:

- Normal: 5 intentos y menos de 17 segundos.
- Regular: 5 intentos y más o igual a 17 segundos.
- Mal: no pudo 5 intentos.

Índices de riesgo de eventos cardiovasculares. Se utilizará el índice multifactorial de riesgo cardiaco modificado por Detsky, por ser más adecuado para la población anciana. Existen contraindicaciones absolutas para la cirugía cuya presencia anula cualquier valor del índice de Detsky calculado. Estas contraindicaciones son:

- Estenosis aórtica y/o mitral grave.
- Infarto agudo del miocardio con menos de 6 meses de evolución.
- Síndromes coronarios agudos.
- Insuficiencia cardiaca grave.

Procederes asistenciales según el riesgo cardiaco estimado:

- Clase I:
  - Monitorización del ritmo cardiaco trans y postoperatorio inmediato.
  - Control de tensión arterial semanas antes de la operación.
  - Aplicación de medidas (fisioterapia) que mejoren capacidad funcional.
- Clase II y III:
  - Interconsulta con cardiología.

Actitud frente a diferentes patologías e intervenciones previas a la cirugía:

- Cardiopatía isquémica.
  - Angina estable. Mantener el tratamiento antianginoso hasta la mañana de la cirugía. En pacientes con alto riesgo cardiovascular, se debe continuar con las estatinas en el período preoperatorio.
  - Angina inestable o de reciente comienzo. Estudio y revascularización coronaria en cirugía electiva. Se pospone la intervención.
  - Infarto agudo de miocardio reciente. Retrasar la cirugía electiva al menos 6 meses y medir la fracción de eyección ventricular izquierda. Si el infarto es inferior a 3 meses, definir riesgo beneficio y tratar de prolongar el proceder quirúrgico a 6 meses de ser necesario.
- Valvulopatías.
  - Profilaxis para endocarditis.

- Situaciones particulares: Los pacientes que han recibido penicilina en más de una ocasión a lo largo del último mes pueden tener estreptococos del grupo viridans en mucosa orofaríngea resistentes a penicilina. En esos casos, emplear cualquiera de los antibióticos: tetraciclinas, azitromicina, claritromicina o vancomicina.
- En caso de incisión o drenaje de absceso, la profilaxis debe dirigirse al microorganismo que con mayor probabilidad causa la infección.
- Estenosis aórtica. Realizar ecografía preoperatoria. Si es grave o sintomática, valorar angiografía y/o recambio valvular. En cirugía urgente, monitorización hemodinámica.
- Insuficiencia aórtica. Evitar fármacos que aumenten la regurgitación (vasopresores y bradicardizantes).

– Insuficiencia cardiaca.

En el 70 % de los enfermos aparece en la primera hora tras la cirugía, es la causa más frecuente la sobrecarga de fluidos. En los enfermos con antecedentes de insuficiencia cardiaca y controlados con medicación oral, debe mantenerse hasta el momento de la cirugía y luego de reiniciarse vía oral. IECA/ARA II.

Diuréticos: no está consensuado en el preoperatorio, por riesgo de hipopotasemia y de hipotensión. En general, se recomienda retirar de 24 a 48 antes de la cirugía y reiniciar cuando se reinicie la ingesta oral. En caso necesario, pueden utilizarse vía venosa.

– Arritmias.
  - Supraventriculares: son las más frecuentes, deben tratarse las causas desencadenantes e intentar revertir a ritmo sinusal.
  - Ventriculares: hay que tratar las causas desencadenantes y no operar hasta el control de las mismas.
  - Marcapasos: si el enfermo es portador de marcapasos, debe informarse debido a la posible interferencia con electrocauterio.

– Hipertensión arterial.

La presencia de cifras diastólicas superiores a 100 mm Hg es un factor de riesgo de complicación cardiaca postoperatoria, por lo que debe tratarse en preoperatorio y mantenerse el tratamiento antihipertensivo hasta el día de la cirugía. El tratamiento de la hipertensión arterial postoperatoria debe ser cauteloso ya que puede inducir hipotensión con hipoperfusión cerebral y/o isquemia miocárdica subsecuente. Se han recomendado la aplicación de beta-antagonistas, 90 minutos antes de la anestesia como dosis única, lo que disminuye la incidencia de complicaciones.

Riesgo nutricional. El factor de riesgo más importante es la disminución de peso del 10 %, 3 meses antes de la cirugía, y la albúmina sérica inferior a 3 g/L. La determinación de prealbúmina inferior a 10 o 20 mg/dL como marcador nutricional se asocia con un aumento de las complicaciones postoperatorias y mortalidad. Es un marcador más fiable que la albúmina en ancianos con fluctuaciones de líquidos, como en la insuficiencia cardiaca congestiva o la diálisis. Se utiliza el test *Mini nutritional assessment*, ya que predice institucionalización y mortalidad a corto plazo en ancianos con riesgo de desnutrición

sometidos a cirugía, al igual que cuando se registra una pérdida de peso mayor del 10 % en los últimos seis meses.

Riesgo hematológico. Se considera según resultados de hemograma y conteo de plaquetas:

- Riesgo bajo. Plaquetas por encima de 100 mil; Hemoglobina de 10 a 11 g/dL; sin hepatopatía; no uso de anticoagulantes; no uso de antiagregantes.
- Riesgo moderado. Plaquetas entre 50 a 100 mil; hemoglobina de 9 a 10 g/dL; hepatopatía; uso de anticoagulantes; uso de antiagregantes.
- Riesgo alto: Plaquetas por debajo de 50 mil; hemoglobina menor de 9 g/dL, hepatopatía; uso de anticoagulantes; uso de antiagregantes.

Procederes asistenciales de acuerdo al riesgo hematológico. Ante pacientes con riesgo hematológico bajo, se mantendrá una conducta de observación estricta. Ante pacientes con riesgo moderado o alto, se valorarán en conjunto con el anestesista y/o hematología y se hará seguimiento del caso.

Riesgo de enfermedad trombótica venosa. Engloba a la trombosis venosa profunda y al tromboembolismo pulmonar, constituyendo un serio problema en el paciente hospitalizado. Existen numerosos factores de riesgo para el desarrollo de eventos trombóticos en el paciente quirúrgico, entre ellos el tipo de cirugía, duración de la estancia hospitalaria, historia previa de procesos trombóticos, inmovilidad, sepsis reciente, acceso venoso central, estados de hipercoagulabilidad heredados o adquiridos. Para valorar el riesgo de enfermedad trombótica venosa y determinar el tipo de profilaxis a emplear, se utilizará el modelo de Caprini.[5]

Procederes asistenciales de acuerdo al riesgo enfermedad trombótica venosa:

- Cirugía ortopédica mayor: artroplastia total de cadera, de rodilla y cirugía de fractura de cadera.
  - Profilaxis durante un mínimo de 10 a 14 días con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada a bajas dosis. Se prefiere continuar profilaxis hasta 35 días después de la cirugía (tabla 13.3). Se recomienda iniciar HBPM 12 horas antes o después de la intervención.
- Si riesgo de sangrado alto, se prefiere:
  - Profilaxis mecánica con sistema de compresión neumática intermitente, medias antiembolia.
- Lesiones de miembro inferior distales a la rodilla.
  - Se sugiere no administrar tromboprofilaxis, aunque requieran inmovilización.

- Artroscopia de rodilla.
  - Se sugiere no administrar tromboprofilaxis, si no tienen historia previa de enfermedad trombótica venosa.

Tabla 13.3. Pautas de profilaxis de enfermedad trombótica venosa, pacientes con función renal normal

Fármaco/presentación	Observaciones	Dosis recomendada/
Enoxaparina Jeringuilla Vía subcutánea	Si creatinina > 15 mL/min Riesgo moderado	2000 UI (20 mg)/24 h, 7-10 días
	Riesgo alto	4000 UI (40 mg)/24 h, iniciar 12 h antes de cirugía, duración 5 semanas cirugía ortopédica mayor
	Monitoreo del conteo de plaquetas	
Nadroparina (0,3, 0,6 mL) Jeringuilla Vía subcutánea	Si creatinina > 30 mL/min < 70 kg	0,3 mL hasta el tercer día y luego 0,4 mL
	> 70 kg	0,4 mL hasta el tercer día y luego 0,6 mL
	Monitoreo del conteo de plaquetas	
Warfarina (2, 10 mg) Tableta Vía oral	Ajustar dosis para conseguir tiempo de protrombina 2 – 3 durante 10 a 14 días	Dosis inicial diaria: 5 a 10 mg/día, durante 3 a 4 días Dosis de mantenimiento: 3 a 9 mg/día
HNF (25 000 UI/5 mL) Bulbo Vía subcutánea	Monitoreo del conteo de plaquetas. Control TPTA 1,5-2,5 veces el control (anti coagulación adecuada)	5000 UI/8 o /12 h (80 UI/kg/día) Iniciar primera dosis 2 horas antes de cirugía Dosis de mantenimiento: 5000 UI/8 a 12 h/ 7 días

Leyenda: HNF, heparina no fraccionada. TPTA, tiempo de tromboplastina parcial activado.

Riesgo hepático. Para valorar el riesgo hepático y determinar los procederes asistenciales a emplear, se utilizará el modelo de Child.[5] Fácil de determinar, puede calcularse a la cabecera del paciente y tiene buena predicción de mortalidad a corto y mediano plazo.

Procederes asistenciales de acuerdo al riesgo hepático:

- Bajo: medidas para prevenir la hipoglicemia subclínica, administración de Vit. K, 1 ámpula intramuscular diaria, reajustar medicamentos con metabolismo hepático.
- Moderado y alto: diferir intervención quirúrgica hasta lograr el control. Interconsulta con gastroenterología.

Riesgo renal. Indicar siempre urea, creatinina, ionograma. Descartar factores prerrenales y posrrenales en caso de aumento patológico de urea, creatinina o disminución de aclaramiento creatinina (tabla 13.4). Realizar aclaramiento de creatinina (Clc) a todos los pacientes (Cockroft-Gault) mediante una de las fórmulas siguientes:

El resultado se multiplica por 0,85 si es mujer.

La hipovolemia es el factor de riesgo más importante de necrosis tubular aguda, por lo que se debe valorar la volemia. Si existe hipertensión arterial, se debe disminuir progresivamente la presión diastólica hasta conseguir cifras inferiores a 110 mm Hg. Un descenso rápido podría alterar la presión de perfusión renal.

Tabla 13.4. Estratificación del riesgo renal en pacientes con antecedentes de enfermedad renal crónica o urea y creatinina alteradas

Riesgo renal	Bajo	Moderado	Alto
Aclaramiento de creatinina	40 - 60 mL/min	25 - 40 mL/min	< 25 mL/min o pacientes de hemodiálisis
Predictores de alto riesgo renal		Aclaramiento de creatinina < 25 mL/min Hiponatremia/ hipernatremia Hiperpotasemia Acidosis metabólica Hematocrito: < 20 %	

Daño renal. Alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria /albuminuria persistente (índice albumina/creatinina mayor de 30 mg/g, aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en más de 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres). Otros marcadores pueden ser las alteraciones del sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Procederes asistenciales acorde al riesgo renal:

- Bajo y moderado: reajuste de la dosis de fármacos, tratar la anemia, monitoreo de sodio y potasio, control de la tensión arterial y asegurar una volemia adecuada. Evitar nefrotóxicos y AINE en el período perioperatorio.
- Alto: a decisión por el servicio de Nefrología.

Manejo de la medicación en el perioperatorio

Los adultos mayores que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica, con frecuencia reciben tratamientos por enfermedades crónicas que potencialmente pueden ser

un riesgo en el periodo perioperatorio, por su capacidad de interacción farmacológica con los medicamentos empleados en la anestesia y por las alteraciones fisiopatológicas que la cirugía conlleva. Entre estos medicamentos se consideran los siguientes:

Antagonistas del calcio. Si la indicación es vasoespasmo o cardiopatía isquémica severa, no suspenderlos para la cirugía. Utilizar las vías intravenosa y sublingual cuando sea preciso. Otras indicaciones, administrar la noche previa a la cirugía y recomenzar junto con la ingesta oral. Si surgen problemas o se prolonga el ayuno, utilizar otras vías.

Anticoagulación oral. Si está indicada por alto riesgo de coagulación (prótesis valvulares, fibrilación auricular, trombosis venosa recurrente): en cirugía electiva, retirar los anticoagulantes 48 a 72 horas antes de la cirugía y comenzar 12 horas después con heparina sódica o cálcica. De la misma manera que esta descrito en la profilaxis del tromboembolismo pulmonar. Si está indicada por bajo riesgo de coagulación, pueden pasar 2 o 3 días hasta comenzar la anticoagulación oral y, mientras tanto, mantener heparinas de bajo peso molecular.

Antiarrítmicos. Administrar la dosis oral habitual la mañana de la cirugía. Recomenzar tan pronto como sea posible tras la intervención. Si aparecen arritmias supraventriculares en la cirugía o el postoperatorio, utilizar propranol o verapamilo, Si aparecen arritmias ventriculares, utilizar lidocaína, todas ellas por vía intravenosa.

Antidepresivos. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), poco utilizados en los ancianos, deben suspenderse quince días antes de la cirugía y reinstaurarse cuando el paciente esté estable después de la operación.

Antidepresivos tricíclicos. Se recomienda continuar con estos fármacos en el período perioperatorio. Si bien pueden aumentar el riesgo de arritmias cuando se combinan con agentes simpaticomiméticos o algunos anestésicos volátiles, su retirada brusca puede conducir a insomnio, sudoración, salivación excesiva y cefalea.

Inhibidores de la recaptación de serotonina. Pueden interferir la agregación plaquetaria, aumentando el riesgo de sangrado. Sin embargo, su retirada puede aumentar la severidad del trastorno depresivo de base, dado su largo período de lavado (tres semanas).

Antidiabéticos orales. Suspender la noche previa a la cirugía, especialmente en caso de malnutrición, insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Medir la glucemia postoperatoria cada 4 o 6 horas. Si se eleva en exceso, utilizar insulina cristalina.

Antiepilépticos. Existen pocos datos sobre el uso perioperatorio de fármacos anticonvulsivantes. Sin embargo, se sabe que crisis comiciales mayores durante el acto quirúrgico pueden aumentar la morbilidad y mortalidad intraoperatorias. Por tanto, se recomienda continuar con su uso en el preoperatorio.

Difenilhidantoína (fenitoína). Puede omitirse una dosis. Si la ingesta oral no se reanuda en más de 12 horas, sustituir por dosis equivalente administrada intravenosa lenta.

Fenobarbital. Pueden omitirse una y hasta 2 dosis. Si es necesario, usar la vía intravenosa o intramuscular, 30 a 60 mg cada 8 horas.

Primidona. Sustituir la noche previa por uno de los anteriores (no tiene forma intravenosa y es de vida media corta).

Carbamazepina, ácido valproico o clonazepan. Pueden omitirse en el periodo perioperatorio si se usan para pequeño mal o convulsiones focales. Si se emplean para gran mal, sustituir la noche previa por fenitoína o fenobarbital.

Antiparkinsonianos. Su retirada brusca puede conducir a la exacerbación de síntomas parkinsonianos y al síndrome neuroléptico maligno. En general, se recomienda bajar a la mínima dosis eficaz, las dos semanas previas a la intervención quirúrgica. La levodopa-carbidopa puede administrarse la noche previa a la cirugía, excepto los preparados retard, que se retirarán dos días antes.

Anticolinesterásicos. Los fármacos utilizados en la demencia de tipo Alzheimer, como donepezilo, galantamina y rivastigmina, deben ser retirados en el periodo perioperatorio, por potencial acentuación de la relajación muscular tipo succinil colina durante la anestesia. Además, pueden tener efectos vagotónicos y reducir el umbral convulsivógeno. No existen datos que apoyen la retirada de la memantina en el preoperatorio.

Antihipertensivos. Administrar la dosis oral la mañana de la cirugía y recomenzar tan pronto como sea posible. Si no puede utilizarse la vía oral durante más de 12 a 24 horas, administrar captopril (25 mg) 1 a 2 tabletas por vía sublingual.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En la institución es habitual retirar el ácido acetilsalicílico de 5 a 10 días antes de la cirugía, por lo que se sugiere suspender una semana antes, sobre todo en neurocirugía, cirugía oftalmológica y reconstructiva.

Otros AINE. Su efecto es más reversible. Suspender dos días antes de la cirugía.

Antitiroideo. Administrar hasta la noche previa a la cirugía y reanudar de forma oral o por sonda nasogástrica en las siguientes 24 horas. Si esto es imposible, vigilar estrechamente los signos de hipertiroidismo y tratarlos si aparecen.

Bloqueadores beta. Tener especial cuidado con el efecto rebote y no suspender jamás de forma brusca (ni siquiera en la cirugía urgente). Mantener hasta la mañana de la cirugía y recomenzar junto con la ingesta oral, manteniendo la dosis del medicamento anterior a la intervención quirúrgica. Si se retrasa más de 24 horas, utilizar propanolol 1 a 2 mg cada 6 horas por vía intravenosa.

Broncodilatadores. Teofilina y betadrenérgicos orales, seguir hasta la mañana de la cirugía y recomenzar junto con la ingesta oral. Si el riesgo respiratorio es alto, utilizar por vía intravenosa o inhalatoria. Monitorizar los niveles preoperatorios de teofilina, vigilar toxicidad.

Corticoides. Cuando la dosis es mayor de 7,5 mg de prednisona al día (o equivalente) de forma crónica, o mayor de 40 mg de prednisona durante más de 7 días, debe suponerse la supresión del eje hipófisis-suprarrenal. Este tarda hasta 9 meses en recuperarse por completo tras la suspensión del corticoide. Si es posible, debe hacerse una prueba con ACTH para evaluar la reserva suprarrenal. Si no, ha de proponerse la supresión y añadir corticoides durante la cirugía.

Pauta: hidrocortisona (succinato o fosfato) 100 mg cada 8 h, vía intravenosa o intramuscular, desde la noche previa a la cirugía, durante 24 horas. Luego, reducir la dosis 50 %

cada día por 3 días. Después, administrar hidrocortisona 20 mg cada 12 horas, intramuscular u oral (o dosis equivalentes de otros corticoides) hasta el séptimo día y volver a dosis de mantenimiento previa.

Digoxina. Mantenerla por vía intravenosa cuando sea necesario (al pasar de oral a intravenosa reducir la dosis en el 15 al 20 %).

Diuréticos. Retirarlos 48 horas antes de la cirugía, siempre que sea posible. Pueden producir problemas electrolíticos serios. En caso contrario, control perioperatorio estricto del equilibrio hidroelectrolítico.

Estrógenos. En mujeres posmenopáusicas no es necesario suspenderlos para la cirugía (no aumentan el riesgo de tromboembolismo pulmonar en este grupo de edad).

Hormonas tiroideas. Pueden suspenderse por periodos de hasta 6 días (larga vida media) sin que sea precisa su administración parenteral en este intervalo de tiempo.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Mantener hasta la mañana de la cirugía y recomenzar con la ingesta oral, si la indicación es la hipertensión arterial, pero se retirarán si su indicación es la insuficiencia cardiaca. Vigilar el potasio preoperatorio y postoperatorio (riesgo de hiperpotasemia). Si son imprescindibles, puede utilizarse maleato de enalaprilo por vía intravenosa.

Insulina. Existen innumerables métodos para su ajuste perioperatorio, se propone uno de los más usados y sencillos de recordar.

- Dar la mitad de la dosis habitual de insulina NPH, en la mañana de la cirugía y pautar insulina cristalina con infusión de suero glucosado 5 % a un ritmo de 2 mL/kg/h (una unidad de insulina cristalina rebaja la glucemia entre 20 y 35 mg/dL). Mantener la glucemia por debajo de 200 mg/dL. Medir la glucemia postoperatoria cada 4 o 6 horas.

Otra forma de administrar insulina cristalina subcutánea para tratar la hiperglucemia y evitar un control demasiado estricto es la siguiente:

- Si la glucemia está entre 250 y 300 mg/dL, aplicar 5 a 10 U de insulina cristalina; si la glucemia está entre 300 y 350 mg/dL, administrar 10 a 15 U de insulina cristalina.
- Insulina cristalina por vía intravenosa: está indicada en la cirugía urgente, en el coma diabético o en pacientes con nutrición parenteral, a razón de 0,1 a 0,2 UI/kg/h.

Nitratos. Utilizar las vías percutánea o intravenosa en la cirugía y el posoperatorio. Reservar la vía intravenosa para casos extremos y con monitorización estricta.

Tranquilizantes. Suspenderlos varios días antes de la cirugía y reinstaurarlos de 2 a 3 días después, si la situación cardiorrespiratoria está estable.

Otros agentes antiplaquetarios. Dipiridamol, no hay datos sobre la seguridad de continuar o retirar el tratamiento antes de la intervención quirúrgica. Se recomienda decidir según el balance entre riesgo de hemorragia o riesgo de eventos isquémicos. En casos de decidir su retirada, realizarla 2 días antes de la intervención.

Tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel). Similares consideraciones previas. En caso de retirada, hacerlo 2 semanas antes de la intervención.

No es útil medir el tiempo de sangrado para evaluar el efecto de la aspirina u otros AINE, por ser pobre predictor de riesgo de hemorragia perioperatoria.

Otras medidas perioperatorias

Preparación intestinal. La dieta que tiene indicada según valoración nutricional y comorbilidades se mantiene hasta las 10:00 p.m. del día anterior a la cirugía, a partir de entonces se indica dieta líquida hasta las 12:00 a.m. Luego se suspende la vía oral.

Tromboprofilaxis. Se procederá según riesgo de enfermedad trombótica venosa, determinado en la evaluación al paciente antes mencionado.

Profilaxis antibiótica. Será seleccionada en conjunto con la especialidad de ortopedia, según los protocolos asistenciales y disponibilidad de antibióticos en el centro.

Elección de la técnica anestésica. Se seleccionará en conjunto con la especialidad de anestesia, según los protocolos asistenciales y disponibilidad de los fármacos en el centro.

Analgesia perioperatoria. Las técnicas quirúrgicas de la cirugía ortopédica y traumatológica cursan con mayor dolor posoperatorio. El alivio del dolor tiene un alto impacto en la calidad de vida del paciente. La elección en el tratamiento para el dolor perioperatorio debe ser individualizada y no protocolizada. Así mismo, en las primeras 48 horas tras la cirugía, la analgesia debe estar pautada y no a demanda, para luego disminuir progresivamente según las características de cada paciente.

Se utilizará la Escala Analógica del Dolor (EVA) para medir intensidad del dolor, considerando 0 ausencia de dolor y 10 máximo dolor.[3] El tratamiento analgésico varía según la intensidad del dolor:

- Dolor leve: dipirona, paracetamol.
- Dolor moderado: AINE y opioides menores.
- Dolor moderado/intenso: AINE y opioides mayores.
- Dolor intenso: AINE y opioides mayores con técnicas especiales.

El efecto analgésico en cada etapa puede aumentar con fármacos adyuvantes como antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, corticoides (si dolor agudo inflamatorio), antiespasmódicos y miorrelajantes. Se debe empezar con la mínima dosis y titularse hasta alcanzar la mínima dosis eficaz. Los antiinflamatorios no esteroideos reducen la necesidad de opioides; estos últimos deben ser usados en caso de dolor postoperatorio moderado a severo.

Minimizar el uso de opioides. En caso de uso de opioides, deberá prestarse atención especial al hábito intestinal. Las técnicas locorregionales, como los bloqueos nerviosos, pueden reducir el dolor, la frecuencia de sedantes, el uso de opioides y el riesgo cardiovascular en el postoperatorio, así como facilitar la regularización del hábito gastrointestinal.

Fluidoterapia. Mantener un adecuado volumen intracorporal esencial, ya que se evitarán cuadros de hipotensión e insuficiencia cardiaca. En adultos mayores es especialmente

importante monitorizar la presión venosa central (PVC), si se espera una importante pérdida de volumen. Se debe mantener de 8 a 10 mm Hg y la presión de oclusión de la arteria pulmonar de 14 a 18 mm Hg o más alta, para conservar el gasto cardiaco.

Control de la temperatura. Los adultos mayores son especialmente vulnerables a la hipotermia que se produce durante el intraoperatorio, por los cambios existentes en la termorregulación. Se ha demostrado que la hipotermia predice complicaciones cardiacas en el postoperatorio en sujetos con patología cardiaca previa, repercute en el sistema inmunitario, puede precipitar infecciones y prolongar la estancia hospitalaria. Por esto, se debe evitar la hipotermia en procedimientos mayores de 30 minutos, utilizando líquidos intravenosos precalentados, control de la temperatura ambiental y utilización de mantas térmicas.

Cuidados posoperatorios

De modo general se recomienda en el postoperatorio:

- Volver a la vía oral en cuanto sea posible.
- Medir pérdidas de líquidos y reponerlas, guiándose por el sodio plasmático.
- La obtención de un volumen urinario adecuado (dato de buen pronóstico), con la conversión de aclaración de agua libre negativo en el postoperatorio (en cero o en positivo es un factor predictor de necrosis tubular).

Otros cuidados estarán dirigidos a:

Posicionamiento y movilización temprana. Adecuar la posición y optimizar la protección para evitar lesiones dérmicas por presión. Asegurar la movilización temprana posoperatoria e indicar ejercicios respiratorios u otros, según las necesidades de cada paciente. Por ejemplo, isométricos de los cuádriceps, sentar al paciente o deambular en las próximas 24 h, previa revisión de Hto, si es operado de artroplastia total de cadera o rodilla.

Alimentación precoz. La nutrición en el posoperatorio inmediato dependerá de la evaluación del estado nutricional. Se adoptarán medidas que permitan al paciente comer con normalidad lo antes posible, garantizando el adecuado aporte calórico-nutricional y asegurar medidas que minimicen el riesgo de aspiración, fomentando la participación de la familia en el cuidado del enfermo.

Manejo de las complicaciones médicas más frecuentes

La reserva fisiológica del anciano está mermada, lo que conlleva a una menor tolerancia a los estresores posoperatorios, sobre todo en las intervenciones urgentes, ya que la mayor parte de la reserva fisiológica se orienta a mantener la homeostasis, con lo que se dejan menos reservas para afrontar las complicaciones. Las complicaciones posoperatorias son predictores más potentes de mortalidad que los factores de riesgo preoperatorios.

Delírium posoperatorio. Tiene mejor pronóstico de recuperación que otras causas de delírium. Para su detección se utilizará la herramienta CAM (Método de evaluación de la confusión).

Exploraciones complementarias. Estarán en función de los datos obtenidos al interrogatorio y examen físico. (hemograma, bioquímica sanguínea, hemostasia, gasometría, orina, radiografía de tórax y electrocardiograma).

Tras la detección de alguna irregularidad, es obligatorio descartar posibles etiologías e implementar estrategias para su corrección, mediante medidas no farmacológicas. Se reservan las terapias farmacológicas para cuando fracasen las anteriores y el beneficio supere los riesgos potenciales al utilizar estos fármacos.

Medidas no farmacológicas:

- Asegurar permeabilidad de vía aérea. Retirar prótesis dental, aspirar secreciones, administrar oxigeno suplementario si precisa.
- Estabilizar termodinámicamente: canalizar vía intravenosa, control de temperatura, glicemia, tensión arterial y frecuencia cardiaca.
- Prevenir úlceras por presión y trombosis venosa profunda (en el síndrome coronario agudo hipoactivo).
- Mantener ambiente adecuado y cómodo para el paciente.
- Asegurar adecuada alimentación, hidratación y aporte de vitaminas.
- Identificar y corregir alteraciones sensoriales: gafas, audífonos, prótesis dentales.
- Retirar medicaciones que no se consideren imprescindibles y aquellas que puedan ser la causa del síndrome coronario agudo.

Medidas farmacológicas:

- Es fundamental tratar la enfermedad de base.
- Se recomienda administrar tiamina (100 mg) intramuscular, como profilaxis de la encefalopatía de Wernicke.
- Haloperidol: fármaco de elección para la agitación. Puede ser administrado por vía oral, intramuscular o intravenosa. Se recomiendan dosis bajas (0,5 a 1 mg) pudiendo llegar a una dosis máxima de hasta 15 mg al día, repartidos cada 8 o 12 horas. Este tratamiento se mantiene por 3 a 5 días empleando dosis mínima eficaz y se inicia el descenso hasta suspender. En alteraciones de conducta graves se emplea la vía parenteral en dosis de 2,5 a 5 mg cada 30 min hasta control de síntomas.
- Risperidona: se utiliza si no hay control con haloperidol o hay riesgo de parkisonismo. Dosis inicial de 0,1 a 1 mg cada 12 horas con aumento progresivo. Dosis máxima 12 mg. Dosis media 1 a 2 mg por día.
- Olanzapina: se utiliza en pacientes neoplásicos por su efecto sobre el apetito, estado anímico y aumento de peso. Dosis 2,5 a 5 mg en la noche. Dosis máxima 20 mg.
- Quetiapina: se utiliza en pacientes con Parkinson o no controlados con haloperidol. Dosis de inicio 25 mg/día. Dosis máxima 750 mg/día.

Insuficiencia renal aguda. Su incidencia en el postoperatorio es del 25 al 30 %. Se asocia a una mortalidad del 60%. La causa prerrenal es la más prevalente.

Se realizará una valoración para:

- Identificar de factor etiológico.
- Valorar la extensión y gravedad de afectación.
- Determinar la necesidad y tipo de intervención terapéutica.

Para la orientación diagnóstica se tendrán en cuenta además de la cirugía, los antecedentes personales del paciente, uso de nefrotóxicos, situación de hipovolemia o hipotensión, entre otros; así como la detección de signos de uremia grave (astenia, letargia, vómitos, anorexia, respiración acidótica).

Pruebas complementarias:

- Hemograma y bioquímica sanguínea: elevación de urea y creatinina en suero. La concentración de creatinina en suero no proporciona una valoración rápida de la función renal en ancianos, por lo que se utilizará para calcular el filtrado glomerular por fórmula de Crockcroft-Gault.
- Bioquímica con estudio iónico, perfil hepático, gasometría venosa y estudio de coagulación. En un estudio más ampliado se pueden incluir pruebas más específicas como serología, proteinograma, estudio electroforético e inmunológico que permitirán una mayor exactitud diagnóstica.
- Estudios de imagen:
  - Ecografía renal: para visualizar el tamaño, dato clave en el diagnóstico diferencial entre isuficiencia renal aguda y crónica, una posible afectación obstructiva y la valoración de imágenes, masas.
  - Ecografía Doppler: valoración de flujo y resistencias vasculares, útil en patología vascular renal.
  - Tomografía abdominal: en situaciones en las que la ecografía no resulte diagnóstica y cuando existan indicios de disección aórtica.
  - Gammagrafía renal: en casos de sospecha de trombosis o embolia a dicho nivel.

El tratamiento será individualizado en dependencia de la causa y la potencial reversibilidad del cuadro. Se centrará en el tratamiento etiológico precoz, en el soporte circulatorio y preventivo de nuevo daño renal.

Depleción de volumen. En los enfermos sometidos a cirugía general, la depleción de volumen intravascular es la anomalía más frecuente. Generalmente es secundaria a hiponatremia, desempeñando un papel predisponente un período prolongado sin ingesta, el consumo de fármacos y las enfermedades asociadas (insuficiencia cardiaca, entre otros).

La infusión de líquidos debe ser individualizada, no pueden seguirse pautas convencionales para adultos debido al mayor riesgo de insuficiencia cardiaca por sobrecarga (menor porcentaje de agua corporal, que es del 45 %, menor distensibilidad ventricular y de gran-

des vasos).

Se tendrá en cuenta el estado cardiovascular y renal del paciente. Un indicador de normovolemia es mantener la diuresis entre 30 y 35 mL/h o 250 mL cada 8 h.

Además, se realizarán posteriores evaluaciones para realizar los ajustes correspondientes, teniendo en cuenta otras fuentes de aporte de líquidos (oral, nasogástrica, nutrición parenteral, fármacos, hemoderivados, etc.), para evitar la sobrecarga o la mayor necesidad de infusión de los mismos. Esta monitorización se realizará a través de los signos clínicos (tensión arterial, frecuencia cardiaca, diuresis, frecuencia respiratoria, temperatura y nivel de estado de alerta) y los datos de laboratorio (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, osmolaridad plasmática).

Alteración del potasio:

Hipopotasemia: se define la disminución del potasio por debajo de 3,5 mEq/L.

Se evaluará la presencia de anomalías en electrocardiograma (onda U, cambios en ST-T), arritmias ventriculares, estreñimiento, íleo paralítico, debilidad muscular, parálisis, rabdomiolisis, poliuria/polidipsia, alcalosis metabólica, hiperglucemia, sudoración excesiva, vómitos, diarrea, etcétera.

Se iniciará tratamiento, excepto en pacientes seleccionados (tratados con digital, con antecedentes de cardiopatía, arritmias, hipertrofia de ventrículo izquierdo o predispuestos al coma hepático) en cuyo caso se tratarán con valores ≤ 3,5 mEq/L.

En general, los suplementos de potasio se administrarán por vía oral a ritmo de 40 a 120 mEq/24 horas. Las indicaciones de la vía intravenosa serán intolerancia digestiva, parálisis, arritmias ventriculares o toxicidad por digital. El compuesto más utilizado es el cloruro de potasio (ClK) 10 mEq, preferiblemente disuelto en suero salino, a una concentración hasta de 40 mEq/L y a un ritmo que no rebase 10 mEq/h.

En casos de hipopotasemia severa (menor de 2 mEq/L) y repercusión cardiaca importante, puede administrarse una ampolla de cloruro de potasio disuelta en 100 mL de suero salino en 10 a 15 minutos, con bomba de perfusión y monitorización continua.

Hiperpotasemia: se define como el aumento de potasio por encima de 5 mEq/L.

Por lo general en el marco de una insuficiencia renal aguda, en particular en diabéticos con hipoaldosteronismo. Se evaluará la presencia de cambios en el electrocardiograma dados por ondas T picudas y estrechas, con posterior aplanamiento y desaparición de la onda P, ensanchamiento del QRS, bloqueos y arritmias ventriculares (la correlación entre estos cambios y la severidad de la hiperpotasemia es aproximada). Parestesias, debilidad y parálisis fláccida de predominio en miembros inferiores, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Causas de seudohiperpotasemia como hemólisis *in vitro*, leucocitosis y trombocitosis importantes.

Se iniciará el siguiente tratamiento con:

- Sales de calcio para antagonizar el efecto del potasio sobre el corazón (no disminuyen los niveles séricos de potasio).
- Gluconato cálcico (10 %) en 20 mL de cloruro de sodio 0,9 %, a pasar entre 3 y 5 minutos.

Si no hay efecto, repetir en 5 minutos, Si hay hipotensión o bradicardia es preferible el cloruro cálcico (10 %). Atención a la administración de calcio en pacientes que tomen digital porque potencia su toxicidad.

- Insulina y glucosa: la relación suele ser una unidad de insulina rápida por cada 5 g de glucosa. Por ejemplo, 500 mL de glucosado al 5 % más 10 unidades de insulina rápida intravenosa, a pasar en 30 a 60 minutos; monitorizar glucemia.
- Resinas intercambiadoras de cationes: Resincalcio 10 g orales/4 o 6 h o en enemas (20 a 50 g disueltos en 100 o 200 Ml de agua/6 horas) con sonda de Foley para retener 30 A 60 minutos.
- Bicarbonato sódico: sus efectos son impredecibles y se recomienda si hay acidosis metabólica severa (50 o 100 mL de bicarbonato sódico al 4,2 %; o 200 a 300 mL de bicarbonato sódico al 1,26 %; en 60 minutos).
- Hemodiálisis: indicada en los casos de hiperpotasemia grave con insuficiencia renal severa que no responde a medidas conservadoras.

Náuseas y vómitos. Se asocian al sexo femenino, a no ser fumador, a historia previa de náuseas y vómitos posquirúrgicos y al uso de opioides en el posoperatorio. La edad en sí misma no es un factor predisponente.

En caso de evitar anestesia general, preferir anestesia regional, el uso de propofol para la inducción y mantención de la anestesia. Evitar el uso de óxido nítrico, minimizar uso de opioides sistémicos y una correcta hidratación parece prevenir su aparición.

Íleo paralítico posoperatorio. Estrechamente ligado al estreñimiento, es muy frecuente tras la cirugía y se ve favorecido por deshidratación, algunos fármacos, escasa ingesta de fibra, inmovilización, dolor, ansiedad y pérdida de la privacidad. La primera medida debe ser controlar estos factores, añadir laxantes de forma profiláctica y enemas, si fuera necesario.

Infecciones. Las más frecuentes son infección del tracto urinario, de la herida quirúrgica y respiratoria. La infección urinaria suele ser secundaria al uso de sondajes prolongados. El tratamiento antibiótico de una infección bacteriana es tanto más eficaz cuanto más precozmente se instaure. En la mayoría de casos el tratamiento inicial debe elegirse empíricamente.

Rehabilitación

El objetivo de rehabilitar es volver a una funcionalidad similar a la previa a la causa quirúrgica. Su resultado dependerá de la capacidad del paciente, su motivación, apoyo social y estrategias e intensidad de la terapia quinésica.

Debe iniciarse inmediatamente luego de la cirugía, siempre que el estado del paciente lo permita. Se debe movilizar al paciente, pararlo y hacerlo caminar con asistencia lo antes posible, es ideal en las primeras 24 h.

Recomendaciones al alta. Se evaluarán las necesidades al alta de forma individualizada, teniendo en cuenta la comorbilidad, el estado funcional, el estado mental, los

fármacos habituales y el estado nutricional. Se tendrán en cuenta las circunstancias concretas de cada paciente desde el punto de vista clínico, social y de necesidad de cuidados.

Organización del seguimiento. El seguimiento médico del adulto mayor será planificado por parte del servicio de ortopedia, según los protocolos de asistencia existentes en el servicio.

Información al paciente y familiares. Inicialmente se le informará al paciente y su familiar o tutor sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, sobre los procederes a los que debe ser sometido y el riesgo/beneficio. Se pedirá el consentimiento firmado, en casos de procedimientos riesgosos, respetándose en todo caso el principio bioético y legal de autonomía. En situaciones urgentes, valorar la opinión del familiar o tutor.

Referencias bibliográficas

1. Kahli E, Zietlow MD, Serena MD, Mitchell T, Heflin MD, Shelley R, et al. Geriatric preoperative optimization: A review. Am J Med. 2022;135(1):39-48. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.028
2. Mauri PO, Louit HA, Fonte ST, Sosa CM, Valdés PO, Candebat RR. Tratamiento quirúrgico de las metástasis espinales epidurales. Rev Cubana Ortop Traumatol. 2021;35(1):e378. Disponible en: https://revortopedia.sld.cu/index.php/revortopedia/article/view/378
3. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. 2020. En: StatPearls, Philadelphia: StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722969/
4. Escarramán MD. Manual de valoración preoperatoria para residentes. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2021. Disponible en: https://es.slideshare.net/slideshow/manual-de-valoracion-preoperatoriacompressed-1pdf/255694625
5. Vilches-Moraga A, Miguel AL. Organización de las unidades de apoyo a especialidades quirúrgicas: vías RICA y ERAS. Elsevier: España; 2020. pp. 564- 569.
6. Martín LI. Escalas y pruebas de valoración funcional y cognitiva en el adulto mayor. Semfyc. 2019;16(3). Disponible en: https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1314/1576
7. Torralba EL. Anestesia en el paciente anciano. Rev Electr Portales Méd [Internet]. 2020 Jul [citado 12 Feb 2023]; XV(13):671. Disponible en: https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/anestesia-en-el-paciente-anciano//



Atención de los trastornos cognitivos en el anciano

Damián J. Santos Hedman, Teresa Fonte Sevillano, Carlos Marín Díaz

Los trastornos cognitivos, en particular los fallos de memoria, son quejas importantes de las personas que envejecen. Pueden aparecer como síntomas aislados o estar acompañados de otras alteraciones, como desorientación, dificultades en la atención, lenguaje, cálculo, función ejecutiva, etc.[1] Con frecuencia resulta difícil distinguir si estas manifestaciones, están relacionadas con los cambios que se producen con el envejecimiento cerebral o si, por el contrario, son las primeras manifestaciones de una enfermedad que producirá demencia.[1,2] En el contexto clínico, los trastornos cognitivos se agrupan en dos categorías diagnósticas esenciales que son el deterioro cognitivo leve y el síndrome demencial.

Deterioro cognitivo leve. Se caracteriza por alteración de la memoria aislada o asociada a otros dominios (orientación, lenguaje, cálculo, atención, función ejecutiva), de intensidad menor y que no afecta la capacidad funcional del individuo. Su causa es heterogénea y, en su evolución, puede progresar a demencia, regresar a la normalidad o permanecer estable en el tiempo.[3] Se reconocen dos subtipos:

- Deterioro cognitivo leve amnésico (DLC-a): solo con afectación de la memoria, o con afectación de la memoria y otros dominios cognitivos.
- Deterioro cognitivo leve no amnésico (DLC-Na): con afectación de un solo dominio cognitivo (excepto la memoria), o con afectación de múltiples dominios cognitivos.

El deterioro cognitivo leve afecta a muchas más personas que la demencia, su prevalencia se estima entre el 4 y el 19 % de las personas mayores de 65 años, dependiendo de la definición utilizada. La prevalencia el tipo amnésico se estima en un 11,1 %, teniendo un elevado riesgo de conversión a la demencia tipo Alzheimer. En el caso del tipo no amnésico, su prevalencia se

estima en un 4,9 % y constituye un elevado riesgo de conversión a otros tipos de demencia (vascular o degenerativas).[3]

Se han sugerido varios factores de riesgo para la progresión del deterioro cognitivo leve a la demencia, entre ellos se pueden mencionar diabetes, síndrome metabólico, concentraciones más bajas de folato sérico y síntomas neuropsiquiátricos.[4] También se ha sugerido que los factores de riesgo para la progresión a la demencia difieren entre hombres y mujer. Las intervenciones deben centrarse, principalmente, en el riesgo de accidente cerebrovascular en hombres y sintomatología depresiva, más reducción de la medicación anticolinérgica en las mujeres.[3,5]

Demencia. Se refiere a un síndrome debido a una enfermedad cerebral de naturaleza crónica o progresiva, con déficit en múltiples funciones mentales superiores: memoria, pensamiento, orientación, razonamiento, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje, función ejecutiva y juicio, entre otras. Con deterioro del control emocional, del comportamiento social o de la motivación, que provoca un deterioro intelectual lo suficientemente intenso para afectar la autonomía y las actividades cotidianas del individuo.[6]

Según estudios epidemiológicos recientes, se estiman que 50 millones de personas viven en el mundo con demencia, con 10 millones de nuevos casos anualmente. Esta cifra se incrementará cada 20 años hasta alcanzar los 152 millones de personas con demencia en todo el mundo, en el 2050.[7] En Cuba la prevalencia del síndrome demencial es de 6,4 al 10,2 %, en el grupo de población de 65 años y más, con predominio del sexo femenino. Se calcula que con el envejecimiento acelerado de la población esta cifra pueda ser mayor del doble en el 2040 (300,000 personas), con una incidencia anual entre 9,1 y 21,2 por 1000 personas /año; es decir, 28 750 nuevos casos por año.[4]

El impacto de esta enfermedad se mide en tres niveles. En el individuo, afecta a su autonomía, calidad y expectativa de vida, con consecuencias desbastadoras desde el punto de vista psicológico, física y económica, para la familia. Por otra parte, los costes derivados de los cuidados informales e institucionales sociales y de salud, de atención médica ambulatoria y hospitalizada, de soporte en equipos médicos, medicamentos e insumos que el estado cubano debe asumir, se han calculado en aproximadamente 500 millones de dólares anuales. Se estima que esta cifra se triplicará en los próximos 30 años, con el incremento en el número de casos.[8] La mortalidad es otro aspecto importante a resaltar. En este sentido, un informe de la OPS señala que en Estados Unidos esta enfermedad constituye la cuarta causa de defunción en las personas de 65 y más años.

Por todo ello se decidió presentar este protocolo para brindar atención especializada a los pacientes de 60 años y más de edad con trastornos cognitivos.

Criterios de admisibilidad. Se tendrán en cuenta los siguientes criterios:

- Adultos mayores de 60 años, de ambos sexos, con trastornos cognitivos.
- Adultos mayores acompañados de un informante confiable.

Se exceptúan pacientes con retraso mental, ciegos, sordos o con antecedentes de padecer enfermedades psiquiátricas graves (psicosis, depresión mayor).

Conducta a seguir

Se recogerán en una hoja de registro confeccionada al efecto, los siguientes datos (fig. 13.4):

- Datos de identidad personal.
- Antecedentes patológicos personales y familiares. Interrogatorio exhaustivo al paciente e informante confiable.
- Examen físico completo: hacer énfasis en el examen neurológico.
- Evaluación geriátrica integral:
  - Evaluación funcional (Índice de Katz y Lawton).
  - Evaluación mental (*Mini mental test* de Folstein).
  - Test de Yessavage (versión reducida).
  - Evaluación social: encuesta socioeconómica.
  - Evaluación neuropsicológica: al inicio en todos los casos y en el seguimiento de 3 a 6 meses. Se realizará por el servicio de Psicología del hospital.
  - Entrevista al paciente y al informante confiable.
  - En el paciente se evaluarán las esferas cognitivas, afectivas y conativas. En la primera se explorarán los siguientes dominios: memoria, orientación, denominación, atención, lenguaje, función ejecutiva, gnosis, praxis y otras.

Conducta investigativa:

- Estudios de laboratorio clínico: hemograma completo, glicemia, creatinina, TGP, TGO, FAL, hormonas tiroideas (TSH, T_3, T_4), vitamina B12, ácido fólico, serología y VIH, u otras que sean necesarias por comorbilidades.
- Estudios imagenológicos: radiografía de tórax, ultrasonido abdominal, TAC simple de cráneo, RMN (en casos necesarios).

Criterios diagnósticos. Recomendaciones de Grupos de trabajo de la Asociación Internacional de Alzheimer y el Instituto Nacional sobre Envejecimiento.[3,7] En ellas se establecen los nuevos criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer:

1. Demencia debida a enfermedad de Alzheimer probable.
2. Demencia debida a enfermedad de Alzheimer posible.
3. Demencia debida a enfermedad de Alzheimer probable o posible, con evidencia de proceso fisiopatológico de enfermedad de Alzheimer.

Los dos primeros criterios se proponen para escenarios clínicos y el tercero para fines de investigación. En este último se requiere la presencia de biomarcadores de la enfermedad (beta-A42 y proteína tau). La institución no cuenta en estos momentos con la tecnología necesaria para la realización de estos estudios.

Diagnóstico diferencial. Se tendrán en cuenta las causas potencialmente curables (hematoma subdural, hipotiroidismo, hidrocefalia normotensa, déficit de vitamina B12 o de ácido fólico) y muy especialmente el síndrome confusional agudo (delirium) de alta prevalencia en el medio hospitalario. Se produce por numerosas condiciones médicas,

sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico, toxicidad por fármacos, eventos vasculares isquémicos o trombóticos, traumatismos, posoperados, entre otros. En estos casos es imprescindible identificar la causa y tratarla de forma eficaz.

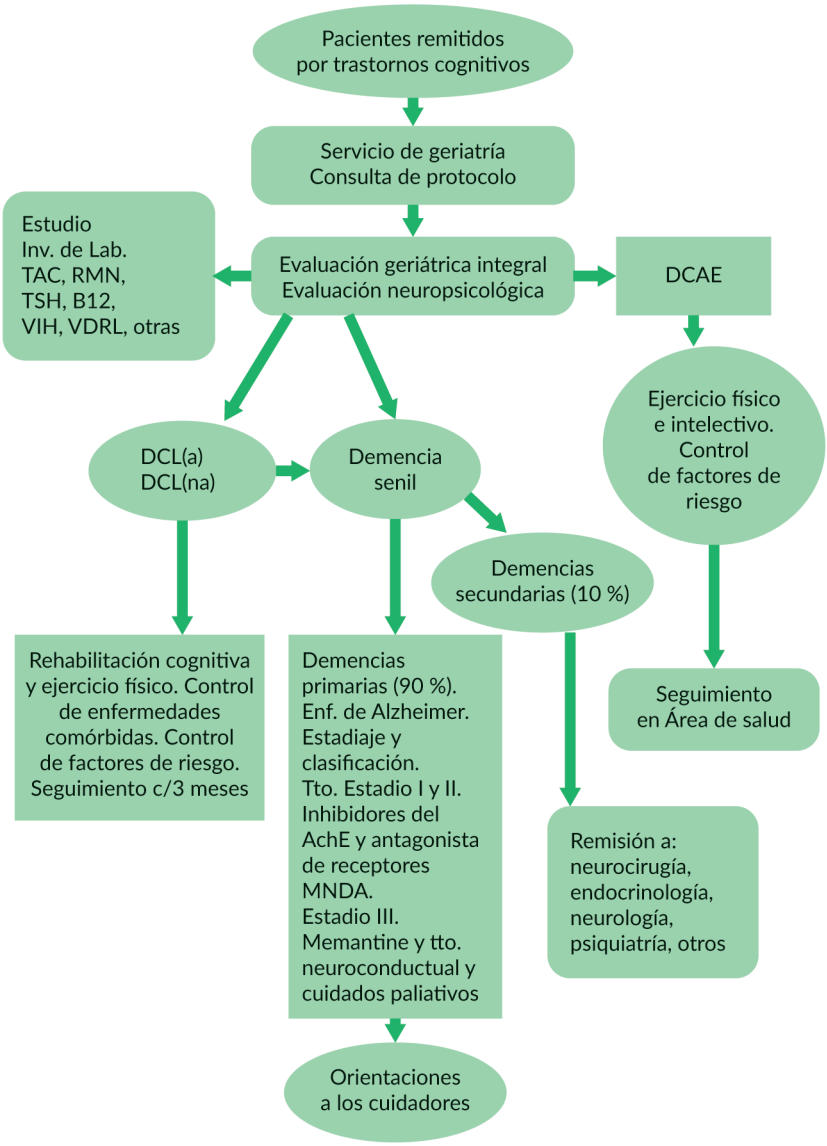


Fig. 13.4. Algoritmo de atención a los trastornos cognitivos en el anciano. Leyenda: TAC, tomografía axial computarizada. RMN, resonancia magnética nuclear. TSH, hormona estimulante del tiroides. VIH, virus de inmunodeficiencia humana. VDRL, DCL(a), deterioro cognitivo leve amnésico. DCL(na), deterioro cognitivo leve no amnésico. AchE, acetilcolinesterasa. MNDA, N-metil-D-aspartato. DCAE, deterioro de la memoria asociado a la edad.

Atención ambulatoria. Se realizará en consulta especializada de demencia, cada tres o seis meses. Determinar estadio evolutivo mediante la escala de deterioro global de Reisberg (CDR).

Tratamiento

Se tendrán en cuenta las siguientes líneas de tratamiento:

- Multivitaminas: Polivit o Multivit, ácido fólico.
- Antioxidantes: Vitaminas C y E.
- Ozonoterapia. Según disponibilidad y particularidad de cada caso.
- Estimulación cognitiva.

Tratamientos de los síntomas cognitivos:

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa: Se iniciará tratamiento con la mitad de la dosis terapéutica y si esta se tolera, se aumenta la dosis al mes. Se utiliza en estadios leve a moderado.
  - Donepezilo (Aricept): Dosis inicial 5 mg/día. Dosis máxima 20 mg/día.
  - Rivastigmina (Exelon, Prometax): Dosis 3 a 6 mg/día. Dosis total 12 mg/día.
  - Galantamina (Reminil): Dosis inicial 8 mg/día. Dosis máxima 24 mg/día, 2 veces al día.
- Fármacos antagonistas de la N-metil-D-aspartato (NMDA): Su eficacia inicialmente solo había sido comprobada en cuadros de demencia moderados a severos, en la actualidad se administra también en los estadios iniciales de demencia con resultados alentadores. La posología es un poco más compleja:
  - Memantina (Ebixa o Axura): 10 y 20 mg.
    1. Semana 1: 5 mg en el desayuno.
    2. Semana 2: 5 mg en el desayuno y 5 mg en la cena.
    3. Semana 3: 10 mg en el desayuno y 5 mg en la cena.
    4. Semana 4: 10 mg en el desayuno y 10 mg en la cena, o 20 mg en el desayuno.

En metanálisis recientes se ha recomendado con fuerte evidencia científica el uso de tratamiento mixto con donepezilo y memantine, con resultados favorables en etapas moderada y severa de la enfermedad de Alzheimer.

Tratamientos de los síntomas no cognitivos. Incluye síntomas conductuales y psiquiátricos. Se realiza en coordinación con servicio de Psiquiatría.

Ansiolíticos e hipnóticos:

- Benzodiacepinas (de uso frecuente):
  - Alprazolam: (0,5 mg) dosis máxima 10 mg c/8 h.
  - Clonazepam: (1 mg) 2 a 4 mg/día, divididas cada 8 h.

  - Clorodiazepóxido: (10 mg) dosis máxima 10 mg c/8 h.
- Antidepresivos tricíclicos:
  - Amitriptilina: 75 a 300 mg/día.
  - Imipramina: 150 a 300 mg/día.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina:
  - Citalopram: 20 a 40 mg/día.
  - Sertralina: 50 a 200 mg/día.
- Antipsicóticos típicos (neurolépticos):
  - Tioridazina: 25 a 100 mg/día.
  - Haloperidol: 0,5 a 5 mg/día.
  - Trifluoperazina: 5 a 25 mg/día.
- Antipsicóticos atípicos:
  - Risperidona: 0,25 a 4 mg/día.
  - Olanzapina: 2,5 a 20 mg/día.
  - Quetiapina: 12,5 a 300 mg/día.
- Estabilizadores del ánimo. Antiepilépticos:
  - Divalproato de sodio: 500 a 2000 mg/día.
  - Lamotrigina: 50 a 250 mg/día.
  - Carbamazepina: 600 a 1200 mg/día.

Educación y orientación a familiares. Se realizará en coordinación con el servicio de Psicología y Educación para la salud (tabla 13.5).

- Terapias de estimulación cognitivas, grado leve (CDR 1), y en ancianos con deterioro de la memoria asociado a la edad (DCAE).
- Educación del cuidador, es crucial en grado leve a moderado (CDR 1- 2).
- Cuidados paliativos: grado grave (CDR 3).

Tabla 13.5. Orientaciones para el cuidado de la salud en personas mayores con deterioro cognitivo y /o demencia

Objetivos	Tipos	Actividades
Dirigidas a optimizar la integridad, calidad de vida del paciente y reducir el impacto de la enfermedad	Adaptación de la rutina	Reorganizar las actividades diarias en función a las capacidades e intereses del paciente
	Adaptación de la vivienda	Modificar espacios u objetos que pueden poner en riesgo la seguridad de la persona (escaleras, bañaderas, alfombras, juguetes, muebles, animales domésticos, etc.)
		Realizar cambios que repercutan positivamente (buena iluminación, barandas, ventilación, calzado, etc.)
	Cuidado de los pacientes	Entrenamiento específico a cuidadores en la “Escuela de cuidadores” de su localidad
		Abordaje nutricional: Alimentación variada, completa, agradable y ajustada según necesidades y gusto de cada paciente Incluir verduras, frutas, legumbres, cereales, carnes (priorizar las blancas), pescados, lácteos y aceites vegetales Beber no menos de 2 L/día de agua y disminuirla 3 horas antes de dormir Evitar hábitos tóxicos y otros: tabaco, café, té, alcohol, azúcar, refrescos gaseados y en polvo
		Actividad física: A través de actividades cotidianas y según las capacidades de cada paciente, (limpiar la casa, jardinería, cocinar bajo supervisión, lavar ropa, etc.). Actividades programadas como baile, caminatas (de 2 a 5 Km/día en forma de paseo, por trayectos diferentes cada día), yoga, natación, deportes, o asistir a circulo de abuelos de su localidad
	Estimulación integral	Neuropsicología o estimulación cognitiva
		Terapia ocupacional
		Musicoterapia
		Ozonoterapia: 15 sesiones (solo con autorización médica).
		Terapia recreacional

Tabla 13.5. Continuación.

Objetivos	Tipos	Actividades
Depende de severidad del cuadro, características de cada paciente, recursos sanitarios y red de cuidados disponibles en cada área de salud Estas serán: Ambulatorio Domicilio Centro/ Hospital de Día Residencia geriátrica	Tratamiento farmacológico	Polivit o Multivit: 3 tabletas diarias Ácido fólico de 1 o 5 mg: una tableta diaria Vitaminas C y E de 500 mg, una de cada una en las mañanas (según prescripción médica)
		En caso de insomnio y/o ansiedad: Tizana de tilo o pasiflora, un vaso tibio 3 h después de la comida. (Eche varias ramas de tilo y 30 flores de pasiflora en un litro de agua hirviendo, tápelo, apague la candela y déjelo reposar 30 minutos). Consumir psicofármacos solo por indicación de un geriatra o psiquiatra
		Tomar 1/4 de aspirina diaria (según prescripción médica)
		Consumir inhibidores de la acetilcolinesterasa y/o antagonistas de la N-metil-D-aspartato (NMDA) solo por indicación de un geriatra
	Estimulación cognitiva para el domicilio	Ejercicios de memoria: revisar fotografías de la familia, recordar letras de canciones y refranes, aprenderse a diario una palabra del diccionario, memorizar textos, ejercicios de suma y resta de números naturales, etcétera Solucione acertijos, crucigramas, adivinanzas
		Duerma las horas necesarias para usted
		Gimnasia neuronal: Trabaje más con el brazo y la pierna no dominante, por ejemplo, cambiar el reloj de mano, cepillarse los dientes, peinarse, comer, escribir, etcétera Lea textos a través de un espejo, cambie con frecuencia la disposición de los muebles de la sala y camine de espalda en lugares seguros Aprenda: nuevas palabras, un idioma, juegos, canciones, poesías, refranes, computación, etc. (buscar apoyo en la Universidad del Adulto Mayor)

Referencias bibliográficas

1. González MP, Oltra CJ, Sitges ME, Bonete B. Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. Rev Neurol. 2021;72:288-295. DOI: https://doi.org/10.33588/rn.7208.2020626
2. Pierre JO. Mild cognitive impairment: an update. En: Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B, Cesari M, Munshi M, editors. Pathy's principles and practice of geriatric medicine. 6th ed. New York: John Wiley & Sons Ltd; 2022. pp. 794-807. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119484288.ch64
3. Guze SB. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th ed. Washington DC; 1994. Disponible en: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/ajp.152.8.1228
4. Fonte ST, Llibre RJJ, Santos HDJ. Prevalencia y factores de riesgo de demencia en personas de 80 años o más. Rev Cubana Med. 2021;60(3):e1675. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000300009
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer´s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer´s Association Workgroups on Diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer Dement. 2011;7(3):263-267. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005
6. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017;390(10113):2673-2734. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6
7. World Health Organization. Guía de bolsillo de la clasificación CIE-10: clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. México: Editorial Médica Panamericana; 2000. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42326
8. Cuartero RE, Anaya OS. Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de las demencias. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. Servicio Andaluz de Salud; 2020.



Evaluación ambulatoria del riesgo quirúrgico en el anciano

Carlos Marín Díaz, Damian Jorge Santos Hedman, Teresa Fonte Sevillano

En la actualidad la pirámide poblacional mundial está atravesando un cambio profundo. La población mundial ha venido experimentando un envejecimiento gradual y constante debido, fundamentalmente, a que en muchas regiones del mundo se ha observado disminución en la fecundidad y la natalidad, así como de la mortalidad perinatal, infantil y la mortalidad en edades avanzadas. Todo esto, unido a un mejor control de enfermedades infecciosas, mejoras en la alimentación y en la atención sanitaria, han condicionado que las poblaciones envejezcan.

El incremento de este sector de la población genera mayor presencia de ancianos en los servicios quirúrgicos. A lo largo de las últimas dos décadas, el porcentaje de intervenciones quirúrgicas en las que el paciente era mayor de 65 años aumentó del 19 al 35 % del total de intervenciones. Si se excluyen las técnicas obstétricas, esta proporción aumenta hasta el 43 %. Este incremento en el porcentaje de operaciones en las que el paciente es mayor de 65 años no es en su totalidad consecuencia del aumento del número de ancianos; es también reflejo de una mayor disposición a ofrecer tratamiento quirúrgico a este grupo de población, así como de las mayores expectativas de los pacientes en relación con mantenerse activos durante el mayor tiempo posible y las menores tasas de morbimortalidad en el anciano actualmente.[1]

El número de personas que arriban a los 60 años en Cuba se incrementa (actualmente 21,6 %)[2] y el 50 % de las camas hospitalarias está ocupado por una población que gasta alrededor de 4 veces más per cápita en su atención sanitaria que el adulto joven. Este imperativo demográfico motiva a cambios para resolver las necesidades de esta población, pues la historia natural de la mayoría de las enfermedades en el anciano no se conoce con suficiente detalle para permitir una decisión racional entre los riesgos del tratamiento médico o quirúrgico.

La valoración geriátrica integral constituye una metodología desarrollada por la geriatría para dar adecuada cuenta de la complejidad de los problemas que encontramos en el adulto mayor. Este instrumento consiste en evaluar diversas áreas que condicionan la salud de una persona mayor, que son biomédica, mental, social y funcional. La pronta intervención de un geriatra ha demostrado que consigue una disminución de las estancias medias, con lo que se reducen las complicaciones posoperatorias.[3]

Debido al inicio de la pandemia de Covid-19 los tratamientos quirúrgicos electivos se vieron afectados de manera importante por razones estratégicas de prevención, pero la gran demanda de pacientes ancianos para tratamientos quirúrgicos en el Hospital Hermanos Ameijeiras, previo al inicio de la pandemia, ascendía cada año. En el 2016 se egresaron solo por las especialidades de cirugía general, urología, ortopedia y angiología, 1323 pacientes mayores de 60 años y fueron operados 1021 para un 77,17 %. Mientras que, en el 2017, se reportó por las mismas especialidades quirúrgicas el egreso de 1489 pacientes mayores de 60 años de ellos operados 1161, para un 77,97 %.

De esta manera se evidencia que se estaba produciendo un importante aumento en el número de pacientes tratados quirúrgicamente y este aumento se debe recuperar al normalizarse la situación epidemiológica en el país, por lo que se trazan los siguientes objetivos: controlar las enfermedades crónicas no transmisibles que padece el anciano previo al acto quirúrgico, determinar y controlar oportunamente los factores de riesgo quirúrgico y contraindicaciones posibles, disminuir la morbilidad y mortalidad perioperatoria y, finalmente, adecuar la prescripción de medicamentos en el paciente anciano que vaya a ser intervenido quirúrgicamente.

Criterios de admisibilidad:

- Tipo de intervención
- Edad: mayor de 75 años, con una enfermedad quirúrgica.
- Tener menos de 75 años y presentar 3 o más de las siguientes enfermedades: diabetes mellitus, hipertensión arterial, EPOC, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular.
- Tener menos de 75 años y presentar inmovilidad, o una de las siguientes condiciones: ictus menos de 6 meses, infarto agudo del miocardio de menos de 6 meses, tromboembolismo pulmonar menos de 6 meses, hepatopatía crónica, enfermedad renal crónica grado IV-V.

Diagnóstico del riesgo quirúrgico

Evaluación biomédica:

- Interrogatorio. Antecedentes patológicos personales, familiares y uso de medicamentos, sintomatología actual.
- Examen físico general y por sistemas o aparatos.
- Exámenes complementarios: hemograma completo, glicemia, TGO, proteínas totales y fracción de albumina, coagulograma, creatinina, ionograma, electrocardiograma, radiografía de tórax, cituria.

Evaluación funcional. Se utilizan la escala de Katz, que estudia la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y la escala de Lawton y Brody, para evaluar las actividades instrumentadas de la vida diaria (AIVD), que se distribuirán de la siguiente forma:

- Adecuada: si el paciente es independiente para todas las actividades de la vida diaria, o es independiente para todas las ABVD y dependiente para las AIVD más difíciles: cuidado de la casa, hacer compras y uso de medios de transporte.
- Baja: si es independiente para todas las ABVD o dependiente solo para la continencia de esfínteres y dependiente para al menos una de las AIVD no aceptadas en desempeño adecuado.
- Nula: si es dependiente para todas las actividades de la vida diaria o es dependiente para al menos una ABVD, excepto el que lo es solo para la continencia de esfínteres.

Los pacientes con funcionabilidad baja y nula se remiten a fisioterapia y se les aplica un programa de rehabilitación.

Evaluación de la función psicológica o mental. La función cognoscitiva está representada por los procesos mentales superiores (orientación, memoria, lenguaje, cálculo, percepción y otros). La escala que se utiliza para evaluar esta función es el instrumento *Mini mental test* de Folstein. Si el resultado es por debajo de 24 puntos, se ingresa al paciente el día antes de la intervención y se utiliza terapia de sedación en caso necesario.

Buscar en forma dirigida la presencia de síndrome confusional, para lo que se utilizan los criterios diagnósticos CAM (*Confusion Assessment Method*). Deben estar presentes 1 y 2, más 3 o 4.

1. Comienzo agudo, curso fluctuante.
2. Dificultad en enfocar la atención.
3. Pensamiento desorganizado.
4. Nivel de conciencia alterado.

Estado afectivo. Para la evaluación del estado afectivo utilizaremos la escala de depresión geriátrica de Yesavage. Si hay alteración, se realiza terapia de apoyo y medicación y se pospone la intervención por un periodo de 3 meses, si no compromete la vida del paciente. Si resulta una urgencia relativa, se utiliza la regla riesgo/beneficio.

Evaluación nutricional. Para determinar si el paciente presenta riesgo de desnutrición, se utiliza la escala del *Mini nutritional assessment*.

Riesgo quirúrgico

Riesgo es toda posibilidad de que algo negativo o inesperado suceda. En cirugía, puede definirse como la probabilidad de sufrir complicaciones o muerte, como consecuencia del acto anestésico-quirúrgico. Toda cirugía conlleva un riesgo, en tanto supone una agresión que modifica diversos acontecimientos biológicos.[4]

- Riesgo anestésico es la probabilidad de que aparezcan complicaciones como consecuencia de la administración de la anestesia.

- Riesgo inherente a la intervención:
  - Bajo riesgo: cirugías ocular, oral, plástica, transuretral, histerectomía vaginal, herniorrafia.
  - Riesgo intermedio: colecistectomía, prostatectomía, gastrectomía, histerectomía abdominal.
  - Alto riesgo: craneotomía, cirugía cardiaca, cirugía de colon, abdomen agudo.

Riesgo cardiovascular. Las complicaciones cardiacas son la causa más frecuente de mortalidad posquirúrgica, especialmente la insuficiencia cardiaca y el infarto agudo de miocardio. La medida ideal del riesgo cardiovascular sería la existencia de un índice basado en datos clínicos. Se utilizará el índice de Goldman de riesgo cardíaco.[1,5]

Existen contraindicaciones absolutas para la cirugía cuya presencia anula cualquier valor del índice de Goldman calculado. Estas contraindicaciones son:

- Estenosis aórtica y/o mitral grave.
- Infarto agudo de miocardio con menos de 6 meses de evolución.
- Síndromes coronarios agudos.
- Insuficiencia cardiaca grave.

Procederes asistenciales según el riesgo cardiaco (Índice Goldman):

- Grado I:
  - Monitorización del ritmo cardiaco trans y posoperatorio inmediato.
  - Control de tensión arterial semanas antes de la operación.
  - Aplicación de medidas (fisioterapia) que mejoren la capacidad funcional.
- Grado II, III y IV:
  - Interconsulta con servicio de Cardiología.

Cardiopatía isquémica

- Angina estable: mantener el tratamiento antianginoso hasta la mañana de la cirugía.
- Angina inestable o de reciente comienzo: estudio y revascularización coronaria en cirugía electiva. Posponer la intervención.
- Infarto agudo de miocardio reciente: retrasar la cirugía electiva al menos 6 meses y medir la fracción de eyección ventricular izquierda. Si el infarto es inferior a 3 meses, definir riesgo/beneficio y tratar de prolongar el proceder quirúrgico a 6 meses de ser necesario.
- En las valvulopatías, indicar profilaxis para endocarditis en instrumentación dentaria, esofágica y respiratoria debe cubrirse contra *Estreptococo viridans* con:
  - Primera elección: amoxicilina 2 g, 1 hora antes del procedimiento.
  - Alternativa: azitromicina 500 mg vía oral, 1 hora antes del procedimiento. Si no es posible la vía oral, puede usarse cefazolina 1 g por vías intramuscular o intravenosa, 30 minutos antes de procedimiento; o un glucopéptido (vancomicina) a la dosis recomendada en el apartado siguiente.

- En instrumentación gastrointestinal (excepto esofágica) y genitourinaria, antibiótico activo frente a enterococo:
  - Primera elección: si el paciente sufre una cardiopatía de riesgo elevado, administrar 30 minutos antes del procedimiento ampicilina 2 g y gentamicina 1,5 mg/Kg, intramuscular o intravenosa. A las 6 horas, 1 g de ampicilina intramuscular o intravenosa, o 1 g de amoxicilina oral. En pacientes de bajo riesgo, 3 g de ampicilina, 1 hora antes, y 1,5 g, 6 horas después.
  - Alternativa: vancomicina 1 g, 1 o 2 horas antes del procedimiento. Si se administra glucopéptido, no es necesaria una segunda dosis.

Si el paciente sufre una cardiopatía de riesgo moderado, puede utilizarse la misma pauta, pero prescindiendo de la gentamicina y de la segunda dosis de ampicilina.

Situaciones particulares:

- Los pacientes que han recibido penicilina en más de una ocasión a lo largo del último mes, pueden tener *Estreptococco viridans* en mucosa orofaríngea resistentes a penicilina. En esos casos, emplear cualquiera de los antibióticos: tetraciclinas, azitromicina, claritromicina o vancomicina.
- En caso de incisión o drenaje de absceso, la profilaxis debe dirigirse al microorganismo que con mayor probabilidad causa la infección.
- En la estenosis aórtica, realizar ecografía preoperatoria. Si es grave o sintomática, valorar angiografía y/o recambio valvular. En cirugía urgente, monitorización hemodinámica.
- En la insuficiencia aórtica evitar fármacos que aumenten la regurgitación (vasopresores y bradicardizantes).
- En la insuficiencia cardiaca: en los enfermos con antecedentes de insuficiencia cardiaca y controlados con medicación oral, ésta debe mantenerse hasta el momento de la cirugía y luego reiniciarse con la vía oral (IECA/ARA II).
- No está consensuado el uso de diuréticos en el preoperatorio, por riesgo de hipokaliemia e hipotensión. En general, se recomienda retirar de 24 a 48 antes de la cirugía y reiniciar cuando se reinicie la ingesta oral. En caso necesario, puede utilizarse vía intravenosa.
- En las arritmias supraventriculares, deben tratarse las causas desencadenantes e intentar revertir a ritmo sinusal. En las ventriculares, tratar las causas desencadenantes y no operar hasta el control de las mismas.
- Si el enfermo es portador de marcapasos debe informarse, debido a la posible interferencia con electrocauterio.
- En la hipertensión arterial, la presencia de cifras diastólicas superiores a 100 mm Hg es un factor de riesgo de complicación cardiaca posoperatoria, por lo que debe tratarse en preoperatorio y mantenerse el tratamiento antihipertensivo hasta el día de la cirugía. El tratamiento de la hipertensión arterial posoperatoria debe ser cauteloso, ya que puede inducir hipotensión con hipoperfusión cerebral y/o isquemia miocárdi-

ca subsecuente. Se ha recomendado la aplicación de beta antagonistas 90 minutos antes de la anestesia, como dosis única, disminuyéndose con esto la incidencia de complicaciones.

Riesgo nutricional. El factor de riesgo más importante es la disminución del peso del 10 %, 3 meses antes de la cirugía.[1, 6-8]

Riesgo hematológico. A los pacientes con riesgo hematológico ligero se les mantendrá una conducta de observación estricta, se valorará en conjunto con el anestesista y se hará seguimiento del caso. En aquellos con riesgo moderado o severo, se contraindica la intervención por el riesgo de complicaciones y se interconsultarán con hematología.[1, 6]

Riesgo respiratorio. Los principales factores de riesgo, según Seymour, son:

- Existencia de enfermedad pulmonar.
- Hábito tabáquico en los 6 meses previos.
- Incisiones próximas al diafragma.
- Depleción de volumen.

En estos pacientes se debe hacer gasometría basal y espirometría. Definen el alto riesgo: PCO_2 mayor de 45 mm Hg, FVC menor de 70 %, FEV_1 menor de 2,1. La PO_2 previa no es un factor de riesgo respiratorio, aunque la hipoxemia posquirúrgica es el inductor más importante de la isquemia miocárdica.

Las complicaciones más frecuentes son atelectasias (17 %), bronquitis aguda (12 %) y neumonía (10 %). Las complicaciones respiratorias causan del 20 al 30 % de las complicaciones prevenibles.

Procederes asistenciales de acuerdo al riesgo respiratorio:

- Bajo:
  - Abandonar el tabaco durante las 8 semanas previas a la intervención.
- Moderado y alto:
  - Si existe alteración de las pruebas de función respiratoria, conviene realizar higiene respiratoria durante las 48 a 96 horas previas con nebulización mediante broncodilatadores, fisioterapia con inspiración profunda, para prevenir atelectasias y, si está indicado, esteroides o antibióticos.
  - Tras la cirugía pueden ser necesarias la presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) y maniobras de expansión pulmonar.
  - Se debe procurar tratar el dolor, instaurar la movilización precoz y retirar con prontitud el uso de sonda nasogástrica.
  - Evitar anestesia con grandes concentraciones de oxígeno, que favorecen las atelectasias.
  - Mantener tratamiento con inhaladores broncodilatadores y antiinflamatorios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hasta la mañana de la cirugía, por reducción de complicaciones posquirúrgicas demostrada. Se recomienda que, en caso de utilización de teofilina, ésta se retire la noche previa a la cirugía, por riesgo de toxicidad a niveles ligeramente superiores a los del rango terapéutico.[1,7]

Riesgo hepático:

- Bajo:
  - Medidas para prevenir la hipoglicemia subclínica, administración de vitamina K, 1 ámpula/día intramuscular, reajuste de medicamentos con metabolismo hepático.
- Moderado y alto: diferir intervención quirúrgica hasta lograr el control.[9,10]

Riesgo renal. El deterioro de la función renal en relación con la edad provoca una disminución del filtrado glomerular, sobre todo después de los 65 años, así como la disminución del flujo renal total, declinando 10 % por década de vida. Es importante considerar los niveles de fármacos en sangre, cuya vía de eliminación predominante es la renal, o en aquellos medicamentos cuyos metabolitos son farmacológicamente activos, luego de su biotransformación hepática. El aclaramiento sistemático de un fármaco es la medida de la eliminación del mismo y se ve disminuido cuando disminuye el flujo plasmático renal, por tanto, se calculará a todos los pacientes con riesgo renal.

Si se detecta aumento de creatinina, se deben descartar factores prerrenales y posrrenales. Valorar la volemia, la hipovolemia es el factor de riesgo más importante de necrosis tubular aguda Si existe hipertensión arterial, se debe disminuir progresivamente la presión diastólica hasta conseguir cifras inferiores a 110 mm Hg. Un descenso rápido podría alterar la presión de perfusión renal.[1]

Procederes asistenciales acorde al riesgo renal:

- Bajo y moderado: reajuste de la dosis de fármacos, tratar la anemia, monitoreo de sodio y potasio, control de la tensión arterial.
- Alto: a decisión por el servicio de Nefrología.

Procedimientos ante la terapéutica habitual del paciente quirúrgico

Se incluyen normas concretas sobre los medicamentos que habitualmente emplea el anciano, para su continuación o no, durante el periodo perioperatorio, considerándo el riesgo de su retirada, sus indicaciones y sus interacciones (especialmente con los anestésicos y otros fármacos utilizados con frecuencia en cirugía), sus características farmacocinéticas y la posibilidad de utilizar vías de administración distintas a la oral. Entre estos medicamentos considerar los siguientes:[1, 10]

Antagonistas del calcio. Si la indicación es vasoespasmo o cardiopatía isquémica severa, no suspenderlos para la cirugía. Utilizar las vías intravenosa y sublingual cuando sea preciso. Otras indicaciones, administrar la noche previa a la cirugía y recomenzar junto con la ingesta oral. Si surgen problemas o se prolonga el ayuno, utilizar otras vías.

Anticoagulación oral. Si está indicada por alto riesgo de coagulación (prótesis valvulares, fibrilación auricular, trombosis venosa recurrente): en cirugía electiva, retirar los anticoagulantes 48 a 72 horas antes de la cirugía y comenzar 12 horas después con heparina sódica o cálcica. De la misma manera que esta descrito en la profilaxis del

tromboembolismo pulmonar. Si está indicada por bajo riesgo de coagulación, pueden pasar 2 o 3 días hasta comenzar la anticoagulación oral y, mientras tanto, mantener heparinas de bajo peso molecular.

Antiarrítmicos. Administrar la dosis oral habitual la mañana de la cirugía. Recomenzar tan pronto como sea posible tras la intervención. Si aparecen arritmias supraventriculares en la cirugía o el postoperatorio, utilizar propranol o verapamilo, Si aparecen arritmias ventriculares, utilizar lidocaína, todas ellas por vía intravenosa.

Antidepresivos. Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), poco utilizados en los ancianos, deben suspenderse quince días antes de la cirugía y reinstaurarse cuando el paciente esté estable después de la operación.

Antidepresivos tricíclicos. Se recomienda continuar con estos fármacos en el período perioperatorio. Si bien pueden aumentar el riesgo de arritmias cuando se combinan con agentes simpaticomiméticos o algunos anestésicos volátiles, su retirada brusca puede conducir a insomnio, sudoración, salivación excesiva y cefalea.

Inhibidores de la recaptación de serotonina. Pueden interferir la agregación plaquetaria, aumentando el riesgo de sangrado. Sin embargo, su retirada puede aumentar la severidad del trastorno depresivo de base, dado su largo período de lavado (tres semanas).

Antidiabéticos orales. Suspender la noche previa a la cirugía, especialmente en caso de malnutrición, insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Medir la glucemia postoperatoria cada 4 o 6 horas. Si se eleva en exceso, utilizar insulina cristalina.

Antiepilépticos. Existen pocos datos sobre el uso perioperatorio de fármacos anticonvulsivantes. Sin embargo, se sabe que crisis comiciales mayores durante el acto quirúrgico pueden aumentar la morbilidad y mortalidad intraoperatorias. Por tanto, se recomienda continuar con su uso en el preoperatorio.

Difenilhidantoína (fenitoína). Puede omitirse una dosis. Si la ingesta oral no se reanuda en más de 12 horas, sustituir por dosis equivalente administrada intravenosa lenta.

Fenobarbital. Pueden omitirse una y hasta 2 dosis. Si es necesario, usar la vía intravenosa o intramuscular, 30 a 60 mg cada 8 horas.

Primidona. Sustituir la noche previa por uno de los anteriores (no tiene forma intravenosa y es de vida media corta).

Carbamazepina, ácido valproico o clonazepan. Pueden omitirse en el periodo perioperatorio si se usan para pequeño mal o convulsiones focales. Si se emplean para gran mal, sustituir la noche previa por fenitoína o fenobarbital.

Antiparkinsonianos. Su retirada brusca puede conducir a la exacerbación de síntomas parkinsonianos y al síndrome neuroléptico maligno. En general, se recomienda bajar a la mínima dosis eficaz, las dos semanas previas a la intervención quirúrgica. La levodopa-carbidopa puede administrarse la noche previa a la cirugía, excepto los preparados retard, que se retirarán dos días antes.

Anticolinesterásicos. Los fármacos utilizados en la demencia de tipo Alzheimer, como donepezilo, galantamina y rivastigmina, deben ser retirados en el periodo perioperatorio,

por potencial acentuación de la relajación muscular tipo succinil colina durante la anestesia. Además, pueden tener efectos vagotónicos y reducir el umbral convulsivógeno. No existen datos que apoyen la retirada de la memantina en el preoperatorio.

Antihipertensivos. Administrar la dosis oral la mañana de la cirugía y recomenzar tan pronto como sea posible. Si no puede utilizarse la vía oral durante más de 12 a 24 horas, administrar captopril (25 mg) 1 a 2 tabletas por vía sublingual.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En la institución es habitual retirar el ácido acetilsalicílico de 5 a 10 días antes de la cirugía, por lo que se sugiere suspender una semana antes, sobre todo en neurocirugía, cirugía oftalmológica y reconstructiva.

Otros AINE. Su efecto es más reversible. Suspender dos días antes de la cirugía.

Antitiroideo. Administrar hasta la noche previa a la cirugía y reanudar de forma oral o por sonda nasogástrica en las siguientes 24 horas. Si esto es imposible, vigilar estrechamente los signos de hipertiroidismo y tratarlos si aparecen.

Bloqueadores beta. Tener especial cuidado con el efecto rebote y no suspender jamás de forma brusca (ni siquiera en la cirugía urgente). Mantener hasta la mañana de la cirugía y recomenzar junto con la ingesta oral, manteniendo la dosis del medicamento anterior a la intervención quirúrgica. Si se retrasa más de 24 horas, utilizar propanolol 1 a 2 mg cada 6 horas por vía intravenosa.

Broncodilatadores. Teofilina y betadrenérgicos orales, seguir hasta la mañana de la cirugía y recomenzar junto con la ingesta oral. Si el riesgo respiratorio es alto, utilizar por vía intravenosa o inhalatoria. Monitorizar los niveles preoperatorios de teofilina, vigilar toxicidad.

Corticoides. Cuando la dosis es mayor de 7,5 mg de prednisona al día (o equivalente) de forma crónica, o mayor de 40 mg de prednisona durante más de 7 días, debe suponerse la supresión del eje hipófisis-suprarrenal. Este tarda hasta 9 meses en recuperarse por completo tras la suspensión del corticoide. Si es posible, debe hacerse una prueba con ACTH para evaluar la reserva suprarrenal. Si no, ha de proponerse la supresión y añadir corticoides durante la cirugía.

Pauta: hidrocortisona (succinato o fosfato) 100 mg cada 8 h, vía intravenosa o intramuscular, desde la noche previa a la cirugía, durante 24 horas. Luego, reducir la dosis 50 % cada día por 3 días. Después, administrar hidrocortisona 20 mg cada 12 horas, intramuscular u oral (o dosis equivalentes de otros corticoides) hasta el séptimo día y volver a dosis de mantenimiento previa.

Digoxina. Mantenerla por vía intravenosa cuando sea necesario (al pasar de oral a intravenosa reducir la dosis en el 15 al 20 %).

Diuréticos. Retirarlos 48 horas antes de la cirugía, siempre que sea posible. Pueden producir problemas electrolíticos serios. En caso contrario, control perioperatorio estricto del equilibrio hidroelectrolítico.

Estrógenos. En mujeres posmenopáusicas no es necesario suspenderlos para la cirugía (no aumentan el riesgo de tromboembolismo pulmonar en este grupo de edad).

Hormonas tiroideas. Pueden suspenderse por periodos de hasta 6 días (larga vida media) sin que sea precisa su administración parenteral en este intervalo de tiempo.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Mantener hasta la mañana de la cirugía y recomenzar con la ingesta oral, si la indicación es la hipertensión arterial, pero se retirarán si su indicación es la insuficiencia cardiaca. Vigilar el potasio preoperatorio y postoperatorio (riesgo de hiperpotasemia). Si son imprescindibles, puede utilizarse maleato de enalaprilo por vía intravenosa.

Insulina. Existen innumerables métodos para su ajuste perioperatorio, se propone uno de los más usados y sencillos de recordar.

- Dar la mitad de la dosis habitual de insulina NPH, en la mañana de la cirugía y pautar insulina cristalina con infusión de suero glucosado 5 % a un ritmo de 2 mL/kg/h (una unidad de insulina cristalina rebaja la glucemia entre 20 y 35 mg/dL). Mantener la glucemia por debajo de 200 mg/dL. Medir la glucemia postoperatoria cada 4 o 6 horas.

Otra forma de administrar insulina cristalina subcutánea para tratar la hiperglucemia y evitar un control demasiado estricto es la siguiente:

- Si la glucemia está entre 250 y 300 mg/dL, aplicar 5 a 10 U de insulina cristalina; si la glucemia está entre 300 y 350 mg/dL, administrar 10 a 15 U de insulina cristalina.
- Insulina cristalina por vía intravenosa: está indicada en la cirugía urgente, en el coma diabético o en pacientes con nutrición parenteral, a razón de 0,1 a 0,2 UI/kg/h.

Nitratos. Utilizar las vías percutánea o intravenosa en la cirugía y el posoperatorio. Reservar la vía intravenosa para casos extremos y con monitorización estricta.

Tranquilizantes. Suspenderlos varios días antes de la cirugía y reinstaurarlos de 2 a 3 días después, si la situación cardiorrespiratoria está estable.

Otros agentes antiplaquetarios. Dipiridamol, no hay datos sobre la seguridad de continuar o retirar el tratamiento antes de la intervención quirúrgica. Se recomienda decidir según el balance entre riesgo de hemorragia o riesgo de eventos isquémicos. En casos de decidir su retirada, realizarla 2 días antes de la intervención.

Tienopiridinas (ticlopidina y clopidogrel). Similares consideraciones previas. En caso de retirada, hacerlo 2 semanas antes de la intervención.

No es útil medir el tiempo de sangrado para evaluar el efecto de la aspirina u otros AINE, por ser pobre predictor de riesgo de hemorragia perioperatoria.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda. En pacientes quirúrgicos, la edad mayor de 60 años está asociada a un mayor riesgo de tromboembolismo. En estos sujetos, los que no reciben profilaxis tienen una incidencia de trombosis venosa profunda del 4 al 8 % y de tromboembolismo pulmonar del 2 al 4 %. Estas cifras se duplican en cirugía de alto riesgo, como es la cirugía oncológica, en el reemplazo articular, en caso de antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa y si el paciente ha sufrido un traumatismo previamente. La profilaxis debe realizarse rutinariamente en todas las intervenciones en los ancianos (salvo en las menores que no exijan hospitalización). Es imprescindible en presencia de algún factor de riesgo.

Factores de riesgo de trombosis venosa profunda y trombo embolismo pulmonar:
- Edad mayor de 60 años.
- Trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar previos.
- Obesidad.
- Uso de estrógeno.
- Cirugía mayor de 30 minutos.
- Inmovilización prolongada.
- Tumores.
- Várices.

El riesgo de troboembolismo venoso en pacientes ancianos sometidos a cirugía puede reducirse en más de 50 % con el empleo de una profilaxis eficaz. Esta profilaxis debe aplicarse teniendo en cuenta el riesgo de cada paciente:
- Riesgo moderado:
  - Pacientes de más de 60 años, ingresado para cirugía electiva de más de 30 minutos de duración y/o factores de riesgo (neoplasia, obesidad, EPOC, varices, inmovilidad de cualquier causa).
  - Cirugía y ortopedia con enfermedad tromboembólica previa o estados de hipercoagulabilidad.
- Riesgo elevado:
  - Paciente de más de 60 años de edad, con historia previa de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar.
  - Cirugía abdominal o pélvica por cáncer.
  - Cirugía ortopédica de cadera o rodilla.
  - Fractura de cadera o miembros inferiores.
  - Parálisis o amputación de miembros inferiores.

Entre los tratamientos profilácticos disponibles existen métodos de prevención de tipo mecánico y medidas farmacológicas. Las medidas mecánicas tienen el objetivo de reducir el estasis venoso y entre ellas se encuentran:
- Fisioterapia: indicar ejercicios isométricos e isotónicos pasado el efecto de la anestesia.
- Elevar miembros inferiores subiendo los pies de la cama no menos de 30 cm.
- Medias elásticas de compresión creciente.
- Compresión venosa neumática intermitente (35 mm Hg en piernas y muslos 10 seg/min) es eficaz y está indicada en cirugía de rodilla, cirugía urológica y cualquier cirugía, añadida a la anticoagulación hasta la deambulación del paciente.
- Si ha existido tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda reciente: retrasar la cirugía electiva de 3 a 6 meses.
- Deambulación precoz.

Pautas de profilaxis:

- Riesgo moderado:
  - Heparina de bajo peso molecular (HBPM) son de elección. Reducen el riesgo de trombosis venosa profunda hasta en el 5 % en cirugía general y en el 10 % en cirugía ortopédica (tabla 13.6). Tienen mayor biodisponibilidad, absorción y menor tasa de trombocitopenia inducida, se utiliza una dosis cada 12 horas.
  - Heparina no fraccionada (sódica o cálcica) 5000 UI cada 12 h, vía subcutánea, Se inicia la terapia 2 horas antes de la intervención.
- Alto riesgo:
  - Heparina de bajo peso molecular (HBPM).
  - Heparina no fraccionada (sódica o cálcica) 5000 U cada 8 h, vía subcutánea. El control se realiza con TPT- Kaolin. Normal: entre 30 y 35 seg. Alterado: 20 segundos o más por encima del patrón normal. Conteo de plaquetas.

Tabla 13.6. Pautas de profilaxis con heparina de bajo peso molecular para reducir el riesgo de trombosis venosa profunda

Producto	Dosis	Vía	Frecuencia
Enoxaparina	20 mg (0,2 mL)	subcutánea	Cada 12 h
Dalteparina	2500 a 5000 UI	subcutánea	Cada 12 h
Ardeparina	50 UI/kg	subcutánea	Cada 12 h
Nadroparina	2850 U (0,3 mL)	subcutánea	Cada 12 h

La terapéutica debe iniciarse la noche anterior a la cirugía (7 h antes).

Referencias bibliográficas

1. Sánchez PM, Hernández PA, López M. Atención perioperatoria al anciano. En: Abizanda P, Rodríguez L, editores. Tratado de medicina geriátrica: Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2020. p. 617-629.
2. Ministerio de Salud Pública (CUB). Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2021. Disponible en: https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf
3. Paredes AZ, Beal EW, Bagante F, Dillhoff ME, Cloyd JM, Pawlik TM. Patterns of readmission among the elderly after hepatopancreatobiliary surgery. Am J Surg. 2019;217(3):413–416. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.09.011

4. Suárez de la Rica A, Castro-Arias C. Pronóstico y predictores de mortalidad de los pacientes ancianos críticos. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2018;65(3):143-148. DOI: https://doi.org/10.1016/j.redar.2017.11.004
5. Rohatgi N, Cohn SL. Cardiac risk assessment calculators: utility and limitations. Int Anesthesiol Clin. 2021;59(1):9-14. DOI: https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000309
6. Zietlow KE, Wong S, Heflin MT, McDonald SR, Sickeler R, Devinney M, et al. Geriatric preoperative optimization: A review. Am J Med. 2022;135(1):39–48. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.028
7. Olotu C, Weimann A, Bahrs C, Schwenk W, Scherer M, Kiefmann R. The perioperative care of older patients. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(5):63– 9. DOI: https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0063
8. Vanita Ahuja RAR. Sabiston Textbook of Surgery. Chapter 13. Surgery in the geriatric patient. Elseiver; 2022. Disponible en: https://wwwclinicalkeycom.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/#!/content/book/3-s2.0-B978032364062600013X?scrollTo=%23hl0001512
9. Pandey CK, Karna ST, Pandey VK, Tandon M, Singhal A, Mangla V. Perioperative risk factors in patients with liver disease undergoing non-hepatic surgery. World J Gastrointest Surg. 2012;4(12):267-74. DOI: https://doi.org/10.4240/wjgs.v4.i12.267
10. Zietlow KE, Wong S, Heflin MT, McDonald SR, Sickeler R, Devinney M, et al. Geriatric preoperative optimization: A review. Am J Med. 2022;135(1):39-48. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.028



Evaluación y atención psicológica al paciente geriátrico

Marisol Pérez Salgado, Jenett Goenaga Morejón.

El aumento de la esperanza de vida al nacer en nuestro país, condiciona el aumento progresivo de la población envejecida y, por tanto, se hace necesario desde lo social generar programas de atención integral al anciano para mejorar su calidad de vida y poder responder a sus necesidades sociales, físicas y emocionales. Es por eso que esos programas necesariamente prevén la participación de psicólogos y la realización de acciones diagnósticas, terapéuticas, preventivas y educativas. A continuación se propone como guía metodología que regulariza tales acciones y procedimientos.[1]

La funcionalidad o independencia funcional es la capacidad de cumplir acciones requeridas en la vida diaria para mantener el cuerpo y subsistir de forma independiente. Cuando el cuerpo y la mente son capaces de llevar a cabo estas actividades, se dice que la funcionalidad está indemne.[2]

El apoyo que reciben de familiares allegados es uno de los recursos más importantes en la atención y tratamiento de estos pacientes. La educación a estos familiares sobre el manejo del adulto mayor dependiente indudablemente es beneficiosa en ese sentido, además de contribuir a la economía de recursos del MINSAP en la atención geriátrica y evitar gastos por conceptos de ingresos hospitalarios.[3]

En el orden social, esta educación es muy ventajosa, como lo demuestra la interrelación existente entre la salud del individuo y los factores sociales. El adiestramiento a familiares sobre el manejo del adulto mayor dependiente los pondrá en condiciones de brindarle con la efectividad necesaria el apoyo imprescindible y vital.[4]

La memoria, como proceso mental complejo, es una condición necesaria para desarrollar una vida independiente y productiva, pero, para que la información sea adecuadamente registrada y evocada, es necesario que otras

funciones neuropsicológicas permanezcan indemnes. Los trastornos de la atención, del lenguaje (afasia), los defectos sensoriales (visuales y auditivos), así como la depresión, son los trastornos que con más frecuencia interfieren con el apropiado funcionamiento de la memoria, lo que puede simular una demencia.[5] El objetivo principal es evaluar al paciente adulto mayor desde el punto de vista psicológico y neuropsicológico, para orientar a pacientes, familiares y equipo médico hacia un manejo adecuado de las alteraciones y/o trastornos encontrados.

Criterios de inclusión. Se atenderán a pacientes clasificados como ancianos frágiles hospitalizados para su atención continuada por especialistas en geriatría en los diferentes servicios priorizados por esta especialidad. Se realiza una evaluación integral y se atienden por la modalidad de interconsulta al resto de los pacientes que soliciten los diferentes servicios de la institución, así como a los remitidos a la consulta externa.

Pacientes hospitalizados:

- Pacientes remitidos por los geriatras, a partir de la evaluación médica inicial en el momento del ingreso.
- Pacientes con evidencia clínica de estados emocionales negativos asociados a la hospitalización, o anteriores a esta.
- Pacientes con subrendimiento cognitivo (puede ser referencia del familiar o equipo médico por evolución en el tiempo del paciente).
- Pacientes con alteraciones/trastorno del sueño o de la conducta del sueño.
- Pacientes con conflictos en el área familiar. Así como con impresión de violencia intrafamiliar por acción u omisión.

Pacientes de consulta externa:

- Pacientes que sean remitidos a consulta externa de psicología/neuropsicología por criterio del protocolo de asistencia del servicio de Geriatría del hospital.
- Pacientes en tratamiento que necesiten seguimiento al alta hospitalaria.

Procedimientos a realizar

El examen del paciente se realiza siguiendo el método clínico de investigación, que permite una evaluación integradora de los procesos psíquicos afectados e indemnes. Se realiza en condiciones de privacidad, preferentemente en las mañanas. Evitar la privación de sueño, controlar el uso de medicamentos que interfieran en el rendimiento de la atención o la memoria.

El proceso incluye:

- Estudio de la historia clínica.
- Cuidadosa recopilación de datos en la anamnesis.
- Observación detallada de la conducta del paciente en condiciones clínicas.
- Entrevista al familiar o cuidador primario.
- Análisis de sus síntomas neurológicos.

- Administración de métodos e instrumentos de evaluación psicológica estandarizados o tareas cognitivas específicas, según la selección que haga el psicólogo en función del proceso evaluado.

Propuesta de evaluación psicológica para el diagnóstico psicológico integral del paciente adulto mayor:

Paciente hospitalizado y de consulta externa:

Entrevista inicial: atendiendo a la presencia de déficit sensorial (auditivo y visual), la entrevista se realiza con participación del familiar o individual y se adapta a las posibilidades físicas del paciente. En todos los casos que sean posibles se entrevistará también al familiar o cuidador encargado del paciente.

- Anamnesis
- Antecedentes patológicos personales.
- Antecedentes patológicos familiares.
- Áreas de conflicto actuales.
- Causas de estrés emocional.
- Convivencia y economía, atención por seguridad social, pensionados.

Exploración psicológica:

- Esfera cognitiva, utilizar entrevista clínica neuropsicológica que incluye:
  - Orientación, lenguaje, funciones de integración y síntesis.
  - Memoria, atención y pensamiento, nivel subcultural y cultural.
  - Habilidades para el cálculo matemático, interpretación de la estructura lógico gramatical y refranes.
  - Orientación espacial y coordinación viso-motora.
  - Nombrar y reconocer objetos.
  - Deterioro cognitivo y capacidades residuales.

Diagnóstico: afasia, apraxia, agnosias (teniendo en cuenta el nivel intelectual básico).

- Esfera emocional:
  - Descontar la depresión de base orgánica.
  - Cualificar la depresión emocional del anciano, sentimientos de soledad y su comprensión.
- Esfera conativa:
  - Evaluar características del sueño, hábitos y necesidades con el familiar, caracterizar la dinámica familiar en cuanto al cumplimiento de roles y clima emocional prevalerte.
  - Diferenciar y diagnosticar la comorbilidad con otras patologías psiquiátricas.

Métodos y técnicas posibles a emplear:

- Para la evaluación de la esfera familiar:
  - Test de percepción del funcionamiento familiar (FFSI.L).

- Para la evaluación de estados emocionales:
  - Cuestionario de autovaloración para la ansiedad rasgo/estado Idare.
  - Cuestionario de depresión Yesavage.[6]
- Para la evaluación de estado cognitivo:
  - Test de cribado cognitivo MoCA.[7]
  - Cuestionario de evaluación del grado de validismo del adulto mayor: Barthel (ABVD) – Pheffer (AIVD).[8]
  - Escala de delirium.

Los pacientes evaluados que muestren resultados de subrendimiento en los test/pruebas aplicadas que indiquen trastorno específico de dominio cognitivo, posible síndrome demencial, serán evaluados en una segunda fase en la que se profundizará según resultados.[8]

Criterios diagnósticos

Deterioro cognitivo. El sujeto presenta un rendimiento inferior, observado clínicamente, respecto a su desempeño histórico o anterior, en cualquier dominio cognitivo o constatado en pruebas neuropsicológicas interpretadas con criterios psicométricos normalizados, de más de seis meses de evolución. En el caso de la memoria el trastorno debe incluir la incapacidad para nuevos aprendizajes. Este deterioro interfiere con el funcionamiento social, instrumental o el autoservicio y limita la participación social del paciente. La información obtenida respecto a los cambios cognitivos o conductuales debe ser confirmada por un familiar cercano o informador que conozca el desempeño histórico del paciente.[9]

Se considera patológico todo resultado psicométrico inferior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media esperada, en instrumentos normalizados por edad y escolaridad, para cada uno de los dominios cognitivos siguientes: memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje, procesamiento visuoespacial y velocidad de procesamiento cognitivo.

Se deben buscar coincidencias entre el perfil cognitivo encontrado y el esperado, según la patología que porta o se sospecha en el paciente, siguiendo las siguientes particularidades:[9,10]

Enfermedad cerebrovascular. El perfil neuropsicológico potencial por dominios cognitivos se clasificará en deterioro cognitivo vascular (DCV) subcortical o cortical según territorio vascular afectado:

- Deterioro cognitivo vascular subcortical. Son esperables:
  - Disminución de la velocidad de procesamiento cognitivo.
  - Alteraciones de las funciones ejecutivas.
  - Trastornos de la atención y capacidad de concentración.
  - Pérdida de iniciativa, falta de motivación.
  - Cambios de carácter y personalidad.
  - Manifestaciones de tipo neuropsiquiátrico en forma fundamentalmente de trastornos afectivos, apatía o abulia.

  - Déficits de memoria verbal episódica a largo plazo, que mejora con pistas semánticas o fonológicas para la evocación o cuando se corrigen los déficits atencionales durante la exploración.
  - Trastornos del control motor, como alteración de la marcha que se hace lenta y a pequeños pasos con riesgo de caída, rigidez paratónica, marcada lentitud de movimientos, temblor y síndrome pseudobulbar.
- Deterioro cognitivo vascular cortical. Pueden encontrarse distintas combinaciones de trastornos en el área del lenguaje, praxis, funciones visuoespaciales o visuoconstructivas, cálculo y déficits de memoria. Las lesiones frontales izquierdas pueden dar lugar a síndrome depresivo y las lesiones parietooccipitales pueden dar lugar a alucinaciones e ideas delirantes. Afasias, agnosias y apraxias.

Pruebas diagnósticas y/o confirmatorias:

- MoCA.
- Examen clínico de Luria.
- Test de denominación de Boston.
- Test de afasias de Boston.

Tratamiento no medicamentoso

- Orientar la estimulación durante la recuperación espontánea, según déficits encontrados en el cribado cognitivo.
- Asesorar a la familia y al personal de enfermería para la estimulación cognitiva.
- Usar tareas clínicas sencillas por breve tiempo sin fatigar, con frecuencia.
- Reforzar y monitorear motivación y estados emocionales.
- Brindar apoyo emocional.

Plan terapéutico psicológico/neuropsicológico. Se propone un plan de orientación psicológica para pacientes y familiares con encuadre terapéutico, determinación del problema a tratar, etc., para aquellos pacientes con determinadas alteraciones funcionales que no se diagnostiquen como trastornos propiamente dichos y conflictos intrafamiliares, así como del manejo familiar del paciente adulto mayor con deterioro cognitivo en progresión y/o demencia. También se propone escoger técnicas cognitivo conductuales para aquellos pacientes adultos mayores con diagnóstico de trastornos del estado de ánimo y de sueño.

Para los pacientes adultos mayores que tengan un diagnóstico de deterioro cognitivo leve, en cualquiera de sus manifestaciones, así como un síndrome demencial establecido, se elabora un plan de acción de rehabilitación para implementar en el hogar, previo entrenamiento de cuidador y paciente, que estará sujeto al déficit presente y procesos competentes.

Se indicarán algunas tareas generales como son:

- Ejercicios de aritmética, de suma y resta.
- Lectura en voz alta.

- Escribir a mano.
- Visualizar habitaciones de la casa y describirlas.
- Repetición de series de números directos e inversos.
- Ejercicios de respiración matutinos, vespertinos y nocturnos.
- Tabla de tareas diarias identificadas por colores y marcar al realizarlas simultáneamente, ubicadas en lugar del hogar de obligatorio acceso y fácil visualización.
- Realizar tareas domésticas sin riesgo de accidentes y supervisadas.
- Realizar una acción a la vez.
- Realización de crucigramas, construcción de rompecabezas y organización de las gavetas de la casa.

Otras acciones terapéuticas. Se realizarán en cualquier etapa del proceso en que sea necesario:

- Orientación psicológica individual, grupal y/o familiar.
- Psicoterapia individual, grupal y/o familiar (psicoterapia de apoyo, psicoterapia racional o persuasiva, psicoterapia sugestiva).
- Dinámicas grupales.
- Técnicas cognitivo conductuales como son: técnica de desensibilización sistemática imaginada, técnica de autocontrol, técnica de solución de problemas, etcétera.
- Técnicas de relajación, hipnosis, musicoterapia, visualización, etcétera.
- Ejercicios respiratorios.
- Demostraciones.
- Terapia de testimonio.
- Técnicas de focalización y fortalecimiento yoico.
- Rehabilitación cognitiva.
- Terapia floral (en dependencia de las características personológicas del sujeto y de su estado emocional).

Proceso de devolución de los resultados. Se realiza la evaluación de los resultados de las pruebas con análisis triangulado entre: el rendimiento de los pacientes en cada test/prueba, complementarios realizados y datos cualitativos de evidencia clínica y/u obtenidos en la entrevista estructurada. Se confecciona informe psicológico y/o neuropsicológico y se le entrega al equipo médico y/o familiares, incluyendo en el proceso un encuentro de orientación general y recomendaciones.

Seguimiento. La dosificación, duración y número de sesiones terapéuticas se decide de forma personalizada, según los objetivos terapéuticos propuestos y su cumplimiento. Se toman como criterio para el alta los resultados de la evaluación neuropsicológica evolutiva y el autoreporte del paciente en cuanto a la disminución de los síntomas.

Referencias bibliográficas

1. Mesa D, Espinosa Y, Verona AI, Valdés BM, García I. Factores asociados a la salud y el bienestar en adultos mayores centenarios. Rev Cub Med Gen Integr. 2022;38(1):e1246. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252022000100002
2. Partezani RA, Silva JR, Lima FM. El cuidado del adulto mayor en la atención primaria en salud en tiempos de COVID- 19. Brasil: Editorial da Escola de Enfermagem de Ribeirao Preto; 2021.
3. Abrahante I, Domínguez MC, Alfonso L, Sánchez D. Estado de salud y percepción de las relaciones familiares en adultos mayores. Rev Cienc Méd Habana. 2016;23(1):28-38. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68566
4. Hernández E, Rodríguez CC, Pérez M, Cascudo N, Varona DG, Martínez I. Cuidadores de personas mayores con demencia. Rev Hosp Psiq Hab. 2020;17(1):1-12.
5. Muñoz DA. La estimulación cognitiva como estrategia para la atención psicogerontológica a los adultos mayores con demencia. Rev Cubana Salud Pública. 2018;44(3). Disponible en: www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/issue/view/42
6. Rodríguez M, Rodríguez AM, Rojas LL. Confiabilidad de la versión española del cuestionario de Yesavage abreviado en adultos mayores cubanos. AMC. 2022;26:e8747. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552022000100025
7. López GR, Barbeito TT, Jiménez M C, Martínez YR, Morejón JG. Validación preliminar del test de evaluación cognitiva de Montreal en una muestra de adultos mayores. Rev Cubana Neurol Neurocir. 2020;10(2). Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2020/cnn202d.pdf
8. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary. 3th ed. New York: Oxford; 2006.
9. Mato DR, Pérez DR, Méndez AT. Deterioro cognitivo leve y afectividad en el adulto mayor. Rev Hosp Psiq Hab. 2014;11(2). Disponible en: http://www.revistahph.sld.cu/2014/nro%202/sumario.htmlç
10. Padrós F, García JA, Meza AM. Memoria declarativa en personas mayores con demencia,-deterioro cognitivo leve y controles. Psicol Salud. 2022;32(2):185-93.

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 14

Enfermedades psiquiátricas

Depresión

Ignacio Zarragoitia Alonso, Miriam de la Osa O´Reilly

La depresión es una enfermedad médica mayor con alta morbilidad, mortalidad e impacto económico. Con el tiempo, se ha conseguido un mayor entendimiento de su neurofisiología e historia natural. No obstante, a pesar de una mejor tolerabilidad de los antidepresivos, la proporción de depresión y suicidio en la población general se ha incrementado y la edad de comienzo ha decrecido. Se impone, por consiguiente, la reevaluación de las estrategias y de nuevos paradigmas.[1]

La depresión forma parte de una variedad de enfermedades mentales como la depresión mayor, la enfermedad afectiva bipolar y la distimia. También puede ser secundaria a enfermedades orgánicas como el hipotiroidismo, neoplasia de páncreas y alcoholismo, tratamientos específicos con antihipertensivos y corticoides, o presentarse en comorbilidad con los trastornos de ansiedad y obsesivos compulsivos.[2]

En una investigación de la depresión efectuada por la replicación de la encuesta nacional de comorbilidad (National Comorbidity Survey Replication) se concluye que la depresión mayor está ampliamente distribuida en la población y asociada con significativa severidad de síntomas y deterioro en las actividades laborales y cotidianas.[3] Fue la cuarta causa de mayor discapacidad en 1990 y en el 2020 fue la segunda de acuerdo a los años de vida, solo superada por la enfermedad de las arterias coronarias.[4] Se ha planteado, con un mayor control en las investigaciones, que las cifras de prevalencia se sitúan entre el 8 y el 17,1 % y la prevalencia puntual en el 4,9 %.

Las directrices de la OMS para el afrontamiento de la depresión hacen especial hincapié en tres aspectos fundamentales que se indican a continuación:

- Información esencial paciente-familia (obligaciones bioéticas).
- Consejos específicos paciente-familia.
- Medicación (cumplimiento terapéutico).

La depresión en Cuba forma parte de la séptima causa de los padecimientos referidos por la población en general (10,5 %) y la quinta específicamente en la mujer. Los resultados indican que, además de poder pasar inadvertida en pacientes con problemas somáticos, también puede ser inadecuadamente diagnosticada. Este es un hecho preocupante cuando el presunto diagnóstico retrasa la valoración de otra patología médica, neurológica o psiquiátrica.[5]

Desafortunadamente, dos tercios de los pacientes deprimidos nunca recibirán un tratamiento apropiado. Las curaciones corresponden al 23 %.[6] En la mujer es la segunda causa de discapacidad, que experimentan síntomas depresivos dos veces más que los hombres en los años entre la menarquia y la menopausia.[7] Un factor de importancia a tener en cuenta es que aproximadamente el 50 % de los pacientes deprimidos presentan comorbilidad de enfermedades médicas con trastornos depresivos, entre las que se destacan enfermedad coronaria, infarto agudo del miocardio, epilepsia del lóbulo temporal, accidente cerebrovascular, demencia de tipo Alzheimer y esclerosis múltiple, entre otros.[8]

Como se ha podido observar, la depresión es una enfermedad psiquiátrica ampliamente difundida dentro de la labor médica asistencial, ya sea con características propias que la definen como entidad nosológica independiente o en comorbilidad con otras enfermedades, lo que define la importancia de sistematizar su abordaje, mediante el protocolo de actuación.[9] Por esto, se plantea unificar criterios diagnósticos y terapéuticos para el abordaje de la depresión partiendo de la experiencia de los profesionales y de la medicina basada en la evidencia.

- Sospecha de depresión:
  - Humor depresivo o una pérdida de la capacidad de interesarse y disfrutar de las cosas.
  - Múltiples quejas físicas, numerosas visitas al médico (más de 5 por año), fatiga, disfunción relacionada con el trabajo, trastornos en el dormir y múltiples preocupaciones.
- Criterio de admisibilidad en la sala de Psiquiatría:
  - Pacientes inscritos en el hospital con historia clínica oficial donde se recolectarán los datos iniciales en consulta externa.
  - Pacientes provenientes de otras especialidades.
  - Pacientes acompañados por familiares.
- Recogida de datos personales y demográficos:
  - Nombres y apellidos.
  - Número de historia clínica.
  - Edad.
  - Sexo.
  - Estado civil.
  - Ocupación.
  - Dirección particular.
  - Antecedentes patológicos personales.
  - Antecedentes patológicos familiares.
  - Intervenciones quirúrgicas.
- Historia detallada de la enfermedad actual.
- Se realizan examen físico minucioso y examen psiquiátrico.

El algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la depresión se muestra en la figura 14.1.

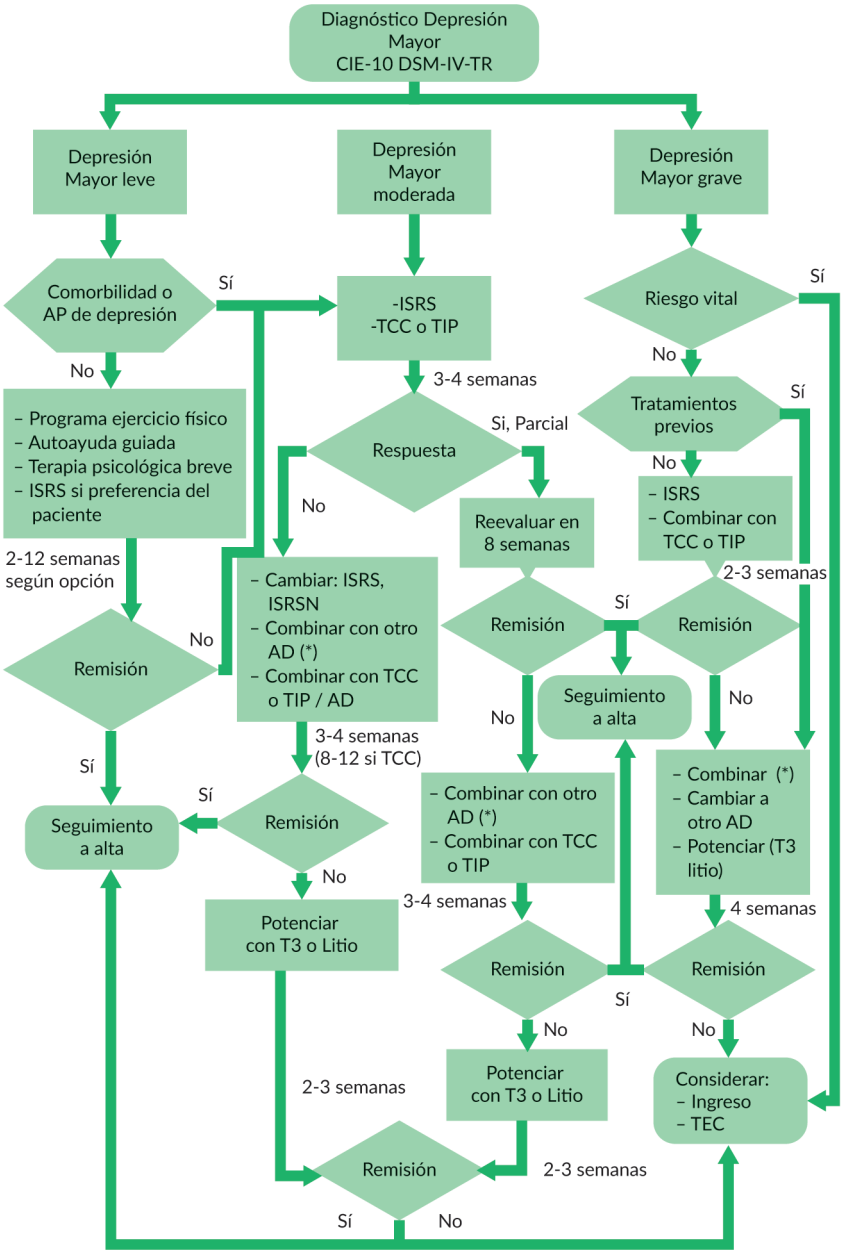


Fig. 14.1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la depresión. *Leyenda:* AP, antecedentes patológicos. ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. TCC, terapia cognitivo conductual. TIP, terapia interpersonal. ISRSN, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina. AD, antidepresivo. TEC, terapia electroconvulsivante.

Clasificación

Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ma edición (CIE-10):

- 0: Episodio depresivo leve.
- 1: Episodio depresivo moderado.
- 2: Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos.
- 3: Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos.
- 8: Otros episodios depresivos.
- 9: Episodio depresivo, no especificado.
  - Síntomas típicos:
- Grupo A:
  - Humor depresivo.
  - Pérdida de la capacidad de interesarse y disfrutar de las cosas.
  - Disminución de su vitalidad que lleva a una reducción del nivel de actividad y a cansancio exagerado, que aparece incluso tras un esfuerzo mínimo.
- Grupo B:
  - Disminución de la atención y concentración.
  - Pérdida de la confianza en sí mismo y sentimientos de inferioridad.
  - Ideas de culpa y de ser inútil (incluso en los episodios leves).
  - Perspectiva sombría del futuro.
  - Pensamientos y actos suicidas o de autoagresiones.
  - Trastornos del sueño.
  - Pérdida del apetito o pérdida de peso (del orden del 5 % o más del peso corporal en el último mes).

La duración de los síntomas debe ser de al menos dos semanas, aunque períodos más cortos pueden ser aceptados, si los síntomas son excepcionalmente graves o de comienzo brusco.

- Episodio depresivo: se clasifica en leve, moderado o grave.
  - F32.0. Episodio depresivo leve: al menos 2 de A y al menos 2 de B. Suele encontrarse afectado por los síntomas y tiene alguna dificultad para llevar a cabo su actividad laboral y social, aunque es probable que no las deje por completo.
  - F32.1. Episodio depresivo moderado: al menos 2 de A y al menos 3 (y preferiblemente cuatro) de B.
  - F32.2. Episodio depresivo grave: 3 síntomas típicos, por lo menos cuatro de los demás síntomas. Si están presentes síntomas importantes como la agitación o la inhibición psicomotora, el enfermo puede estar poco dispuesto o ser incapaz de describir muchos síntomas con detalle. En estos casos está justificada una evaluación global de la gravedad del episodio.

Durante un episodio depresivo grave, el enfermo suele presentar una considerable angustia o agitación, a menos que la inhibición sea una característica marcada. Es probable

que la pérdida de estimación de sí mismo, los sentimientos de inutilidad o de culpa sean importantes y el riesgo de suicidio es importante en los casos particularmente graves. Se presupone que los síntomas somáticos están presentes casi siempre durante un episodio depresivo grave. A partir de enero del 2022 se utiliza la CIE-11, que clasifica los trastornos depresivos como: Trastornos depresivos (BlockL26A7).

Exámenes complementarios

Una vez realizado el diagnóstico positivo de depresión, se indican los siguientes complementarios:

- Hematología: hemoglobina, hematocrito. leucograma con diferencial, eritosedimentación, serología, VIH.
- Hemoquímica: glicemia, proteínas totales, colesterol y lípidos totales, TGO y TGP, creatinina.
- Hormonas: T_3, T_4, TSH, TRH, cortisol.
- Otros: calcio, litemia (si estuviese llevando tratamiento con sales de litio), dosificación de vitamina B-12, determinación de carbamazepina en sangre (si lleva tratamiento con este anticonvulsivante), dosificación de antidepresivos en sangre (si fuese necesario). electrocardiograma, cituria.
- Imagenología: ultrasonido de tiroides, tomografía axial computarizada de cerebro (si se sospecha elementos demenciales u otro trastorno encefálico como neoplasia o infarto cerebral).
- Electrofisiología (opcional).
- Electroencefalograma (si se considera necesario).
- Test de dexametasona (opcional).

Pruebas psicológicas:

- Escala de evaluación de Hamilton para la depresión y ansiedad.
- Bender.
- Cuarto excluido.
- Machover.
- Cuestionario de cogniciones anticipatorias.
- *Minimental state* (pacientes mayores de 60 años).
- Escala de la depresión geriátrica de Yesavage.

Se solicitará la presencia del especialista en la materia específica si se constata alteraciones en los complementarios anteriores, que puedan tener relación con el estado actual del paciente y justifique la colaboración interdisciplinaria.

Se debe tener en cuenta, además:

- Tipo de antidepresivo, tiempo que el paciente lo lleva tomando y respuesta al mismo.
- Antecedentes de respuesta adecuada a un antidepresivo en cuadros depresivos anteriores.

- Rasgos de personalidad.
- Estresores exógenos o presencia de elementos vitales y psicotraumas relacionados con la aparición de la sintomatología depresiva.

Tratamiento

Ante todo, se deben tener en cuenta los medicamentos que se encuentra tomando el paciente (reiteramos que esto corresponde a cualquier tipo de tratamiento).

Con respecto a los criterios terapéuticos su abordaje se puede resumir en los siguientes aspectos:

Tratamiento psicológico. Requiere la presencia del psicólogo y comprende psicoterapia cognitivo conductual, orientaciones familiares y actividades de la comunidad terapéutica cuando el paciente se encuentre ingresado. Además, todas las actividades programadas en la sala que ayuden a la sociabilización del paciente deprimido, donde puede incluirse la musicoterapia, los ejercicios de relación, la pictografía, el cine debate, etcétera.

Tratamiento biológico. En el mismo están incluidos el uso de psicofármacos y la terapia electroconvulsivante:

- Psicofármacos:

Antidepresivos tricíclicos: comenzar con dosis de 75 mg/día (o equivalente con otros antidepresivos) en los casos de depresión leve e ir aumentando progresivamente a razón de 75 mg/semana y llegar hasta 300 mg como dosis máxima. Se deben explicar al paciente los efectos secundarios de estos medicamentos, que se deben tener en cuenta para tratarlos de forma adecuada, como pueden ser constipación y resequedad bucal.

En caso de insomnio, se debe utilizar:

- Nitrazepan: 5 mg/noche o levomepromacina 25 mg/noche.

Como estos pacientes pueden presentar con frecuencia manifestaciones de ansiedad, se recomienda:

- Diazepam: 15 mg/día o cualquier otro del grupo de benzodiacepinas a dosis establecidas.

Si la agitación es un síntoma fundamental, se puede utilizar:

- Cloropromacina 25 mg más benadrilina 25 mg, 1 ámpula de cada una, cada 8 horas, intramuscular profunda, teniendo en cuenta además la hipotensión que pueda producir.

Con los pacientes de la tercera edad las dosis serán la mitad de las señaladas para los adultos.

En los casos de depresión moderada o severa, con existencia de ideas delirantes en el paciente deprimido, se justifica la utilización de un neuroléptico como:

- Trifluoperazina: 15 mg/día y un corrector para los síntomas extrapiramidales o un neuroléptico atípico según las dosis recomendadas.

Terapia electroconvulsivante. El tratamiento electroconvulsivante con anestesia y relajación (TECAR), previa autorización del anestesista y el clínico, se aplicará según las normas establecidas de buena práctica y consentimiento informado en los siguientes casos:

- Medicación resistente o intolerancia. En este caso el paciente no presenta ninguna mejoría a los 15 días de tratamiento antidepresivo, con una dosis adecuada para este periodo de tiempo.
- Síntomas psicóticos.
- Catatonia.
- Enfermedades médicas que contraindiquen el tratamiento con drogas.
- Cuadros de excitación psicomotriz.
- Ideación suicida activa (por el efecto protector a corto plazo).

La frecuencia se realizará 3 veces por semana, en días alternos, con un mínimo de 6 y nueva valoración. Se pueden añadir dos después que el paciente mejore.

Tratamiento social. En este aspecto se tiene en cuenta el apoyo familiar y social que presente el paciente, para, en la medida de factibilidad, incorporar el manejo de estos aspectos. Puede incluir terapia de pareja y de familia, cuando se está en presencia de una franca disfunción familiar o conflictos de relaciones inadecuadas en la pareja.

Otros tratamientos. De acuerdo a la disponibilidad farmacológica y criterios de depresión resistente. Medicina Natural y Tradicional, según valoración de sintomatología presente.

Durante el ingreso se realizará una evaluación inicial del estado depresivo, se clasifica según los siguientes criterios clínicos y la puntuación en la Escala de Hamilton-21 para la depresión, donde se establece la mejoría de acuerdo a:

- Mejoría leve:
  - Eliminación de uno de los aspectos indicados en el inciso B.
  - Disminución de al menos 50 % de la puntuación alcanzada en la primera valoración en la escala de Hamilton-21.
- Mejoría moderada:
  - Si el paciente presentaba los 3 tópicos del inciso A, la eliminación de uno de ellos.
  - Puntuación entre 10 y 15 en la escala referida.
  - Mejoría intensa.
  - Sólo cumple con un requisito del inciso A.
  - Puntuación entre 5 y 9 de la escala referida.

Como se puede observar, el hecho de que el paciente se encuentre de alta no significa una remisión total del cuadro depresivo, por lo que se hace necesario un seguimiento por consulta externa. Si la depresión presenta una respuesta insuficiente a un tratamiento estándar, como el indicado anteriormente, o se considera una depresión resistente (la que ha presentado fallas en dos tratamientos con dos diferentes

antidepresivos con una dosis adecuada y tiempo que no sea inferior a tres semanas) se debe tener en cuenta:

- Estrategias clínicas.
- Reevaluación del diagnóstico.
- Descartar trastorno de personalidad, causa no psiquiátrica, comorbilidad, entre otras.
- Estrategias farmacológicas
- Sustitución: cambio de grupo farmacológico.
- Potenciación: adicción de otro fármaco.
- Optimización del tratamiento: se valora el aumento de la dosis y prolongación del tiempo de tratamiento, cumplimiento del mismo, niveles plasmáticos del psicofármaco.
- Combinación (asociaciones de antidepresivos).

Criterios de alta y seguimiento en consulta externa. El alta del paciente deprimido estará dada por la reducción (al menos 50 %) de la sintomatología al ingreso, comprobado por los test evaluativos y el examen psiquiátrico, siempre y cuando no exista ideación suicida y el paciente tenga crítica de enfermedad. Se dará turno para la consulta externa, para establecer el adecuado seguimiento que será de una consulta quincenal o mensual, de acuerdo a criterio médico durante un período comprendido entre 6 meses y 1 año.

En el período evolutivo se deben tener en cuenta los factores de riesgo de recurrencia en el trastorno depresivo mayor como son:

- Historia previa de múltiples episodios de trastorno depresivo mayor.
- Persistencia de síntomas distímicos después de una recuperación de un episodio de trastorno depresivo mayor.
- Presencia de un diagnóstico psiquiátrico adicional no afectivo.
- Presencia de una condición médica general crónica.

A los anteriores se le añaden los siguientes:

- Estado depresivo con una duración superior a un año.
- Presentación de dos o más episodios durante los últimos cinco años.
- Diagnóstico de trastorno bipolar.

La prolongación mínima del tratamiento preventivo es de dos años. La suspensión del tratamiento se hará también gradualmente.

La historia natural de la enfermedad depresiva, en relación con su diagnóstico, es importante, pues después de un primer episodio, el paciente tiene el 50 % de posibilidades de recurrir, que aumenta al 70 %, cuando tiene el antecedente de dos episodios, y al 90 %, cuando ha tenido tres o más episodios. Si bien este es un desorden tratable, es necesario recordar que del 10 al 30 % de esos pacientes son relativamente resistentes a las diversas manipulaciones terapéuticas, según se describe en la literatura científica internacional.[10]

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Guidelines for the management of physical health conditions in adults with severe mental disorders. WHO Guidelines. 2018. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-155038-3
2. Lyness J. Unipolar depression in adults: Clinical features. En: Roy-Byrne PP, editor. UpToDate; 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-clinical-features
3. Depression in adults: treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583074/
4. Nuño L, Gómez BJ, Carmona VR, Pino OA. Systematic review of executive function and information processing speed in major depression disorder. Brain Sci. 2021;11(2):147. DOI: https://doi.org/10.3390/brainsci11020147
5. Piñar SG, Suárez BG, De La Cruz VN. Actualización sobre el trastorno depresivo mayor. Rev Méd Sinerg. 2020;5(12):e610. Disponible en: http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/610
6. Nassir GS. Seasonal affective disorder (SAD): Facts and misconceptions. New York; 2018. Disponible en: http://reference.medscape.com/slideshow/seasonal-affective-disorder-6007
7. Simon G. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. En: Roy-Byrne PP, editor. UpToDate; 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment
8. Simon G. Unipolar depression in adults and initial treatment: General principles and prognosis. En: Roy-Byrne PP, editor. UpToDate; 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-and-initial-treatment-general-principles-and-prognosis
9. McElroy SL, Guerdjikova AI, Romo NF. Diagnosing and treating major depressive episodes that lie along the mood disorders spectrum: focus on depression with mixed features. CNS Spectr. 2021;26(2):133-139. DOI: https://doi.org/10.1017/S1092852921000262
10. Zarragoitia AI. Depresión: generalidades y particularidades. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.



Atención integral del paciente con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios

Eudelia Milagros Marot Casañas, Carmen Acosta Enríquez, Diana Galiano Rego

A pesar de los avances obtenidos en el desarrollo de biomarcadores para el diagnóstico de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, no son incluidos para las categorizaciones diagnósticas en la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ma revisión (CIE-11), vigente desde el primero de enero del año 2022. Esta ordenación, según síntomas y signos, mantiene la presencia de los síntomas psicóticos, registrados como delirios, alucinaciones y desorganización, en el núcleo psicopatológico que determina su agrupación.[1]

Sin embargo, los síntomas psicóticos pueden estar presentes en el trastorno bipolar, en la depresión con síntomas psicóticos, en los trastornos psicóticos inducidos por sustancias o por enfermedad médica, y se consideran síntomas transdiagnósticos.[2] La presencia de los síntomas psicóticos en diferentes categorías diagnósticas genera un problema práctico, cuya solución requiere la valoración de las manifestaciones sintomáticas que caracterizan el grupo y complementar el diagnóstico categorial según la CIE-11 con el diagnóstico de las dimensiones sintomáticas especificadas en ella.[2]

El diagnóstico categorial integrado al diagnóstico dimensional es un tema controversial en la psiquiatría contemporánea y su estudio, una tarea asistencial, docente y de investigación.[2,3] La Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés), es uno de los

instrumentos utilizados para evaluar las dimensiones sintomáticas del grupo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios.[4]

Con la evidencia acumulada sobre la mala salud física de las personas con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, el impacto negativo para la calidad de su vida, e inclusive la mortalidad precoz del grupo por esta causa, todavía esta situación no tiene la merecida vigilancia de forma global en los diferentes países del mundo.[5] La Asociación Mundial de Psiquiatría destaca la responsabilidad de los psiquiatras en la protección de la salud física de los pacientes del grupo y la necesidad de planificar acciones de salud encaminadas a cumplir con la prevención de la mortalidad precoz y la frecuente morbilidad de los pacientes con psicosis, en quienes la obesidad y la diabetes son dos a tres veces más frecuentes que para la población general.[6]

Este protocolo de actuación, que cuenta con los expertos necesarios para contribuir al diagnóstico de las enfermedades en el estilo de trabajo multidisciplinario que caracteriza la institución, investiga los indicadores metabólicos, variables glucídicas y lipídicas e índice de masa corporal (IMC), y ofrece tratamiento, orientación y seguimiento a los pacientes, según resultados. Atiende en el contexto hospitalario la frecuente comorbilidad física, las pérdidas de calidad de vida y también de la vida de los pacientes con psicosis, señalada por la literatura internacional relacionada con el tema.[7] Además, reconocer la mala nutrición por exceso o defecto, alteraciones de la glucosa, triglicéridos, colesterol y referir para su atención especializada, de acuerdo al protocolo asistencial, da cumplimiento a las recomendaciones de la Asociación Mundial de Psiquiatría y aporta información sobre un problema con relevancia internacional.[6,7]

Diagnóstico

El protocolo de actuación para brindar atención integral a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios, utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ma revisión (CIE-11), para las categorías diagnósticas, y la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS), para determinar las manifestaciones sintomáticas.[4] Se distingue dentro del grupo la denominada esquizofrenia resistente, forma clínica de mayor gravedad en su evolución, por la pobre o nula respuesta a los tratamientos validados por la evidencia y la experiencia.[3]

La tipificación de los síntomas con el uso de la PANSS, permite controlar su frecuencia de presentación y distribución según trastorno en el contexto hospitalario, su caracterización proporciona información necesaria para planificar las estrategias terapéuticas más recomendadas actualmente y valorar su efectividad. Además, el protocolo

aplica un estilo de trabajo multidisciplinario que inserta el cuidado de la salud física de los pacientes.

Se considera que los afectados con las enfermedades protocolizadas, particularmente esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, tienen una disminución de la expectativa de vida con relación a la población general, así como un detrimento de su salud física. Dentro de las enfermedades físicas con una mayor frecuencia de presentación, se listan la diabetes mellitus o la intolerancia a la glucosa, dislipidemias, obesidad y síndrome metabólico, con la consecuencia directa sobre la aparición de las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad asociada a las mismas.[8-10]

El diagnóstico de ingreso es el primer criterio de inclusión en el protocolo de atención a pacientes con esquizofrenia y psicosis relacionadas, confirmado posteriormente con la realización de una entrevista al paciente y al familiar, realizada por tres psiquiatras del servicio para establecer el diagnóstico por la Clasificación Internacional de las Enfermedades Mentales (CIE-11). Los pacientes ingresados proceden de las consultas externas de la especialidad, de la institución o remitidos de otros hospitales y centros comunitarios de salud mental.

Al día siguiente de su internamiento, se recoge la muestra de sangre (el paciente con ayuno de ocho horas mínimo) para la realización de los exámenes complementarios siguientes: glicemia, prueba de tolerancia a la glucosa, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos. El paciente es tallado y medido en una pesa con certificación de su calibración y se realiza la estimación del IMC.

En la primera semana de su ingreso se realiza una nueva entrevista, durante la cual se aplica la escala PANSS por tres psiquiatras. El grupo de psiquiatras que aplica la escala califica por separado al paciente y luego se realiza un cotejo del puntaje, para lograr conciliación de resultados, cumpliendo con la elección del puntaje más elevado para cada síntoma. Los psiquiatras tienen un entrenamiento previo para la realización de la PANSS, con el manual de instrucciones y aplicación a pacientes del protocolo, anterior a la ejecución del trabajo.

Las categorías diagnósticas incluidas en el protocolo de actuación son: esquizofrenia, trastorno esquizotípico, trastorno de ideas delirantes persistentes, trastornos psicóticos agudos y transitorios, trastorno de ideas delirantes inducidas, trastorno esquizoafectivo. El diagnóstico dimensional evaluado por la escala PANSS, incluye la dimensión positiva y negativa, medidas en una escala Likhert del 1 al 7. El proceso diagnóstico se relaciona en la figura14.2.

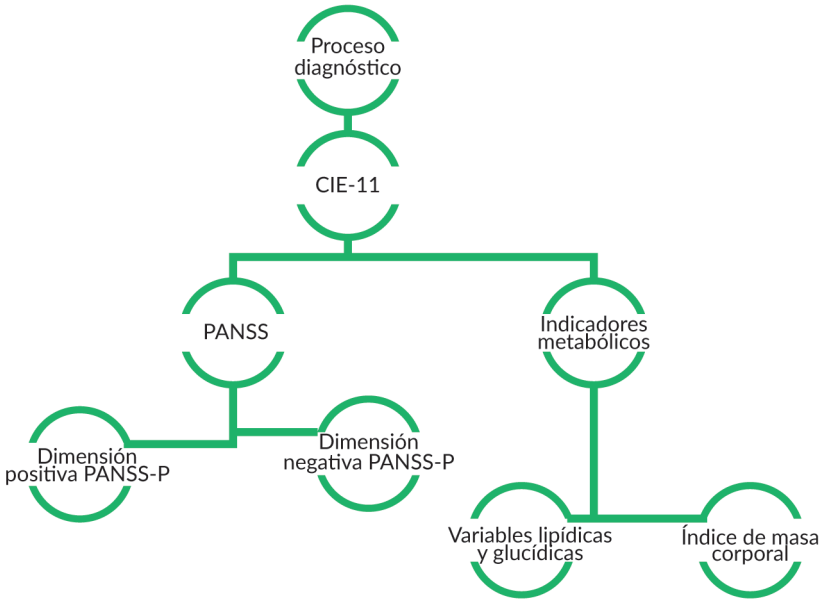


Fig. 14.2. Algoritmo diagnóstico en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis primarias. *Leyenda:* CIE, Clasificación Internacional de Enfermedades. PANSS, escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia.

Tratamiento

La figura 14.3. muestra el algoritmo terapéutico en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis primarias. El diagnóstico dimensional establecido mediante la ejecución de la escala PANSS fundamenta las recomendaciones terapéuticas propuestas:

Si predominio de síntomas positivos:

- Antipsicóticos típicos:
  - Haloperidol: vía oral, 1,5 a 24 mg/día, 3 veces al día, dosis máxima 24 mg/día. Parenteral 5 a 30 mg/día por 3 días, dosis máxima 30 mg/día.
  - Cloropromacina: vía oral, 25 a 100 mg/día, dosis máxima 900 mg/día, tres veces al día. Parenteral hasta 200 mg, si agitación marcada.
  - Trifluoperazina: vía oral, 5 mg/día, dos o tres veces al día. Dosis máxima 30 mg/día.
  - Fluofenazina: vía oral, 2,5 mg/día, una o tres veces al día, dosis máxima 15 mg/día. Intramuscular, 25 mg cada 21 días.

  - Pimocide: vía oral, 1 a 4 mg/día, una o tres veces al día. Dosis máxima 4 mg/día.
  - Levopromacina: vía oral, 25 a 75 mg/día, una o tres veces al día. Dosis máxima 75 mg/día.
- Antipsicóticos atípicos:
  - Risperidona: vía oral, 3 mg/día, una o dos veces al día. Dosis máxima 10 mg/día.
  - Quetiapina: 25 a 100 mg/día, tres veces al día. Dosis máxima 800 mg/día.
  - Olanzapina: 5 a 10 mg/día, una o dos veces al día. Dosis máxima 40 mg/día.
- Combinación de atípicos y típicos si no se obtiene respuesta, hasta las dosis máximas señaladas.
- Clozapina: 25 a 100 mg/día, dos o tres veces al día, dosis máxima 600 mg/día. Para los síntomas resistentes o refractarios a los tratamientos anteriores.
- Tratamiento adyuvante (si necesario) con:
  - Benzodiacepinas: clonazepam, diazepam.
  - Eutimizantes: carbonato de litio.
  - Anticonvulsivantes: carbamazepina, valproato de sodio o magnesio, lamotrigina.
- Dietoterapia:
  - Dieta baja en grasas saturadas y carbohidratos simples. Dieta rica en grasas insaturadas y carbohidratos complejos
  - Dieta rica en fibra dietética y fitoquímicos.
  - Dieta rica en vitaminas y minerales.
  - Modalidad psicoterapéutica de grupo. Arteterapia.

Si predominio de síntomas negativos. Se recomienda el uso de antipsicóticos atípicos a las dosis señaladas. Uso de clozapina para pacientes con síntomas resistentes. Se recomienda el uso de tratamiento adyuvante. No se recomienda el uso de antipsicóticos típicos.

Mixto (síntomas negativos y positivos**).** Se recomienda el uso de antipsicóticos atípicos, se puede combinar con típicos a las dosis señaladas y clozapina para síntomas resistentes. Se recomienda tratamiento adyuvante.

Indicadores metabólicos. De acuerdo con los valores obtenidos con la hemoquímica realizada y la estimación del índice de masa corporal (IMC), se procederá con la siguiente conducta (fig. 14.4):

- Si alteración de parámetros bioquímicos y del IMC: el paciente será referido a consulta especializada de nutrición y medicina interna para evaluación diagnóstica y tratamiento, si es necesario.
- Si alteración de parámetros bioquímicos solamente: el paciente será referido a consulta especializada de medicina interna para evaluación diagnóstica y tratamiento, si es necesario.
- Si alteración del IMC: el paciente será referido a consulta especializada de nutrición y medicina interna para evaluación diagnóstica y tratamiento, si es necesario.

– Sin alteración de parámetros bioquímicos y del IMC: el paciente no será referido a consulta especializada y se le ofrecerá orientación sobre estilo de vida saludable, factores de riesgo modificables para enfermedades crónicas no transmisibles, así como a su familia.

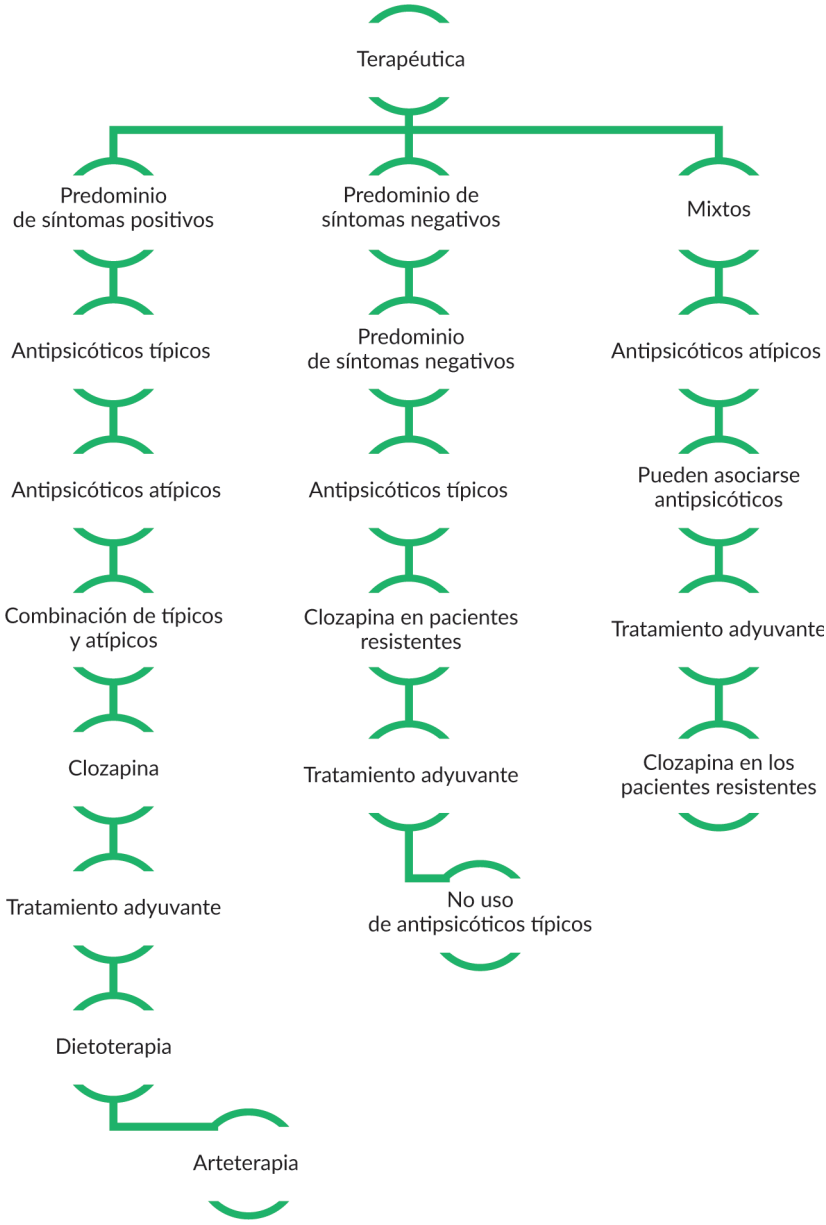


Fig. 14.3. Algoritmo terapéutico en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis primarias. *Leyenda:* IMC, índice de masa corporal.

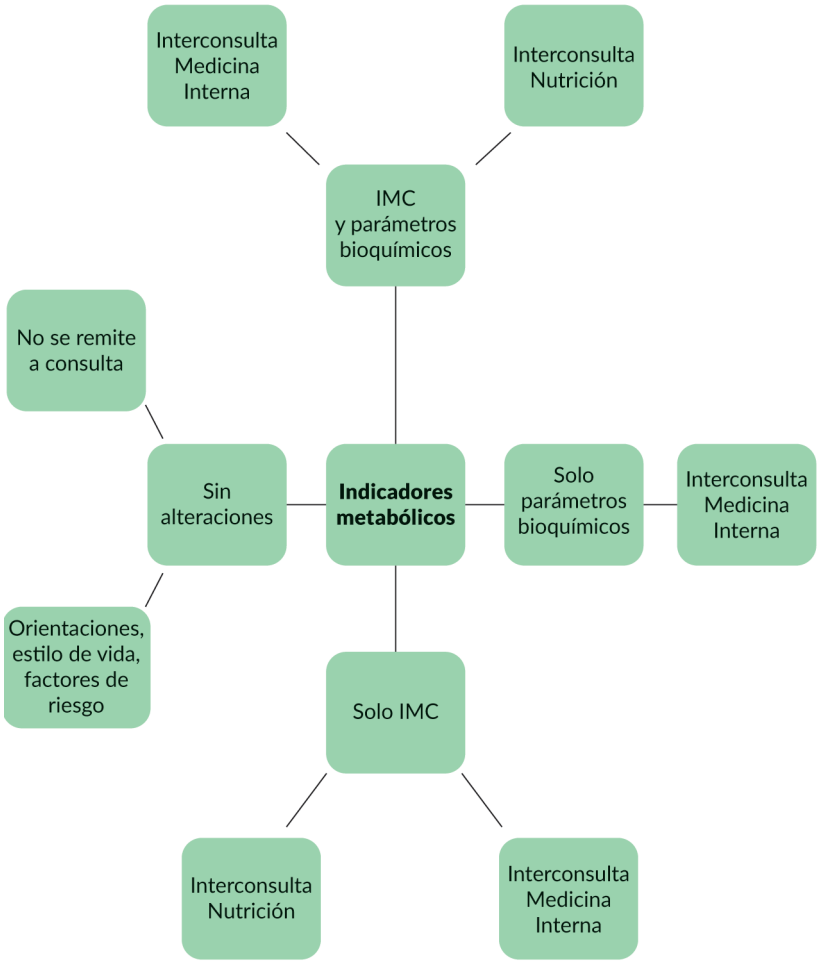


Fig. 14.4. Algoritmo de la conducta a seguir según indicadores metabólicos en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis primarias.

Referencias bibliográficas

1. Reed G, First M, Kogan C, Hyman S, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. World Psychiatry. 2019;18(1):3-19. DOI: https://doi.org/10.1002/wps.20611
2. Quattrone D, Di Forti M, Gayer-Anderson Ch, Ferraro L, Jongsma HE, Tripoli G, et al. Transdiagnostic dimensions of psychopathology at first episode psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. Psychol Med. 2019;49(8):1378-1391. DOI: https://doi.org/10.1017/S0033291718002131

3. Maj M, van Os J, De Hert M, Gaebel W, Galderisi S, Green MF, et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. World Psychiatry. 2021;20(1):4-33. DOI: https://doi.org/10.1002/wps.20809
4. Peralta MV, Cuesta ZMJ. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of spanish schizophrenic patients. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines. 1994;22(4):171-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7810373/
5. Marot CM. Mala nutrición cerebral y trastornos psicóticos. Acta Méd. 2016;17(1). Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2016/acm161d.pdf
6. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht L, Correll ChU, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring, and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. World Psychiatry. 2011;10(2):138-151. DOI: https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00036.x
7. Marot CM, Padrón GAI, Acosta EC, Finalé SA, Sánchez GC, Barreto PJ, et al. Atención integral del paciente psicótico. En: Protocolización de la asistencia médica en el Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p .1177-1185.
8. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2018;20(1):31-39. DOI: https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert
9. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models. Mol Psychiatry. 2019;24(6):776-794. DOI: https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9
10. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. Dialogues Clin Neurosci. 2018;20(1):63-72. DOI: https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 15

Atención al paciente en estado crítico



Infarto agudo del miocardio en el paciente crítico

Héctor Pérez Assef, Hilev de las Mercedes Larrondo Muguercia, Rafael Estévez Muguercia

La primera descripción clínica del infarto de miocardio (IM) se hizo en 1910 por Obraztsov y Strazhesk quienes asociaron la formación de un trombo coronario con las características clínicas de la entidad. Treinta años después surgió el concepto de infarto de miocardio en ausencia de trombo; Friedberg y Horn lo demostraron en las autopsias de 31 % de los pacientes fallecidos por este padecimiento.

La enfermedad coronaria es la causa número uno de muerte en el mundo occidental, por lo que representa un enorme problema de salud pública de trascendencia mundial. La cardiopatía isquémica, y específicamente el infarto agudo de miocardio (IAM), constituyen un verdadero azote para la humanidad. Cuba no escapa a esta situación y, según datos estadísticos, las enfermedades del corazón constituyen la primera causa de muerte, entre ellas, el infarto agudo de miocardio que representa el 82 %, y es responsable de casi el 25 % de la tasa de mortalidad del país, o lo que es lo mismo uno de cada cuatro fallecidos en Cuba muere por esta dolencia.[1]

Actualmente hay diversos estudios con metodologías bien establecidas que realizan la vigilancia epidemiológica de la enfermedad cardiaca, los cuales toman como su principal medida el infarto agudo de miocardio sobre la base de tres elementos: dolor torácico, análisis electrocardiográfico y alteraciones en las enzimas cardiacas (o marcadores de daño miocárdico). Cada uno de estos programas de vigilancia epidemiológica tiene diferentes puntos de vista de este importante problema, por lo tanto, aportan información epidemiológica complementaria.

El uso de biomarcadores cada vez más eficientes ha permitido el diagnóstico de infartos cardiacos de forma precoz y de otros muy pequeños que

anteriormente no eran diagnosticados por no presentar alteraciones electrocardiográficas típicas o un cuadro clínico característico.[2,3]

En las unidades de atención al grave en las cuales reciben un elevado número de casos con posoperatorio de cirugías complejas o con complicaciones asociadas a estas y pacientes con sepsis severas, están creadas las condiciones funcionales para que la mayoría de los pacientes que se infarten sean de tipo 2.

Criterios diagnósticos

Los criterios para definir los infartos tipo 1 y 2 son:[4]

- Detección de aumento o caída de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponina) con al menos un valor por encima del 99 percentil del límite superior de referencia con evidencia de isquemia, dado con al menos uno de los siguientes:
  - Síntomas de isquemia.
  - Cambios nuevos de isquemia en el electrocardiograma (del segmento ST-T o bloqueo de rama izquierda nuevo).
  - Desarrollo de onda Q patológica en el electrocardiograma.
  - Evidencia imagenológica de nueva pérdida de miocardio viable o nueva anormalidad en movimiento regional de la pared.

El infarto tipo 1 puede ocurrir en el contexto del paciente grave, quienes muchas veces presentan varios factores de riesgo coronarios como el hábito de fumar, la hipertensión arterial, diabetes, obesidad, dislipidemias, entre otros, pero todo parece indicar que es más frecuente en los cuerpos de guardias, donde individuos con dichos factores, generalmente se presentan con dolor torácico, supradesnivel del segmento ST o complicaciones del propio evento como arritmias o fallo de bomba.

En el paciente crítico existen una serie de condicionantes que hacen que la presentación no sea igual, son pacientes que pueden estar sedados, relajados o haber recibido anestesia para una cirugía de urgencia o planificada y con mucha frecuencia el diagnóstico es un hallazgo al realizar diferentes exámenes como electrocardiograma o determinación de biomarcadores. Otras veces la alerta es dada por los cambios aparecidos en el monitor.[5]

Los mecanismos fisiopatológicos no son los mismos. En el infarto agudo de miocardio T1 es el accidente de la placa de ateroma y en el infarto agudo de miocardio T2 es un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno por el músculo cardiaco.[4]

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio T2 requiere además la evidencia de un desbalance entre aporte y demanda de oxígeno por el miocardio.[6]

Las condiciones para provocar un aumento del consumo de oxígeno por el miocardio o una disminución en el aporte de este están todas presentes en el contexto del paciente crítico, por lo que creemos que sea el tipo más frecuente en estos enfermos.

Condiciones que provocan una disminución en el suministro de oxígeno al miocardio:

- Anemia severa.
- Fallo respiratorio con hipoxemia severa.

- Bradicardia con hipotensión.
- Hipotensión o *shock*.
- Vasoespasmo coronario o disfunción endotelial.
- Embolismo arterial coronario.

Condiciones que provocan un incremento en la demanda de oxígeno por el miocardio:

- Arritmias rápidas.
- Hipertensión arterial severa en pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo.
- Fiebre.
- Catecolaminas endógenas y exógenas.

Es importante establecer el concepto de injuria miocárdica: puede ser usado cuando existe evidencia de elevación de troponinas cardiacas, con al menos un valor por encima del 99 percentil del límite superior de referencia.

Además de la fisiopatología se han descrito elementos que se destacan en el infarto agudo de miocardio T2:[7-9]

- Se ha encontrado que es más frecuente en mujeres.
- Como elemento clave está la presencia de afecciones o condiciones médicas que crean desbalance entre aporte y demanda de O_2 al miocardio.
- Mayor mortalidad.
- Aunque puede tener o no enfermedad aterosclerótica coronaria no hay evidencia de trombo oclusivo en la coronariografía ni en la necropsia.
- Elevación de troponinas menos marcada.
- Muy frecuente en el paciente crítico.

Existen otras causas de elevación de troponinas no relacionadas con isquemia miocárdica:[2]

- Contusión cardiaca y otros traumas como cirugía, ablación, marcapasos, etc.
- Insuficiencia cardiaca congestiva (aguda y crónica).
- Disección aórtica y de válvula aórtica.
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Taquiarritmias y bradiarritmias, bloqueos cardiacos.
- Síndrome de balonamiento apical.
- Rabdomiólisis con daño cardiaco.
- Embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar severa.
- Insuficiencia renal.
- Enfermedad neurológica aguda, isquémica y hemorrágica.
- Enfermedades infiltrativas, como amiloidosis, hemocromatosis, sarcoidosis y esclerodermia.
- Enfermedades inflamatorias como miocarditis, pericarditis o extensión miocárdica de endocarditis.
- Toxicidad por drogas o toxinas.

- Pacientes graves, sobre todo con fallo respiratorio y sepsis.
- Quemaduras con más del 30 % de superficie corporal.
- Ejercicios extremos.

Se proponen los siguientes algoritmos para el diagnóstico positivo y diferencial del infarto agudo de miocardio y la injuria miocárdica en el contexto del paciente crítico (fig. 15.1).

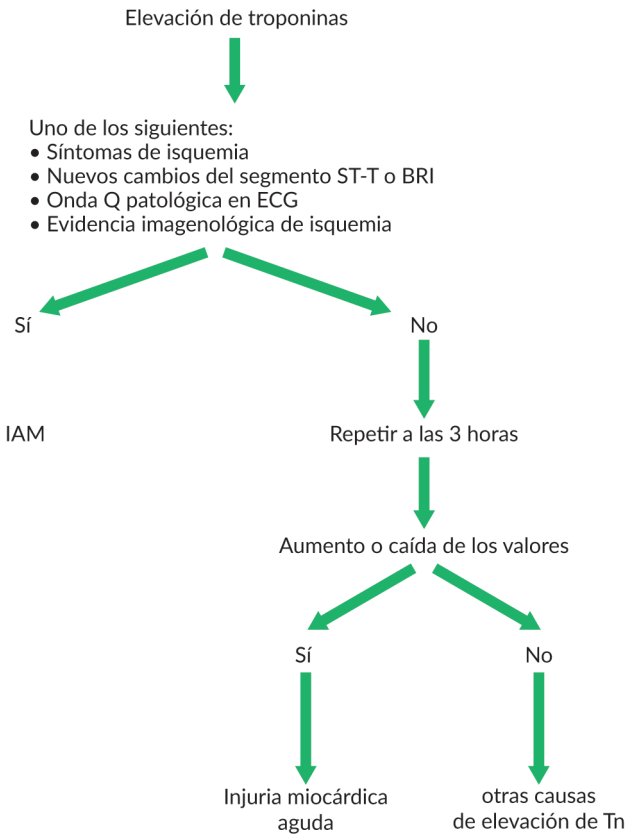


Fig. 15.1. Algoritmo diagnóstico del infarto agudo del miocardio en el paciente crítico. *Leyenda:* BRI, bloqueo rama izquierda. Tn, troponinas.

Consideraciones a tener en cuenta en el paciente fallecido con necropsia:

- Demostración post mortem de aterotrombosis aguda en la arteria relacionada con el infarto es criterio de infarto agudo de miocardio T1.
- Evidencias de desbalance entre aporte y demanda de O_2 no relacionadas con aterotrombosis aguda es criterio de infarto agudo de miocardio T2.
- Muerte cardiaca en pacientes con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y cambios electrocardiográficos presumiblemente nuevos, antes de tener valores de Tn es criterio de infarto agudo de miocardio T3.

Tratamiento

Teniendo en cuenta la fisiopatología del infarto agudo de miocardio T2, todo parece indicar que la terapéutica habitual de intervencionismo coronario, terapia de reperfusión, betabloqueadores, antiagregantes, etc., no es lo indicado y las medidas deben estar dirigidas a tratar y mejorar las causas que han provocado el desbalance como la anemia, sepsis, hipoxemia, *shock*, entre otras.[5]

Aún queda mucho por definir en este tipo de infarto, en aras del diagnóstico clínico y el tratamiento, lo cual es un reto en la actualidad.

Referencias bibliográficas

1. Shang C, Hernández D, Ferrer M, Alonso M, Pérez H. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. CorSalud. 2020;12(1):31-7. Disponible en: https://scielo.sld.cu/pdf/cs/v12n1/2078-7170-cs-12-01-31.pdf
2. Lippi G, Sanchis GF, Cervellin G. Cardiac troponins and mortality in type 1 and 2 myocardial infarction. Clin Chem Lab Med. 2017;55(2):181-8. Disponible en: http://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2016-0324/html
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Circulation. 2018;138(20):e618–e651. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000617
4. Lemos JA, Newby LK, Mills NL. A proposal for modest revision of the definition of type 1 and type 2 myocardial infarction. Circulation. 2019;140(22):1773-5. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042157
5. Pérez-Assef H, Ferrer-Arrocha M, Aguiar-Pérez J. Infarto agudo de miocardio tipo 2: desafíos en la práctica clínica. Rev Finlay. 2022;12(4): Disponible en: http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1114
6. Gard A, Lindahl B, Batra G, Hjort M, Szummer K, Baron T. Diagnosing type 2 myocardial infarction in clinical routine. A validation study. Scand Cardiovasc J. 2019;53(5):259-65. Disponible en: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14017431.2019.1638961
7. Singh A, Gupta A, DeFilippis EM, Qamar A, Biery DW, Almarzooq Z, et al. Cardiovascular mortality after type 1 and type 2 myocardial infarction in young adults. J Am Coll Cardiol. 2020;75(9):1003-13. Disponible en: https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2019.12.052
8. Sandoval Y, Jaffe A. Type 2 myocardial infarction: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2019;73(14):1846-60. Disponible en: https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2019.02.018
9. Truong HH, Victor MV, Imad MA, Kobalava ZD, Parvathy UT, Al-Zakwani I. Mortality and morbidity associated with type 2 myocardial infarction: A single-center study. Ann Clin Cardiol. 2020;2(2):70-9. Disponible en: https://www.onlineacc.org/temp/AnnClinCardiol2270-1542582_041705.pdf



Sepsis y *shock* séptico en los cuidados críticos

Hilev de las Mercedes Larrondo Muguercia, Rafael Estévez Muguercia, Héctor Pérez Assef

Aproximadamente cada año 31 millones de personas sufren episodios de sepsis. De estos, aproximadamente 6 millones fallecen por esta causa, de ahí que su costo social y económico sea muy elevado.[1] La sepsis es un síndrome clínico basado en una compleja y dinámica interacción entre huésped y patógeno.

Esta condición clínica permanece en la actualidad como un gran reto, pues su frecuencia se incrementa y se asocia con elevada morbimortalidad, especialmente cuando evoluciona al *shock* séptico (SS); en tal caso la mortalidad puede alcanzar el 70 %.[2]

El *shock* séptico, etapa más grave aún de la sepsis, es posiblemente la causa más frecuente de muerte en las unidades de cuidados intensivos (UCI) polivalentes. Es la causa más común de *shock* distributivo y se acompaña de hipoperfusión tisular y de disfunción de órganos. La precocidad con que se resuelvan los signos de hipoperfusión tisular está en íntima relación con el pronóstico.[2,3]

En 2016, se publicaron nuevas definiciones y criterios para adultos (Tercer consenso internacional de sepsis y *shock* séptico "Sepsis-3"), donde se fusionaron las etapas de sepsis y sepsis grave en una sola, señalando a la *sepsis* como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección y *shock/choque séptico* al subconjunto de la sepsis que se acompaña de disfunción circulatoria y celular/metabólica el cual está asociado con un mayor riesgo de mortalidad.[4]

En los últimos años, se ha revolucionado la atención del *shock* séptico por su gravedad y su mayor morbimortalidad. Consensos como la Surviving Sepsis Campaign (SSC) han intentado homogeneizar el abordaje diagnóstico-terapéutico.[2]

Se sabe que la sepsis es una de las enfermedades tiempo dependiente.[3] Su identificación precoz y la resucitación agresiva son los pilares fundamentales en las horas iniciales para lograr mejoría en los resultados. La eliminación del foco infeccioso, el uso de fluidos, administración de antibióticos, el empleo de inotropos y/o vasopresores son la base de la terapéutica inicial.

Es vital en la atención de pacientes con sepsis el concepto de que constituye una emergencia médica. Las directrices establecen que estos pacientes necesitan evaluación y tratamiento de urgencia, incluida la reanimación inicial con líquidos mientras se busca el control de la fuente, obtener más resultados de laboratorio y obtener mediciones más precisas del estado hemodinámico.

Los objetivos que se persiguen con la aplicación de este protocolo son disminuir la incidencia de pacientes ingresados en la UCI con procesos infecciosos que evolucionen a etapas más graves de la sepsis, disminuir la mortalidad por sepsis/*shock* séptico y, por lo tanto, reducir la estadía y los costos hospitalarios.

Pruebas diagnósticas para la evaluación integral de la sepsis:

- Laboratorio clínico: Hemograma con diferencial (incluye cálculo del índice neutrófilo/linfocito que se obtiene dividiendo el conteo absoluto de neutrófilos entre el conteo absoluto de linfocitos).[5]
- Ionograma, gasometría arterial, gasometría en sangre venosa mixta.
- Pruebas de función renal (urea, creatinina, cistatina c).
- Glucemia.
- Pruebas de función hepática: bilirrubina total y directa, transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, albúmina sérica, proteínas totales.
- Tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina, proteína C reactiva, y procalcitonina.
- Lactato sérico.
- Cultivos microbiológicos de acuerdo con el tipo de paciente y al foco infeccioso, e incluye antibiograma y concentración mínima inhibitoria (CMI). La toma de muestra debe obtenerse antes de comenzar el tratamiento antimicrobiano, pero sin retardar su inicio. Se realizarán al ingreso y cada 72 h según proceda: hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreciones respiratorias, de heces fecales, cultivo del líquido cefalorraquídeo, cultivo de líquido pleural, cultivo de heridas infectadas, de lesiones de partes blandas y de secreción intraabdominal o de cualquier otra localización.
- Estudios imagenológicos: Radiografía de tórax y de abdomen, ultrasonido abdominal, ecocardiograma. Tomografía axial computadorizada (TAC) simple o contrastada y resonancia magnética nuclear.
- Otros: Electrocardiograma y electroencefalograma (EEG) o video-EEG continuo (si fuera necesario).

Pesquisa de los pacientes con sepsis probable. Las herramientas para la pesquisa de pacientes con sepsis están diseñadas para su identificación precoz, es por ello que se

incluye la utilización de la escala quickSOFA (qSOFA), aplicable fuera de la UCI, ya sea en sala de hospitalización o en el departamento de emergencias, que se basa exclusivamente en criterios clínicos fácil y rápidamente mensurables a pie de cama.[3]

Los criterios del qSOFA son:

- Alteración del nivel de conciencia evaluado por la escala de coma de Glasgow de 13 o menos.
- Presión arterial sistólica de 100 mm Hg o menos.
- Frecuencia respiratoria de 22/min o más.

Esta nueva determinación proporciona elementos para identificar a pacientes adultos con infección que probablemente tendrán evolución desfavorable. Cada ítem, de ser positivo, se puntea con un punto. Si dos de estas tres variables, se presentan de forma simultánea, la escala se considera positiva.

Lectura del qSOFA:

- Tres puntos: el paciente con sospecha de infección tiene un 23 % de riesgo de resultado desfavorable. Considera la sepsis como altamente probable.
- Dos puntos: El paciente con sospecha de infección tiene un 13 % de riesgo de resultado desfavorable. Considera la sepsis como probable.
- Un punto: El paciente con sospecha de infección tiene un 3 % de riesgo de resultado desfavorable. Considera la sepsis como posible.

Existen criterios específicos para evaluar el grado de disfunción de cada órgano al aplicar la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). De acuerdo con este último consenso la disfunción de órganos se puede representar por el aumento de dos puntos o más en la puntuación del SOFA, lo cual se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10 %.[4]

La puntuación del SOFA inicial se presume que es cero a menos que se sepa que el paciente sufre disfunción orgánica (aguda o crónica) antes del inicio de la infección. La puntuación SOFA no se debe emplear como herramienta terapéutica, sino para caracterizar clínicamente al paciente séptico.

Tratamiento de la sepsis

La sepsis es una emergencia médica que exige a la intervención inmediata y oportuna no solo para mejorar la supervivencia en el momento de presentación (“el tiempo cero”), sino también durante las horas subsecuentes.[3]

En la primera hora se recomienda:

- Medir el nivel de lactato: Si el lactato inicial es elevado (mayor que 2 mmol/L), debe volver a medirse entre 2 y 4 h para guiar la reanimación con fluidos a fin de normalizarlo. El lactato sérico ha de interpretarse en el contexto clínico y tras descartar otras causas de incremento, pero es necesario destacar que, en condiciones iniciales de *shock*,

donde todo se torna más complejo, puede existir hipoperfusión sin hipotensión arterial. En cualquier caso, en una estrategia guiada por el lactato se ha de tener cautela y solo para las primeras horas del tratamiento de pacientes en *shock* séptico en las que la hiperlactacidemia se debe a hipoperfusión tisular.
- Obtener cultivos, incluida muestras de sangre, de ser posible, antes de comenzar el uso de los antibióticos.
- Administrar antibioticoterapia empírica de amplio espectro. Si posteriormente se demuestra que la infección no existe, entonces los antimicrobianos deben suspenderse.
- Administrar fluidos intravenosos si hipotensión o lactato mayor de 4 mmol/L o después de la resucitación para mantener presión arterial media mayor o igual que 65 mm Hg.
- Administrar vasopresores de forma precoz.

El paquete de "hora-1" reduce la ventana de tiempo para llevar a cabo las intervenciones prescritas entre 3 y 6 h a 1 h, lo cual ha producido controversias. Algunos autores señalan que el paquete de la primera hora no debe adoptarse como una norma.

Fluidoterapia intravenosa (IV). La cantidad de fluidos, tanto en la etapa inicial, como en horas posteriores es controversial. Tiene importancia capital evitar balances hídricos positivos que pueden aumentar la morbimortalidad.

Se recomienda usar cristaloides como fluidos de primera línea. Dentro de ellos, compuestos balanceados (son las más parecidas al plasma y tienen un amortiguador como lactato, acetato o malato) como el Ringer lactato (mEq/L: Na^+ = 130, K^+ = 4, Ca^{++} = 1,35, Cl^- = 109, CO_3H^- = 27) de preferencia a la solución salina fisiológica 0,9 % (SSF)/cada 100 mL contiene 0,9 g de NaCl),[6] sobre todo en aquellos casos que haya recibido SSF o tengan cifras elevadas de cloro plasmático, por su menor incidencia de acidosis metabólica hiperclorémica.

La reanimación inicial con líquidos debe comenzar inmediatamente después de reconocer a un paciente con sepsis o hipotensión y lactato elevado, y debe completarse dentro de las 3 h posteriores al reconocimiento. Las directrices recomiendan que esto incluya un mínimo de 30 mL/kg de líquido cristaloide intravenoso.[6]

Aunque poca literatura incluye datos controlados para respaldar este volumen, los recientes estudios de intervención han descrito esto como la práctica habitual en las primeras etapas de la reanimación y la evidencia observacional lo apoya.

En ocasiones, es necesario el uso combinado de cristaloides y coloides (gelatinas y almidones) en proporción 3:1 a favor de los primeros. Aunque los coloides tienen tendencia a permanecer más tiempo en el espacio intravascular, depende en gran parte de la integridad del glucocáliz. En la sepsis, como en otros síndromes, hay una pérdida, lo que aumenta el paso de los coloides a través de la membrana capilar, o sea, fuga capilar al intersticio.

Actualmente existe una tendencia en considerar la posibilidad de reanimar con fluidoterapia mixta con cristaloides balanceados y con albúmina (más al 20 % que al 4 %), para los pacientes que necesiten altas cantidades de los primeros o ya estén en tratamiento con dosis elevadas de vasopresores y tengan la albúmina plasmática menor que 30 g/L.

Se requieren grandes volúmenes de fluidos intravenosos, generalmente en bolos, tras lo cual se debe evaluar (de forma evolutiva) el estado hemodinámico mediante:[7]

- La respuesta a la elevación pasiva de las piernas.
- Presencia o ausencia de elementos clínicos de edema pulmonar.
- La tensión arterial.
- La perfusión tisular.
- El ritmo de la diuresis.
- El colapso o la distensibilidad de la vena cava mediante ecocardiografía o ultrasonido.

Se recomiendan las variables dinámicas como la variación de la presión sistólica o la variación de la presión del pulso (VPP), variación de volumen sistólico (VVS), sobre las estáticas para predecir la respuesta a líquidos.[7]

El uso de la presión venosa central (PVC) como única medición para guiar la resucitación no se justifica, pues su capacidad para predecir respuesta a la administración de fluidos cuando está normal (entre 8 y 12 mm Hg), es limitada.

Dado el posible deterioro orgánico y el aumento de la mortalidad asociado con un exceso de volumen, es necesario individualizar el tratamiento.

Control de la glucemia. La cifra estimada para comenzar con terapia insulínica es de 10 mmol/L (180 mg/dL).

Se recomienda mantener las glucemias en el rango entre 7,8 y 10,0 mmol/L (140-180 mg/dL), una vez que la terapia insulínica haya comenzado. Para mantener el control de la glucemia, se recomienda el método de infusión de insulina simple intravenosa continua. El monitoreo de la glucemia es esencial para evitar la hipoglucemia. Existen diferentes protocolos para el manejo de la hiperglucemia, pero para su aplicación es requisito indispensable el apoyo del equipo de enfermería, la posibilidad de monitorear la glucemia de forma horaria o con la frecuencia que se estime y contar con bombas de infusión o jeringas perfusoras.[1]

La insulina a utilizar siempre será insulina simple U-100, en infusión continua, a razón de 0,1 a 0,2 UI/kg/h.

Uso de hemoderivados. Su empleo debe ser como sigue:

- Transfusión de glóbulos rojos: 2 unidades si la hemoglobina menor de 7 g/dL o saturación de sangre en vena cava superior inferior al 70 % y hematocrito menor que 30.
- Infundir plaquetas si el conteo total es inferior a 5000; considerarlo entre 5 000 y 30 000 si riesgo significativo de sangrado.
- Infusión de plasma fresco, plasma rico en plaquetas o crioprecipitado o factores específicos de la coagulación según el caso.

Profilaxis de las úlceras de estrés:

- Ranitidina: entre 50 y 100 mg vía intravenosa cada 12 h.
- Sucralfato 1 g cada 6 h por vía enteral u oral.
- Omeprazol 40 mg/día por vía oral o vía intravenosa.

Profilaxis de la trombosis venosa profunda con heparinas de bajo peso molecular a razón de un vial entre 0,3 y 0,6 mL por vía subcutánea/día. Dicha dosis puede variar según el tipo de heparina (se prefiere a la heparina sódica).

Terapia inmunológica con Intacglobin® o terapia estimulante de leucocitos según proceda.

Tratamiento del dolor:

- Dipirona: (ámpula 600 mg) entre 1 y 2 ámpulas cada 8 o 6 h, vía intramuscular.
- Tramadol: (ámpula 100 mg) 1 ámpula vía intravenosa cada 6 u 8 h asociado a dimenhidrinato (ámpula 50 mg) 1 ámpula cada 6 u 8 h vía intravenosa, u ondansetrón (ámpula 4 mg) cada 6 u 8 h, vía intravenosa según sea necesario. También se puede administrar en infusión continua.
- En pacientes ventilados, aplicar régimen de sedo-analgesia en infusión continua en jeringa perfusora con midazolam (ámpula 10 mg). Dosis: entre 0,05 y 0,2 mg/kg/h más ketamina (bulbo 500 mg). Dosis: entre 0,7 y 1,2 mg/kg/h, o midazolam (ámpula 10 mg) más morfina (ámpula de 10 y 20 mg). Dosis: entre 1 y 2 mg/hora vía intravenosa, o midazolam como única opción.

Corrección de la acidosis metabólica: Usar bicarbonato solo si el pH es menor que 7,10, el bicarbonato estándar es inferior a 15 y/o el exceso de base inferior a -10.

Aseo de la cavidad bucal: Emplear hibitane acuoso tres veces al día en aquellos pacientes que no puedan realizar el aseo por medios propios con cepillo y pasta dental.

Tratamiento antimicrobiano

Se realizará de forma empírica y precoz (idealmente en la primera hora para pacientes con elevada probabilidad de sepsis o en *shock*), previa obtención de las muestras necesarias para cultivos, aunque la administración de los antibióticos no se puede retrasar por demora en la toma de muestras. En pacientes con sepsis posible sin *shock*, se sugiere antimicrobianos dentro de un periodo de 3 h en lo que se confirma la sepsis.

En pacientes con sospecha de sepsis o *shock* usar procalcitonina, además de la evaluación clínica, para para monitorear la terapéutica, incluso para decidir la suspensión del ciclo.[8,9]

El tratamiento se impondrá en dependencia de los elementos clínicos y basados en el posible patógeno involucrado, con cobertura de amplio espectro. Siempre administrarlos por vía parenteral a la dosis máxima recomendada, para asegurar niveles séricos y tisulares adecuados.

La terapia empírica será reducida o ajustada cuando se identifiquen los patógenos y se caracterice la sensibilidad o se compruebe mejoría clínica. El aislamiento de un organismo infectante permite la desescalada de la terapia antimicrobiana. El desescalamiento de la terapia antimicrobiana es un puntal principal de las estrategias para disminuir la resistencia bacteriana.[9]

Hay que monitorear reacciones adversas, sobre todo la disfunción hepática y renal y reajustar la dosis de los fármacos según sea necesario.

No se recomienda el uso de antibiótico como terapia sistémica profiláctica, en pacientes con estados inflamatorios de origen no-infeccioso.

La estrategia de dosificación de antimicrobianos se debe optimizar basada en la farmacocinética y farmacodinámica de cada medicamento, por ejemplo, utilizar dosis de carga según se recomiende, utilizar betalactámicos en infusión mejor que en bolos intravenosos.[10]

En pacientes con alta sospecha de infección por *Staphylococcus* resistente a meticilina, se recomienda tratamiento empírico con cobertura para dicho patógeno.

Si existe alto riesgo de patógenos multidrogorresistentes (MDR), usar dos antibióticos con cobertura para gramnegativos.

Si existe un adecuado control del foco infeccioso, es mejor usar ciclos cortos de antibióticos que ciclos largos.

Directrices para el tratamiento empírico adecuado:

- Conocer el mapa microbiológico de la unidad con los niveles de sensibilidad y resistencia de los patógenos circulantes y en lo posible del servicio de donde proviene el enfermo.
- Intentar siempre la búsqueda del foco infeccioso.
- Buscar, si los hubiera, cultivos previos del propio enfermo.
- Solicitar lo antes posible los cultivos que procedan.
- No utilizar desde el inicio todos los antimicrobianos disponibles, sino de forma juiciosa y escalonada, a excepción de aquellos pacientes con rápido deterioro clínico, en los que se producirán saltos en la política antimicrobiana.
- Estratificar el estado de la sepsis del paciente.
- Valorar la existencia o no de neutropenia, estado nutricional y si está esplenectomizado o no.
- Tener en cuenta factores de riesgo o estados de inmunosupresión.
- Evaluar si la infección es adquirida en la comunidad o nosocomial.

Tratamiento antimicrobiano empírico según localizaciones más frecuentes del foco infeccioso:

Neumonía grave extrahospitalaria:

- Cefalosporinas de tercera generación: emplear una u otra:
  - Ceftriaxona: (bulbo 1 g) 1 g/día o 1 g cada 12 h, por vía intravenosa.
  - Cefotaxima: (bulbo 1 g) dosis total 3 a 6 g, repartidos cada 8 h, vía intravenosa.
- Betalactámico con inhibidor de betalactamasas (IBL) del tipo de:
  - Amoxicilina/sulbactam (bulbo 500 y 250 mg) entre 1 y 2 g cada 8 h. Combinar cualquiera de estas opciones con macrólidos del tipo: azitromicina (tableta 500 mg/cápsula 250 mg) 500 mg/día por 3 días. Hay autores que recomiendan extender el ciclo a 6 días.

Puede utilizarse como alternativa a los macrólidos: levofloxacina (bulbo 500 mg/ tableta 500 mg) 1 bulbo cada 12 h el primer día y luego continuar con 1 bulbo diario.

Si se sospecha patógenos anaerobios, se recomienda:

- Clindamicina: (ámpula 600 mg) 1 ámpula cada 8 h.
- Metronidazol: (bulbo 500 mg) 1 bulbo cada 8 h.

Neumonía nosocomial precoz: emplear una de las dos opciones:

- Cefalosporinas de tercera generación (ver dosis anterior) o cuarta generación:
  - Cefepime: (bulbo 1 g) dosis total 6 g, repartidos cada 8 o 12 h, por vía intravenosa.
  - Betalactámico con IBL (ver dosis anterior) combinados con levofloxacina (ver dosis anterior) o moxifloxacina (bulbo 400 mg) 1 bulbo diario, vía intravenosa.

Si se sospecha Staphylococus aureus resistente a la meticilina: Vancomicina (bulbo 500 mg) 2 bulbos cada 12 h, por vía intravenosa.

Neumonía nosocomial tardía: emplear una de las siguientes opciones:

- Cefalosporinas de tercera generación:
  - Ceftazidima: (bulbo 1 g) entre 1 y 2 g cada 8 h, vía intravenosa; dosis máxima: 6 g.
- Cuarta generación o betalactámicos con IBL:
  - Ticarcilina/clavulánico: bulbo 3 g/100 mg cada 4 u 8 h.
  - Piperacilina/tazobactam: (bulbo 2,25 g) entre 1 y 2 bulbos cada 4 o 6 h, vía intravenosa.
  - Imipenem: (bulbo 500 mg) 1 bulbo por vía intravenosa cada 6 h.
  - Meropenem (bulbo 500, 1000 mg) entre 1 y 2 g cada 8 h, combinado con: gentamicina (ámpula 80 mg) entre 3 y 5 mg/kg/día, por vía intravenosa, o amikacina (bulbo 500 mg) entre 15 y 20 mg/kg/día, por vía intravenosa. También se puede utilizar ciprofloxacina (bulbo 200 mg) entre 1 y 2 bulbos cada 8 o 12 h, por vía intravenosa.
  - Si se sospecha presencia de *Pseudomonas* se debe asociar aminoglucósidos.

Infección intraabdominal: utilizar alguna de estas alternativas:

- Cefalosporinas tercera generación más aminoglucósidos más metronidazol.
- Amoxicillin/sulbactam más aminoglucósidos más metronidazol, o fluoroquinolonas más aminoglucósidos/monobactámicos (aztreonam, bulbo 1 g. Dosis total: hasta 6 g/día, repartidos cada 8 h) más metronidazol, o piperacilina/tazobactam más aminoglucósidos más metronidazol, o meropenem más aminoglucósidos, con metronidazol o sin este.

Infección del sistema nervioso de origen bacteriano: Ceftriaxona (en este caso a razón de 2 g cada 12 h) o cefotaxima más vancomicina, hasta contar con cultivos. Si el cultivo es negativo a *Staphylococcus*, entonces retirar la vancomicina.

Si hay sepsis posneurocirugía o postraumática administrar ceftazidima/cefepime más vancomicina.

Infección urinaria grave:

- Cefalosporina de tercera o cuarta generación o fluoroquinolonas más aminoglucósidos.
- Los aminoglucósidos se utilizarán en monoterapia, exclusivamente en los casos de infección del tracto urinario.

Antimicrobianos para uso intratecal:

- Vancomicina: 5 a 20 mg/día.
- Gentamicina: 4 a 8 mg/día.
- Tobramicina: 5 a 20 mg/día.
- Amikacina: 5 a 50 mg/día.
- Polimixina B: 5 mg/día.
- Colistina (polimixina E): 10 mg/día o 5 mg cada 12 h.
- Quinupristin/dalfopristin: 2 a 5 mg/día.
- Teicoplanina: 5 a 40 mg/día.
- Amphotericin B desoxicolato: 0,1 a 1 mg/día.

Si se sospecha *Staphylococcus aureus* en cualquier foco infeccioso:

- Vancomicina: (bulbo 500 mg) 1 g cada 12 h, por vía intravenosa: se debe diluir el bulbo en 100 o 200 mL de solución salina 0,9 % e infundirlo en 60 min, o teicoplanina entre 200 y 800 mg/diarios por vía intravenosa o intramuscular. Solo si existiera contraindicación para el uso de la vancomicina.
- Linezolid: 600 mg cada 12 h, por vía intravenosa.

Los antimicrobianos utilizados frente al *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en cualquier foco infeccioso, así como aquellos con espectro antipseudomona y contra patógenos del género Acinetobacter, se relacionan en la tabla 15.1.

Otros focos infecciosos importantes:

- En pacientes con endocarditis infecciosa a válvula protésica se han reportado buenos resultados con:
  - Rifampicina más vancomicina más gentamicina.
- En infección por cepas multirresistentes de *P. aeruginosa* y de *Acinetobacter*:
  - Colistina o polimixina E (bulbo 100 mg). Dosis: entre 3 y 5 mg/kg/día, vía intravenosa, siempre en combinación terapéutica con carbapenémicos, aminoglucósidos, fosfomicina.
- En neumonías por *A. baumanii* o *P. aeruginosa* multidrogorresistente:
  - Colistina nebulizada: 80 mg cada 12 h. También se ha ensayado: tobramicina nebulizada: 80 mg cada 12 h.

Tabla 15.1 Antimicrobianos frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, antipseudomona y contra patógenos del género Acinetobacter

Antimicrobianos	Tipo	Medicamento
Frente a Staphylococcus aureus resistente a la meticilina	Glicopéptidos	Vancomicina, teicoplanina
	Lipopéptidos	Daptomicina (se inactiva por el surfactante pulmonar)
	Oxazolidinonas	Linezolid (recomendado en la disfunción renal)
	Otros	Imipenem más fosfomicina. Cefalosporinas de quinta generación
Con espectro antipseudomona	Penicilinas antipseudomónicas	Ticarcillina, piperacillina/ tazobactam
	Combinación de penicilinas + inhibidor de betalactamasas	Ticarcillina/clavulánico, piperacillina/ tazobactam
	Tercera generación de cefalosporinas	Ceftazidime, cefoperazone
	Cuarta generación de cefalosporinas	Cefepime
	Monobactámicos	Aztreonam
	Carbapenémicos	Imipenem, meropenem
	Fluoroquinolonas	Ciprofloxacina y levofloxacina
Con espectro anti-Acinetobacter	Carbapenémicos	Meropenem, imipenem
	Polipéptidos	Polimixina B y colistina (polimixina E)
	Tetraciclinas	Tigeciclina
	Aminoglucósidos	Amikacina

Otros antibióticos:

- Ceftazidima/avibactam: mayor actividad frente a *P. aeruginosa* y enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE); es el primer antibiótico de esta familia activo frente a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (KPC).
- Ceftolozano/tazobactam: Ofrece una actividad significativamente superior frente a *P. aeruginosa*, enterobacterias productoras de BLEE y *Bacteroides fragilis*. No es activo frente a metalo-beta-lactamasas y *Enterobacterias* productoras de carbapenemasas.

Es importante la utilización del cultivo con antibiograma y de la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Alternativas en infecciones fúngicas:

- Anfotericina B desoxicolato.
- Anfotericina B liposomal.
- Equinocandinas (caspofungina, anidulafungina, micafungina).

Tratamiento no farmacológico

En el tratamiento no farmacológico se indica:

- Soporte con oxígeno húmedo por tenedor o máscara facial a razón de 3 a 4 L/min, con monitoreo continuo de la saturación por pulsioximetría.
- Soporte ventilatorio en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada. En pacientes con buen nivel de conciencia y hemodinamia adecuada, valorar ventilación no invasiva. En ocasiones, la intubación y el soporte ventilatorio mecánico tienen como criterio, en casos de encefalopatía y depresión del nivel de conciencia, el de protección de la vía aérea.
- En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo se deben utilizar estrategias de ventilación protectoras con volúmenes corrientes bajos (entre 5 y 7 mL/kg de peso corporal predicho = PBW), manipulaciones de la FIO_2, la PEEP y de la relación I/E, tratando siempre de mantener la presión meseta menor o igual que 30 cm de H_20, una tensión arterial de oxígeno (PaO_2) entre 55 y 80 mm Hg y una saturación entre 88 y 95 %.
  - Mujeres: PBW = 45,5 + 0,91 (talla - 152,4)
  - Hombres: PBW = 50 + 0,91 (talla – 152,4).[1]
- Métodos de depuración extrarrenales en pacientes con insuficiencia renal aguda o cualquier otro criterio para ello.
- Plasmaféresis en pacientes con falla hepática según necesidad.

Tratamiento higiénico-dietético. En aquellos pacientes con trastornos de conciencia y sometidos a régimen de ventilación mecánica, se prescribe posición en cama en ángulo de 30 grados, para facilitar el drenaje venoso cefálico y evitar eventos de broncoaspiración. En pacientes con otras condicionantes se permitirá la posición de sentado o semisentado en el lecho o fuera de la cama. En caso de que proceda la deambulación libre, siempre será supervisada por el personal de salud y previa toma de la tensión arterial.

Nutrición precoz del paciente a razón de 20 a 25 kcal/kg de peso/día, preferiblemente enteral o mixta (enteral/parenteral), la cual se debe reajustar según las condiciones del paciente y se deberá minimizar o suspender en situaciones de deterioro hemodinámico (véase protocolo de nutrición en el paciente crítico).

Resucitación metabólica. Se propone la utilización de ácido ascórbico, vitamina A y tiamina.

Tratamiento rehabilitador. Fisioterapia pasiva de miembros en paciente confinados a cama de forma obligatoria, al menos una sesión al día. Fisioterapia respiratoria en posoperados de cirugía de tórax y abdomen y para pacientes ya destetados de la ventilación mecánica.

Comienzo de ejercicios activos y de deambulación, si procede, también forma parte de la terapia rehabilitadora y como profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

Rotar la posición en el lecho como profilaxis o tratamiento de las úlceras por presión.

Terapia quirúrgica. Drenaje o evacuación del foco infeccioso, retirada de fuentes probables de infección como catéteres y prótesis y resolver quirúrgicamente cualquier obstrucción de las vías urinarias, biliares, o de cualquier otra índole.

Criterios para traslado:

- Paciente estable en sus funciones vitales.
- Ausencia de fiebre.
- Más de 48 h fuera de la ventilación mecánica.
- Más de 48 h sin necesidad de aminas vasoactivas para el sostenimiento hemodinámico.
- Puntaje en la escala de coma de Glasgow por encima de 12 puntos.
- Tolerancia de la vía enteral de alimentación.
- Ausencia de trastornos hidroelectrolíticos severos.

Tratamiento del *shock* séptico

Las bases del tratamiento incluyen estabilización hemodinámica mediante reposición de volumen agresiva y precoz durante las primeras 3 h hasta lograr:[1]

- Presión venosa central: entre 8 y 12 mm Hg o entre 11 y 16 cm de agua.
- presión arterial media mayor o igual a 65 mm Hg.
- Saturación venosa central o venosa mixta: mayor o igual que 70 %.
- Diuresis mayor o igual que 0,5 mL/kg/h.
- Normalización de valores de lactato.

Logrado el objetivo inicial, tener en cuenta las siguientes variables:

- Si presión venosa central: entre 8 y 12 mm Hg o entre 11 y 16 cm de agua.
- Si hematocrito mayor o igual que 30 y saturación venosa central en cava superior o aurícula derecha (SVC) menor o igual que 70 %, dobutamina a razón de 5 a 20 µg/kg/min.
- Si hematocrito menor que 30 o saturación venosa central menor que 70 %, transfundir dos unidades de glóbulos rojos.

Tratamiento farmacológico:

- Si persiste hipotensión arterial o lactacidemia mayor que 3 mmol/L:
  - Vasopresores: Noradrenalina: entre 5 y 20 µg/kg/min hasta lograr presión arterial media mayor o igual que 65 mm Hg (fármaco de primera línea).
  - Vasopresina: Infusión entre 0,01 y 0,03 unidades/min.

  - Si coexiste disfunción cardiaca con hipoperfusión persistente a pesar del estado hemodinámico y de la presión arterial, se recomienda añadir dobutamina.
- Si hay *shock* refractario a pesar de las medidas anteriores utilizar:
  - Glucocorticoides: hidrocortisona entre 50 y 100 mg vía intravenosa cada 8 h o en infusión continua para 24 h hasta resolver el *shock* o dosis máxima por 7 días. En el paciente crítico puede existir insuficiencia corticoidea relativa. Los mecanismos implicados son varios. Ocurre un daño estructural mediado por procesos hipóxico-isquémicos y hemorrágicos. A nivel molecular, la sobreexpresión de iNOS favorecida por la presencia de IL-1 y TNF alfa conduce a apoptosis celular. La capacidad de almacenamiento de cortisol es muy limitada y, en situación de riesgo, las concentraciones plasmáticas se hallan en su punto máximo, por lo que no existe margen de respuesta frente a una noxa superior. Boonen y colaboradores observaron que los pacientes críticos que fallecen tras superar la fase aguda de la enfermedad presentan en la cápsula suprarrenal mayor desestructuración y atrofia, con menores peso y concentración de colesterol que los pacientes críticos que fallecen durante la fase aguda o los pacientes no críticos. Sobre la base de estos mecanismos, los corticoides pueden tener un papel crucial en el tratamiento de sustitución en el contexto de la insuficiencia suprarrenal relativa de los pacientes con sepsis.

Ver tratamiento de la sepsis para los siguientes acápites:

- Fluidoterapia intravenosa.
- Tratamiento antimicrobiano.
- Control de la glucemia.
- Profilaxis de las úlceras de estrés.
- Profilaxis de la trombosis venosa profunda.
- Terapia inmunológica con Intacglobin® o terapia estimulante de crecimiento de leucocitos según proceda.
- Tratamiento del dolor.
- Corrección de acidosis metabólica.
- Aseo de la cavidad bucal con hibitane acuoso.
- Tratamiento higieno-dietético
- Resucitación metabólica.
- Tratamiento rehabilitador.
- Terapia operatoria.

La figura 15.2 muestra el algoritmo diagnóstico y terapéutico en la sepsis del paciente crítico.

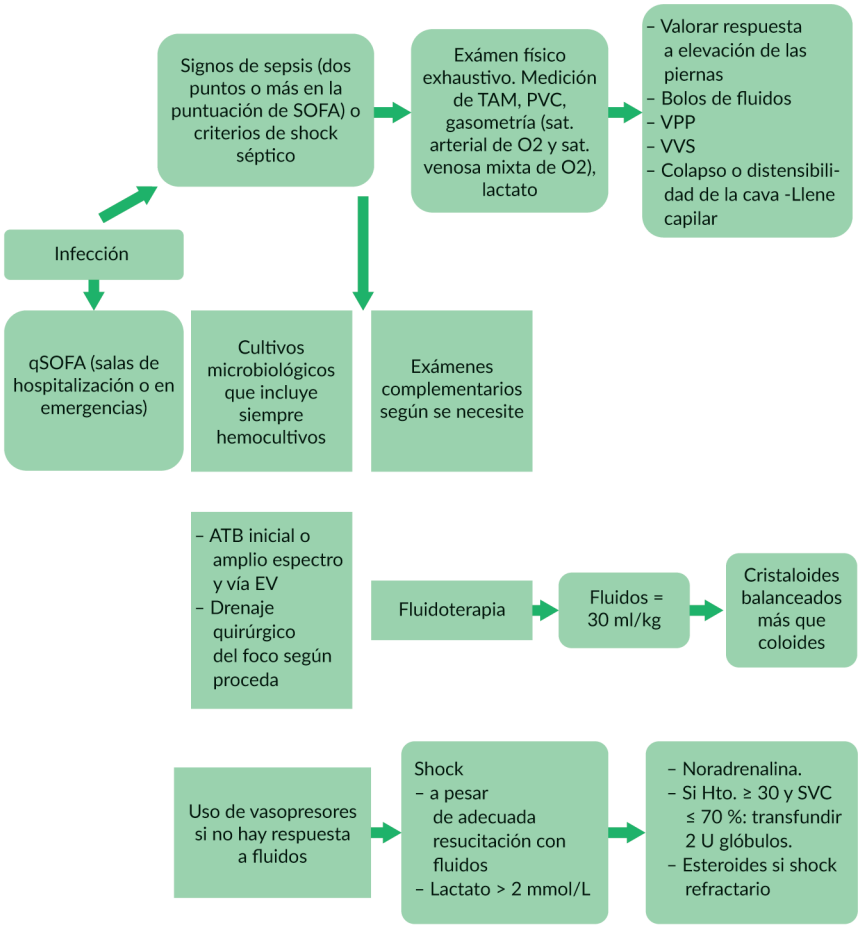


Fig. 15.2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en la sepsis del paciente crítico. *Leyenda:* TAM, tensión arterial media. PVC, presión venosa central. VPP, variación de la presión de pulso. VVS, volumen sistólico. ATB, tratamiento antibiótico. SVC, síndrome de vómitos cíclicos.

Referencias bibliográficas

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and Ssptic shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-1143 DOI: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337
2. Larrondo HM, León DO, Martínez JL, Hart M, Menéndez L. Sepsis en el paciente crítico. En: Rodríguez HM, Alfonso LA, editores. En: Manual de prácticas médicas, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. 4ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018. p.1-24.

3. Llopis RF, López RI, Miro O, García JE, Jiménez AJ, González del Castillo J. Mapa de la situación actual de la atención a la sepsis en los servicios de urgencias españoles. Rev Esp Quimioter. 2022;35(2):192-203 DOI: https://doi.org/10.37201/req/150.202
4. Singer M, Deutschman C, Seymour CW, Shankar Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881 13
5. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Med. 2021;122(7):474–488. DOI: https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
6. Borges M, Salaverría I, Couto A. Fluidoterapia en la sepsis y el shock séptico. Med Intensiva. 2022;46(1):14-25. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.03.012
7. Caballer A, Nogales S, Gruartmoner G, Mesquida J. Monitorización hemodinámica en la sepsis y el shock séptico. Med Intensiva. 2022;46(1):38-48. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.02.010
8. Palencia HE, González CJ, Ramasco F, Candel FJ, Sánchez B, von Wernitz A, et al. Documento de consenso para la implantación y desarrollo del código sepsis en la comunidad de Madrid. Rev Esp Quimioter. 2019;32(4):400-409. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719654/
9. Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, Jan DeWaele J, et al. Initial antimicrobial management of sepsis. Crit Care. 2021;25(1):307 DOI: https://doi.org/10.1186/s13054-021-03736-w
10. Sulaiman H, Roberts JA, Abdul Azis MH. Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos. Farm Hosp. 2022;46(3):182-190. DOI: https://doi.org/10.7399/fh.13170

Sepsis puerperal

Alexis Martínez Valdés, Nora Lim Alonso, Armando Pardo Núñez, Liliam Menéndez Quintana

La sepsis está entre las primeras causas de morbimortalidad materna. La mortalidad materna constituye uno de los indicadores considerados importantes para medir el nivel socioeconómico y el estado de salud de la población en un país. Las causas más comunes diagnosticadas en cuidados intensivos incluyen aborto séptico, corioamnionitis, sepsis puerperal, tromboflebitis pélvica séptica, aunque también pueden existir causas no obstétricas. La sepsis puerperal es la infección del tracto genital que ocurre desde el periodo trascurrido entre la rotura de membranas o el nacimiento y los 42 días del posparto.[1]

Se trata de una infección quirúrgica y puede tener lugar en la herida placentaria del parto normal, en la episiotomía, desgarro o cesárea. Mil mujeres mueren cada día por complicaciones relacionadas al embarazo o parto según datos de la Organización Mundial de la Salud. La mayoría de estos fallecimientos ocurren en países en vías de desarrollo y pueden prevenirse. Más del 1 % de las mujeres embarazadas ingresan en las salas de cuidados intensivos, lo que representa más del 3 % de todos los ingresos en este tipo de unidades. La unidad de cuidados intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras cumple con la misión asignada por la Comisión de Atención a la Materna Crítica del Ministerio de Salud Pública con el propósito de ayudar a alcanzar las metas de salud para el milenio y optimizar la atención del Programa de Atención Materno Infantil, por lo que constituye una prioridad la más esmerada atención a la obstétrica portadora de sepsis puerperal.[2,3]

Criterios diagnósticos

Presencia de uno o más de los siguientes datos clínicos:

- Dolor pélvico.
- Flujo vaginal anormal.

- Flujo fétido transvaginal.
- Retardo en la involución uterina
- Fiebre mayor que 38 °C.

Presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociado a foco infeccioso documentado en el tracto genital o su sospecha (uno o más de los siguientes datos):

- Temperatura mayor de 38 °C (o menor de 36 °C).
- Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos/min.
- Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/min o $PaCO_2$ menor de 32 mm Hg.
- Conteo de glóbulos blancos mayor de 12 000 células/mm^3, menor de 4000 células/mm^3 o más de 10 % de formas inmaduras.

Presencia de sepsis severa/*shock* séptico asociado a foco infeccioso documentado en el tracto genital o su sospecha y expresado en los siguientes:

- Disfunción orgánica.
- Evidencias de perfusión orgánica alterada y/o hipotensión arterial (presión arterial sistólica menor o igual que 90 mm Hg; o una presión arterial media menor que 70 mm Hg; o una disminución de la presión sistólica de 40 mm Hg o más en adultos; o menos de 2 veces lo normal para la edad en relación a las cifras basales en ausencia de otras causas de hipotensión) que no responden al aporte adecuado de volumen y necesidad de fármacos vasopresores.

Las anormalidades en la perfusión se manifiestan por:

- Relación PaO_2/FiO_2 no superior a 280 (en ausencia de enfermedad pulmonar o cardiovascular).
- Acidosis láctica.
- Oliguria (diuresis menor de 0,5 mL/kg de peso real al menos por una hora).
- Alteración aguda del estado mental.

Cuadro clínico. Dependerá del sitio en el que se encuentre la infección: Endometrio, pelvis, mamas, tracto urinario, herida, venas, mamas, pulmones. Fiebre y escalofríos, Dolor en flancos, disuria, eritema, signos flogísticos y secreción de la herida quirúrgica o episiotomía, dolor abdominal, venas palpables de la pelvis, loquios malolientes, congestión y/o eritema mamario, síntomas respiratorios.

Clasificación:

- Endometritis posparto.
- Absceso pélvico.
- Infección de la herida.
- Infección de la episiotomía o infección del tracto urinario o mastitis.
- Tromboflebitis pélvica séptica.

Pruebas diagnósticas o confirmatorias:

- Hematocrito, hemoglobina, leucograma con diferencial, lámina periférica.
- Conteo de plaquetas, tiempo de protrombina, INR, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno.
- Glucosa, creatinina, urea.
- Gasometría en sangre arterial y venosa mezclada (si catéter de flotación implantado).
- Ionograma.
- Ácido láctico.
- TGO, TGP, GGT, FAL, bilirrubina.
- Estudios imagenológicos que se requieran: radiografías (tórax, abdomen simple); ultrasonido abdominal, tomografía computarizada y cualquier otro estudio que sea necesario para orientar u confirmar diagnóstico.
- Cultivos de loquios, herida quirúrgica, colecciones o secreciones con tinción de Gram.
- Hemocultivos, urocultivos.

Recomendaciones terapéuticas

Primer esquema. Antibioticoterapia inicial empírica: una cefalosporina de tercera o cuarta generación más aminoglucósidos más metronidazol. Siempre por vía intravenosa:

- Cefalosporinas de tercera generación:
  - Ceftriaxona (rocephin®, bulbo 1 g, polvo liofilizado). Dosis: entre 1 y 2 g/día, por vía intravenosa. La infusión continua es superior al bolo intravenoso cada 12 h por sobrepasar este último la capacidad de unión a la proteína transportadora.
  - Cefotaxima (bulbo 1 g, polvo liofilizado). Dosis: entre 3 y 12 g/día por vía intravenosa.
- Cefalosporinas de cuarta generación:
  - Cefepime (bulbo 1 g polvo liofilizado). Dosis: 2 g por vía intravenosa cada 8 u 12 h.[4-6]
- Aminoglucósidos:
  - Gentamicina (ampolletas 10 mg /1 mL y 80 mg/2 mL). Es el aminoglucósido inicial. Dosis múltiples: Dosis carga de 2 mg/kg por vía intravenosa y seguir con 1,7 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h. Diluir entre 50 y 100 mL de solución salina y pasar en no menos de 30 min. Si hay fallo renal, ajustar la dosis. Dosis única: 5,1 mg/kg por vía intravenosa por día (7 días si el paciente está crítico).
  - Amikacina: Bulbo 500 mg/2 mL. Por considerarse un antibiótico estratégico se recomienda como segunda opción en sepsis por gérmenes susceptibles si hay resistencia a la gentamicina. Dosis múltiples: 7,5 mg/kg por vía intravenosa, cada 12 h. Diluir entre 50 y 100 mL de solución salina y pasar en no menos de 30 min. Si hay fallo renal, ajustar la dosis. Dosis única: 15 mg/kg/día, por vía intravenosa.
  - Metronidazol: (bulbo 500 mg /100 mL) dosis de ataque 15 mg/kg/día, por vía intravenosa y seguir con 7,5 mg/kg/día, por vía intravenosa cada 6 h. No exceder 4 g en 24 h. Si hay fallo renal, ajustar la dosis.

Si hay reacción secundaria a penicilina o betalactámicos usar ciprofloxacina: bulbo 200 mg/100 mL: 400 mg por vía intravenosa cada 12 h (1200 mg/24 h) en no menos de 30 min.

Evolutivamente y teniendo en cuenta el comportamiento clínico pueden considerarse otras combinaciones terapéuticas de no contar aún con los resultados microbiológicos.

Una vez recibido los cultivos y sus antibiogramas, se tomará en cuenta la respuesta clínica y el criterio microbiológico para dirigir el tratamiento antimicrobiano específico.

Si se aísla un germen en los cultivos realizados y la respuesta clínica al tratamiento empírico inicial es buena, se recomienda no cambiar antibióticos, aunque su estudio de sensibilidad no se corresponda.

Si aparecen nuevos signos de infección o empeoran los existentes, deben repetirse las tomas de muestras para cultivo y aumentar el escalón terapéutico.

Si es necesario valorar cambio de antibiótico por mala evolución clínica y no hay resultado de cultivos disponibles, tomar conducta por consenso según los esquemas terapéuticos siguientes.

Segundo esquema. Su forma de uso siempre será por vía intravenosa: Ceftazidima (bulbo 1 g, polvo liofilizado), dosis: 6 g por día más ciprofloxacina (considerar como alternativos ceftazidima más amikacina).

Tercer esquema:

- Cefepime: (bulbo 1 g, polvo liofilizado) entre 4 y 6 g/día por vía intravenosa, si no ha sido usado, más otro fármaco asociado de ser necesario.
- Meropenem: (bulbo 0,5 y 1 g, polvo liofilizado) 3 g/día, por vía intravenosa más otro fármaco asociado de ser necesario.

Cuarto esquema. Penicilinas con inhibidores de lactamasas:

- Piperacilina/tazobactam (bulbo: piperacilina 1 g más tazobactam 250 mg, polvo liofilizado). Dosis: 300 mg/kg/día, vía intravenosa (sobre la base de la piperacilina) más otro fármaco asociado de ser necesario.
- Amoxicilina/sulbactam. (Bulbos amoxicilina (500 mg) más sulbactam (250 mg). Dosis. 150 mg/kg/día, por vía intravenosa (100 mg/kg de amoxicilina con 50 mg/kg sulbactam) en cuatro subdosis.

El aislamiento de *Staphylococcus aureus meticilina resistente* (SAMR) obliga al tratamiento con glicopéptidos: Vancomicina (bulbo 500 mg). Dosis: 30 mg/kg/día por vía intravenosa o 1 g en 3 o 4 subdosis o linezolid (bulbo 600 mg). Dosis: 600 mg cada 12 h.

El aislamiento de Gram negativos multirresistentes, principalmente *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, obliga al tratamiento con meropenem o colistina.

Colistina (polimixina E). Se encuentra en el cuadro básico nacional de medicamentos como colistina para uso parenteral en forma de bulbos de 100 mg (1 mg /12 500 UI) y se presenta internacionalmente como colistimetato de sodio®. Dosis: 100 mg cada 6 u 8 h.

Tratamiento médico no medicamentoso:

Medidas generales:

- Confeccionar la historia clínica detallada luego del ingreso en la unidad.
- Garantizar monitoreo cardiovascular continuo.
- Crear un acceso venoso: optar por una vena central (yugular interna preferiblemente) para favorecer, además, la disponibilidad de monitorización de la presión venosa central (PVC).
- Monitorear los signos vitales cada una hora.
- Medir diuresis miccional (si la paciente coopera) o mediante colocación de sonda vesical, en cuyo caso la medición será horaria.
- Colocar una sonda nasogástrica (SNG).
- Tomar muestra de sangre a su llegada para exámenes de laboratorio y realización de hemocultivos.
- Realizar cultivos (hemocultivos y urocultivos) diarios y con antibiograma
- Realizar cultivo de las secreciones de la herida quirúrgica o de drenajes abdominales si los tuviera, diariamente.
- Realizar cultivo de secreciones respiratorias diariamente, si la paciente estuviera intubada.
- Proteger la mucosa gástrica con el empleo de sucralfato (tabletas 1 g/sobres 1 g) a dosis de 1 g cada 6 h.

Medidas específicas y dirigidas: [6-8]

- Estabilización hemodinámica: Fluidoterapia y soporte hemodinámico:
  - Una adecuada y temprana reposición de volumen es la piedra angular en la terapéutica de la sepsis grave; el empleo de vasopresores sin alcanzar apropiadas presiones de llenado cardiaco (indicado en situación de riesgo vital inminente) puede incrementar la tensión arterial media sin haber logrado una satisfactoria repleción vascular y facilitar los efectos adversos. El objetivo de la fluidoterapia en la sepsis grave es restablecer la perfusión tisular (no alcanzar un valor hemodinámico fijo predeterminado).
  - La calidad de los fluidos a infundir dependerá de la situación específica. No existe evidencia de superioridad entre coloides y cristaloides. Pueden utilizarse como expensadores plasmáticos: solución salina 0,9 %, presentación: frascos de 500 y 1000 mL. Ringer Lactato, gelatinas, almidones.

- Se debe descartar razonablemente situaciones de pérdidas líquidas o hemorragias que causan hipotensión por mecanismos distintos a la infección grave. En presencia de hipotensión arterial se administran entre 500 y 1000 mL (20 mL/kg) de cristaloides o entre 300 y 500 mL de coloides en 15 min. Se puede repetir la carga de volumen en función de la respuesta y la estimación de la volemia, así como de la reserva cardiaca y del riesgo de desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo.
- La reposición de volumen debe continuarse bajo la guía de la presión venosa central y el catéter central de flotación o Swan-Ganz.
- El objetivo hemodinámico inicial es una tensión arterial sistólica mayor o igual que 90 mm Hg o una tensión arterial media mayor o igual que 65 mm Hg. Si tras la administración de 2 a 3 litros de cristaloides o de 1 a 1,5 litros de coloides la presión venosa central es mayor que 8 mm Hg y persiste la tensión arterial media menor que 65 mm Hg, deben asociarse vasopresores. Se recomienda preferentemente el uso de noradrenalina a una dosis inicial de alrededor de 0,04 µg/kg/min (8 mg de noradrenalina en 250 mL a 5 mL/h) con incrementos de 5 mL/h cada 5 a 10 min en función de la respuesta hemodinámica. Se desaconseja la administración de adrenalina en infusión continua.
- En caso de hipotensión grave (tensión arterial sistólica menor que 70 mm Hg o tensión arterial media menor que 50 mm Hg) puede iniciarse la perfusión de noradrenalina en fases precoces de la expansión de volumen, cuando la PVC es aún menor que 8 mm Hg. Una vez conseguida una TAS mayor que 90 o TAM mayor que 65 mm Hg, se podrá considerar incrementar la dosis de infusión de la noradrenalina si la persistencia del lactato sérico elevado o la oliguria sugieren una mala perfusión tisular.
- Una vez conseguida una PVC mayor que 8 mm Hg y TAM mayor o igual que 65 mm Hg, si la $SvcO_2$ menor que 70 %, o el lactato sérico mayor que 3 mmol/L o si persisten otros signos de hipoperfusión tisular, podrá considerarse iniciar la perfusión de dobutamina asociada a las aminas vasopresoras.
- Si el hematocrito, en presencia de normo volemia, es menor de 30 volúmenes/L o la hemoglobina menor o igual que 7 g/dL: indicar transfusión de glóbulos rojos.
- La administración de plasma fresco congelado debe realizarse siempre y cuando se documente deficiencia de factores de coagulación.

– Oxigenación: Se recomienda proporcionar aporte suplementario de oxígeno para mantener saturaciones por pulsioximetría superiores al 90 %. La decisión de proceder a la intubación endotraqueal y conexión a ventilación mecánica en pacientes con sepsis grave o *shock* séptico debe obedecer a los mismos criterios clásicos de soporte ventilatorio, pero debe ser precoz y con estrategia de ventilación pulmonar protectora.
– Otras medidas:
  - Glucocorticoides. En pacientes con tratamiento esteroideo sistémico crónico es obligatorio administrar hidrocortisona intravenosa. Puede considerarse la administración de glucocorticoides en pacientes con hipotensión refractaria.

- Expansión de volumen e infusión de aminas a dosis altas. La hidrocortisona (50 mg intravenosa en bolo cada 6 h o 100 mg intravenosos cada 8 h).
- Anticoagulación: Si no existe evidencia de coagulopatía debe administrarse profilácticamente heparina de bajo peso molecular a las dosis usuales.

Terapia operatoria. El foco séptico de origen deberá ser removido o eliminado previo a su traslado al servicio de cuidados intensivos de nuestro hospital, lo cual será responsabilidad de los especialistas de Ginecobstetricia de los hospitales de procedencia. Igualmente, la necesidad de reintervención deberá ser consensuada entre los obstetras de asistencia, nuestro servicio y deberá contar con la presencia en el quirófano de un cirujano de nuestra institución.[9,10]

Complicaciones potenciales. Se pueden identificar complicaciones variadas y en todos los sistemas y aparatos, las más frecuentes son las siguientes:

- Disfunción de múltiples órganos (DMO).
- Shock séptico.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).
- Insuficiencia renal aguda.
- Neumonía asociada a la ventilación (NAV).
- Coagulopatía aguda multifactorial.

Criterios para alta o traslado. Se trasladará a la paciente hacia el servicio de Cuidados Perinatales de su hospital materno de procedencia si cumple con los siguientes criterios:

- Ninguna evidencia de disfunción de órganos.
- Control de la sepsis.
- Ventilación espontánea.
- Previa valoración y conocimiento de su obstetra de asistencia y comunicación al Programa de Atención Materno Infantil (PAMI) provincial.

Referencias bibliográficas

1. Barton JR, Sibai BM. Severe sepsis and septic shock in pregnancy. Obstet Gynecol. 2012;120:689. Disponible en: https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318263a52d
2. Bauer ME, Bateman BT, Bauer ST, Shanks AM, Mhyre JM. Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery: temporal trends and independent associations for severe sepsis. Anesth Analg. 2013;117(4):944. DOI: https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a009c3
3. Al Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenhaim HA. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and after birth: population based study in the USA. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(8):1201. DOI: https://doi.org/10.1111/jog.12710
4. Guntupalli KK, Karnad DR, Bandi V, et al. Critical illness in pregnancy: Part II: common medical conditions complicating pergnancy and puerperium. Chest. 2015;148(5):1333. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.14-2365

5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for management of sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-e1143. DOI: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337
6. Yuzuk N, Bove J, Desai R. Managing postpartum complications in the emergency department. Emerg Med Pract. 2022;24(3):1-24. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35195979/
7. Boushra M, Rahman O. Postpartum Infection. En: StatPearls. Philadelphia: StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560804/
8. Filetici N, van de Velde M, Roofthooft E, Devroe S. Maternal sepsis. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2022;36(1):165-177. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.03.003
9. Malmir M, Boroojerdi NA, Masoumi SZ, Parsa P. Factors affecting postpartum infection: A systematic review. Infect Disord Drug Targets. 2022;22(3):e291121198367. DOI: https://doi.org/10.2174/1871526521666211129100519
10. Sinkey RG. A systematic review of biomarkers associated with maternal infection in pregnant and postpartum women. Int J Gynaecol Obstet. 2021;157(1):42-50. DOI: https://doi.org/10.1002/ijgo.13747

Terapia de remplazo renal continuo

Rafael Estévez Muguercia, Hilev Larrondo Muguercia, Héctor Pérez Assef

Las terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) son un advenimiento relativamente nuevo en las áreas de terapia intensiva y han cobrado auge en estas, sobre todo desde principios de este siglo. Latinoamérica adoptó los conocimientos y experiencias de países desarrollados del norte del continente (Estados Unidos de América y Canadá) así como de Europa. En la actualidad se ha logrado gran experiencia con las terapias de reemplazo renal continuo en países como Brasil, Chile, Argentina, Colombia y México.[1]

La insuficiencia renal aguda se define como la disminución de la capacidad renal para llevar a cabo sus funciones, que puede tener aparición rápida. Esta disfunción ocasiona que se acumule agua, solutos y metabolitos tóxicos en el organismo. Esta alteración en el funcionamiento renal puede ocurrir con lesión renal evidente o sin ella o puede manifestarse como exacerbación en un paciente con una lesión previa.[2]

La incidencia de insuficiencia renal aguda en los pacientes críticos varía entre 35 y 50 %, los cuadros de sepsis son la principal causa de insuficiencia renal aguda en terapia intensiva, otras enfermedades pueden desencadenar un cuadro de insuficiencia renal aguda, como traumatismo, cirugías, cirugía cardiaca, insuficiencia cardiaca, enfermedades autoinmunitarias y a ingesta de fármacos.[3]

La insuficiencia renal aguda se vincula con mayor mortalidad en terapia intensiva. La mortalidad es cercana a 50 % cuando es concomitante con sepsis y 72 % de pacientes en terapia intensiva con insuficiencia renal aguda y su causa más frecuente fue la disfunción multiorgánica con 35 %.[4]

Los grupos de investigación de ADQUI (*Acute Dialysis Quality Initiative*) y AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) trabajaron para obtener una clasificación y propusieron las escalas RIFLE y AKIN. Ambas clasificaciones se han comparado y los resultados en cuanto a mortalidad son similares entre ambos métodos

y tienden a aumentar a medida que avanza la gravedad de la insuficiencia renal aguda. AKIN, a diferencia de RIFLE, requiere dos mediciones de creatinina en un lapso de 48 h para establecer el diagnóstico de insuficiencia renal aguda.[4]

Solo debe tomarse un criterio (flujo urinario o creatinina sérica) para clasificar. Los pacientes que reciben terapia de reemplazo renal se consideran categoría 3 independientemente de la etapa en que se inicie. Las etapas 1, 2 y 3 corresponden a las etapas R, I y F de RIFLE, respectivamente. Esta clasificación exige dos mediciones de creatinina separadas de 48 h, el primer valor es el basal para establecer el diagnóstico de insuficiencia renal aguda.[5,6] El tratamiento de la insuficiencia renal aguda varía desde la protección renal hasta la terapia de reemplazo renal, actualmente en terapia intensiva se cuenta con la herramienta de terapia de reemplazo renal continua, el objetivo de esta revisión fue reunir los conceptos, terminología, modalidades, sus principales indicaciones, así como aspectos básicos de su programación, para tratar de comprender y facilitar la prescripción de esta terapia.[7]

Se entiende por terapias de reemplazo renal continuo a un conjunto de estrategias extracorpóreas y continuas que permiten reemplazar varias de las funciones del riñón (equilibrio del medio interno, eliminación de residuos nitrogenados, eliminación de tóxicos endógenos y exógenos).[8]

Las terapias de reemplazo renal continuo funcionan sencillamente a expensas de los mecanismos básicos de cualquier método dialítico, como lo son la difusión y la convección, y gracias a las membranas utilizadas en estos procedimientos se agrega un mecanismo más que es el de Adsorción *Software* que permite programar cuánto "sacar" y cuánto "meter" de líquidos en un paciente. Nada de esto sería posible si no obtenemos la sangre a través de un catéter colocado en alguna vena de grueso calibre (femoral, yugular interna o subclavia), que nos permita su extracción adecuada.[9] La sangre extraída se hace pasar a través de un filtro con membrana semipermeable en donde se llevan a cabo los movimientos de solutos y líquidos a expensas de los mecanismos antes señalados. El movimiento de las partículas a través de la membrana semipermeable dependerá del tamaño de estas y de su concentración en sangre, así como de la interrelación de los siguientes mecanismos.[10]

Indicaciones de terapia de reemplazo renal continuo

Estas combinan los principios depurativos de convección (guiado por gradiente de presión hidrostática), de difusión (guiado por gradientes de concentración) y/o de adsorción (guiado por gradiente de afinidad iónica o hidrofóbica) es posible disponer de un amplio espectro de indicaciones, tanto de origen renal como de origen extra renal. La indicación del inicio de terapia de reemplazo renal continua no está del todo clara, la indicación precisa de este método es ante una situación clínica que requiere que se corrija el funcionamiento renal, por tanto, la decisión de en qué momento se iniciará será tomada por los médicos de terapia intensiva.

El inicio temprano de la terapia de reemplazo renal continua tiene mayor beneficio al iniciar el procedimiento de manera temprana. Las indicaciones absolutas son la acidosis

metabólica severa, la sobrecarga hídrica resistente a diuréticos, las intoxicaciones susceptibles de curarse, las alteraciones electrolíticas graves y que el paciente se encuentre hemodinámicamente inestable. Al tomar en cuenta las escalas AKIN Y RIFLE, debe iniciar la terapia en estadio I y F de RIFLE, equivalente a los estadios 2 y 3 de la escala AKIN.

Los beneficios adicionales que esta terapia ofrece es la posibilidad de mantener la eliminación de volumen y personalizar los líquidos de sustitución de acuerdo con el estado clínico del paciente y combinar los métodos de depuración, así como mantener mayor estabilidad hemodinámica por efectos clínicos y bioquímicos.

Origen renal:

- Sobrecarga de volumen igual o superior entre 10 y 20 %.
- Oliguria que no responde a diuréticos.
- Requerimientos ventilatorios en ascenso, especialmente si se relacionan a sobrecarga de volumen.
- Necesidad de aportar nutrición adecuada, especialmente cuando está limitada por restricción de volumen o anormalidades electrolíticas.
- Necesidad de aportar grandes volúmenes en medicamentos o productos derivados sanguíneos en un paciente con sobrecarga de volumen, considerar sobre 10 % de sobrecarga de volumen para indicar terapias de reemplazo renal continuo.
- Nitrógeno ureico sanguíneo entre 80 y 100 mg/dL.
- Alteraciones metabólicas de riesgo vital (por ejemplo, hiperpotasemia secundaria a lisis tumoral) refractarias a manejo médico.

En el caso de la sobrecarga de volumen de entre 10 y 20 % comienza el mayor riesgo de morbimortalidad en pacientes críticamente enfermos, pero el momento preciso de indicación de terapia de reemplazo renal continuo debe ser analizado caso a caso considerando la enfermedad de base, la función renal, el desarrollo de falla orgánica múltiple o agravamiento del paciente, la experiencia del centro hospitalario, los accesos vasculares disponibles, disponibilidad de recurso de cuidados de enfermería, entre otros elementos, pero siempre teniendo presente que mientras más precoz sea instalada la terapia de reemplazo renal continuo mejor será el pronóstico.

Origen extrarrenal:

- Errores congénitos del metabolismo graves, por ejemplo, aquellas que cursan con hiperamonemia.
- *Shock* séptico (siempre tener presente que mientras más precoz sea instalada la terapia de reemplazo renal continuo mejor será el pronóstico). En el caso de la sepsis, hay evidencia del beneficio de estas en pacientes con *shock* séptico, y su uso en estos casos ha mostrado resultados promisorios. Está claro que aporta un beneficio en el caso de estos pacientes con sobrecarga de volumen, que logra una mejor y más rápido equilibrio ácido-base y electrolítico, que permite mediante la extracción de volumen del paciente generar espacio para aportar nutrición precozmente, transfusiones de hemoderivados, medicamentos y reanimación con fluidos. Su papel como una terapia

inmunomoduladora es discutida, aunque hay evidencias que señalan que permite el retiro de la circulación sanguínea de citoquinas y toxinas (tormentas de citoquinas). El momento de definir el inicio es lo más precoz posible. Especialmente considerar en pacientes con sobrecarga de volumen, y pacientes en disfunción múltiple de órgano.
- Pancreatitis aguda.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Intoxicaciones (por toxinas dializables).
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Encefalopatía hepática.
- Hipotermia.

A continuación, se abordarán algunos conceptos para entender con más facilidad la terapia de reemplazo renal continua.

Ultrafiltrado. Se llama así al fluido recogido en la bolsa distal al hemofiltro, es decir, la cantidad de agua eliminada del plasma circulante de la sangre; esta forma parte del volumen de efluente. En algunos sitios se le conoce como extracción.

Líquido de diálisis o dializante. Fluido que se instala en contracorriente del filtro de la sangre.

Líquido efluente. Es la suma del líquido dializante más el ultrafiltrado (líquido que se colecta en bolsa distal o final).

Líquido de sustitución o de reinyección. Es el fluido que se instala antes del filtro o después de este para reemplazar el volumen de ultrafiltrado.

Las modalidades de terapias de reemplazo renal continuo son (tabla 15.2):
- Ultrafiltración lenta continua (ULC). Permite extracción de ultrafiltrado (volumen) lento desde la circulación sanguínea a través del filtro, sin ningún tipo de reposición o diálisis, y es útil en casos de sobrecarga de volumen con función renal adecuada, pero con inadecuada respuesta a diuréticos. En esta modalidad la principal utilidad reside en poder controlar el balance hídrico de los pacientes, como en la sobrecarga hídrica (insuficiencia cardiaca congestiva). En esta técnica no hay líquido de sustitución ni reemplazo porque el objetivo primordial es retirar el exceso de volumen.
- Hemofiltración venovenosa continua (HFVVC). Permite extracción de ultrafiltrado desde la circulación sanguínea y depuración de solutos mediante convección, a través del filtro, con solución de reposición prefiltro o posfiltro. Esta modalidad consiste en hacer pasar el flujo de sangre a través de un filtro de alta permeabilidad hidráulica. El mecanismo que se utiliza es el convectivo. Es decir, se transporta agua y solutos a través de un filtro al ejercer una presión, que está dada por una bomba de rodillos (circuito venovenoso). En esta variante de terapia el ultrafiltrado es mayor a las pérdidas del paciente, por tanto, se necesitará líquido de sustitución.
- Hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC). Permite extracción de ultrafiltrado desde la circulación sanguínea y depuración de solutos mediante difusión, a través del filtro. Se agrega una solución de diálisis contracorriente al filtro, lo que permite extracción de

solutos por mecanismo de difusión. En esta modalidad se usa la difusión como principal fuente de mejora del fluido tratado, este consiste en hacer pasar un flujo lento del dializante a contracorriente del flujo sanguíneo, consiguiendo así la difusión de moléculas de pequeño tamaño. En este método no se necesita de líquido de reinyección.

– Hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC). Permite extracción de ultrafiltrado y depuración de solutos mediante convección y difusión a la vez. La elección de una u otra modalidad depende de las necesidades del paciente en ese momento, remoción de volumen (necesidad de balance hídrico negativo) y/o extracción de solutos. En general las técnicas más convectivas pueden remover moléculas de tamaño medio, por ejemplo, citoquinas en el *shock* séptico, mientras que la modalidad difusiva remueve moléculas pequeñas (electrolitos, urea). Esta modalidad combina los beneficios de hemodiálisis venovenosa continua más hemofiltración venovenosa continua, es decir, se utilizan dos métodos de reemplazo renal, la convección y la difusión. Con esta combinación pueden eliminarse partículas de mayor peso molecular (mayor que 1000 Da), como es el caso de insuficiencia renal inducida por trauma (rabdomiólisis). Al utilizar esta modalidad es necesaria la reinyección para conseguir el adecuado equilibrio de fluidos.

Tabla 15.2 Selección de la modalidad de acuerdo con la situación clínica a tratar

Modalidad	Enfermedad	Programación
Hemofiltración venovenosa continua	Manejo de líquidos, oliguria, rabdomiólisis, eliminación de moléculas de mediano tamaño	Flujo de bomba sangre, reinyección o líquido de sustitución, ultrafiltrado, anticoagulación
Hemodiálisis venovenosa continua	Uremia, solutos	Flujo de bomba sangre, líquido de diálisis, ultrafiltrado, anticoagulación
Hemodiafiltración venovenosa continua	Manejo de líquidos, sepsis, eliminación de moléculas de bajo peso molecular, eliminación de solutos	Flujo de bomba sangre, líquido de sustitución o reinyección, líquido dializante o de diálisis ultrafiltrado, anticoagulación
Ultrafiltración lenta continua	Manejo de sobrecarga hídrica, equilibrio de volumen (insuficiencia cardiaca congestiva)	Flujo de bomba sangre, ultrafiltrado, anticoagulación

Accesos vasculares. El éxito de una buena terapia de reemplazo renal continua depende del éxito del funcionamiento del acceso venoso y del catéter que se elija, en los adultos se prefiere un catéter de doble lumen que mida 11-12 Fr para cada lumen. El más usado es el catéter MAHURKAR™. A diferencia de lo que se cree en algunos centros, de que el uso de un acceso subclavio es más seguro para canalizar un vaso donde se llevará a cabo una terapia de sustitución, debido a menos eventos de infecciones, alguna evidencia científica muestra que esta vía puede acarrear mayores complicaciones al momento de someter a un paciente a terapia de reemplazo renal continua, porque las complicaciones pueden ser

trombosis y estenosis de ese vaso, además, las tasas de infecciones por accesos femorales se reportan bajas con cuidados de rutina de terapia intensiva, con aumento del riesgo en pacientes obesos. El acceso subclavio queda como última opción al momento de usar una vía. Las vías más recomendadas para acceso es la vía venosa femoral y la vena yugular derecha (la principal) seguida de la vena yugular izquierda. Algunos recomiendan la vía de acceso femoral como primera opción porque el sitio de acceso es fácil y se evitan problemas con el circuito del aparato.

Anticoagulación. La anticoagulación del circuito del equipo para terapia de reemplazo renal continua es necesaria porque la trombosis del filtro ocasiona el funcionamiento inadecuado y más costos para la terapia sustitutiva. Una vez que la sangre entra en contacto con el circuito se activan los sistemas de coagulación de la sangre de manera que debe acompañarse de un método que evite que esto suceda.

Las alternativas son administrar heparina no fraccionada a dosis de 40 UI/kg en bolo seguida de una infusión entre 5 y 20 UI/kg/h, tomando como control tiempo parcial de trosboplastina activada (TTPA) con intervalo 1,5-2 veces del valor normal (entre 35 y 45 s).

También puede administrarse enoxaparina a dosis de carga de 0,15 mg/kg e infusión de 0,05 mg/kg/h utilizando control de factor anti-Xa entre 0,25 y 0,35 UI/mL, esta medida es más costosa. En los pacientes que padezcan trombocitopenia secundaria a heparina una opción es argatroban a dosis de 30 mg/kg/h y vigilar tiempo parcial de trosboplastina (TTp) cada 12 h.

Contraindicaciones de la anticoagulación. Los pacientes que cumplan los siguientes criterios pueden no requerir terapia de anticoagulación:

- Plaquetas, menor que 70 000 mm^3.
- TTPA mayor que 65 s.
- INR mayor que 2.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Hemorragia espontánea mayor.

Fluidos de reemplazo y diálisis. Existe una variada cantidad de líquidos de sustitución que está disponible para usarse en las modalidades en que se utilice la hemofiltración, la elección dependerá de las características del paciente y los objetivos metabólicos de cada uno (tabla 15.3). Los preparados de Gambro (prisma set) o de Baxter (plasma lyte) son de primera línea. Las recomendaciones actuales no concluyen cuál debe utilizarse; sin embargo, al momento de elegir líquidos de diálisis en un paciente con hiperpotasemia se prefiere utilizar bolsas sin aporte de potasio y cuando no tenga alteraciones electrolíticas, con preparados convencionales. Se agregará bicarbonato de acuerdo con el estado metabólico del paciente (acidosis metabólica), se programará a velocidad de 1000 cc/h y se podría aumentar hasta 4500 mL/h. Debe recordarse que al aumentar el líquido de reinyección puede aumentar la depuración de solutos (tabla 15.4).

Tabla 15.3. Principales modalidades de terapia de reemplazo renal continua y valores de programación del líquido de diálisis (mL/h)

Modalidad	Aclarado de urea (g/d)	Líquido de reemplazo	Dializante	Eliminación de solutos	Ultrafiltrado (mL/h)	Líquido de diálisis (mL/h)
Ultrafiltración lenta continua	1-4	No	No	convención	100-400	0
Hemofiltración venovenosa continua	22-24	Si	No	convección	500-4000	0
Hemodiálisis venovenosa continua	24-30	No	Si	Difusión	0-350	500-4000
Hemodiafiltración venovenosa continua	36-38	Si	Si	Convención y difusión	500-4000	500-4000

Tabla 15.4. Líquidos de sustitución y líquidos de diálisis

Electrolitos	Plasma (mEq/L)	Fisiológico 0,9 %	Solución a 0,45 % con 75 mEq $NaHCO_3$	Solución inyectable con 150 mEq $NaHCO_3$	Prismasate 4 K^+	Prismasate 0 K^+	Plasma-lyte
Sodio	135-145	154	152	150	140	140	140
Cloro	100-108	154	77	0	113	109,5	98
Potasio	3,5-5,0	0	0	0	5	0	5
Magnesio	1,5-2,0	0	0	0	1,5	1	3
Lactato	0,5-2,0	0	0	0	3	3	0
Bicarbonato	22-26	0	75	150	32	32	0
Glucosa	70-110	0	0	0	110	0	0
Acetato	0	0	0	0	0	0	27
Calcio	2,3-2,6	0	0	0	2,5	3,5	0
Osmolaridad	280-296	308	304	0	300	287	294
Gluconato	0	0	0	0	0	0	23

Programación de terapia de reemplazo renal continuo

La dosis óptima de terapia de reemplazo renal continua dependerá de las características patológicas que acompañen a un paciente, es decir, su equilibrio hídrico, su estado de nutrición, etc. La dosis que debe administrarse es variable, pero dosis más altas de 40 mL/ kg/h de efluente no han demostrado mejor efecto en la mortalidad, por tanto, podría administrarse una dosis entre 20 y 35 mL/kg/h (efluente). Se recomienda dosis baja o mínima entre 20 y 25 mL/kg/h. El mejor indicador de qué dosis administrar hasta este momento es seguir las condiciones clínicas del paciente y los resultados bioquímicos y metabólicos (tabla 15.5).

Tabla 15.5 Recomendaciones para tratamiento de hipopotasemia en terapia de reemplazo renal continua

Concentraciones de potasio sérico (mEq/L)	Potasio a añadir (mEq/L)	mL a añadir por cada litro de líquido de sustitución	mL a añadir a cada 5 litros de líquido de sustitución
5,5 o más	0	No	No
4,5-5,5	3	7,5	37,5
Menos 4,5	4	10	50

Una vez que el paciente está en terapia intensiva y requiere terapia de reemplazo renal continua comenzaremos con los pasos básicos de su programación:

- Primer paso: Realizar el cálculo del balance hidromineral del día y acumulado, y determinar la modalidad que se va a utilizar de acuerdo con la enfermedad.
- Segundo paso: Calcular la anticoagulación si es necesario:
  - Flujo de anticoagulación con heparina: ver indicaciones y contraindicaciones.
  - Preparar solución de heparina a dilución: 2,5 UI/kg/mL (1 mL = 2,5 UI/kg).
  - Heparina: el flujo mínimo de la bomba de heparina debe ser 2 mL/h.
  - Bolo inicial de heparina: entre 10 y 20 UI/kg.
  - Perfusión de heparina: entre 2,5 y 20 UI/kg/h. En los niños pequeños se parte de 2,5 y en los mayores desde 5 UI/kg/h.
  - Control con tiempo de coagulación activado (ACT) entre 180 a 210 por horario. Toma de muestra en el paciente o posfiltro. En pacientes con coagulopatía o riesgo de sangrado se puede bajar el límite inferior a 160. Control ACT prefiltro mide coagulación del filtro, mide casi la entrada de infusión de heparina pura, una vez cada 12 h más o menos según funcionamiento del filtro. Puede no ser necesario usar heparina en algunos casos con coagulopatía. Valorar caso a caso.
- Tercer paso: Preparar la máquina con solución fisiológica 0,9 % 1000 cc, si tiene indicación se cebará con 5000 UI de heparina no fraccionada.
- Cuarto paso: Flujo de bomba de sangre: Recomendaciones: entre 3 y 10 mL/kg/min. Máximo en adultos menor que 200 mL/min. Ajustar el flujo de bomba sanguíneo, que

puede iniciarse en 100 mL/min y puede incrementarse a 200 mL/min o más si se utiliza modalidad de hemofiltración venovenosa continua para poder aumentar el aclarado de la sangre o barrido de partículas que se deseen depurar. La fracción de filtración (UF/flujo sangre) debe ser menor de 25 %. Por ejemplo, una cantidad de efluente de 3750 mL requerirá un flujo sangre de 250 mL/min. De manera que 250 mL/min por 1 h = 15 L/h de flujo sangre, 15 L/4 = 3,75 L = 25 % de flujo sangre, donde 4 representa 25 % de un entero.

- Quinto paso: Dosis de efluente o dosis terapéutica: Se refiere a la dosis de efluente que se usa en cada caso, y que varía de acuerdo con la modalidad empleada. Se mide en mL/kg/hora. La máquina la calcula y entrega en pantalla el valor, pero se puede calcular y es el resultado de la suma del flujo de la bomba previa de sangre (PBP) más líquido dializante más líquido reposición más eliminación de líquidos o ultrafiltrado, dividido por el peso del paciente cada hora.
  - Dosis renal entre 25 y 35 mL/k/h (2 litros/h/1,73 m^2) y dosis de alto flujo sobre 50 mL/k/h en diferentes esquemas. Si consideramos el tiempo real que el paciente está en terapia de reemplazo renal continua, deberíamos mantener un efluente entre 10 y 20 % mayor del calculado, debido a que muchas veces el procedimiento no cumple 24 h, si no que se ve interrumpido por exámenes de imágenes, problemas de la técnica, cambio de filtro, etc., lo que recibe el nombre tiempo perdido sin terapia de reemplazo renal continua. Por ejemplo, a 30 mL/kg/h sería en este paciente a 30/70/h igual a 2100 ml/h, de esto se establece 60 % en convección (sepsis, trastornos del medio interno) y 40 % en difusión (intoxicaciones y diálisis), es decir, 1260 mL que es el 60 %, de esto 1/3 en bomba previa de sangre igual a 420 mL y 2/3 igual a 840 mL en sustitución o reposición, y 840 mL que es el 40 %, se prefija en diálisis.
- Sexto paso: Flujo bomba PBP (bomba previa sangre) en la máquina Prisma Flex: Flujo mínimo 30 mL/h hasta 8000 mL/h. El flujo de la bomba de PBP debe ser menor al flujo de la bomba de sangre. Usualmente se inicia entre 60 y 100 mL/h.
- Séptimo paso: Flujo del líquido de sustitución (sustitución): entre 25 y 35 mL/kg (líquido de sustitución en pre o posdilución). Usualmente puede comenzar con 1000 mL, pero si desea sustituir más que dializar aumente el flujo entre 30 y 35 mL /kg. Elegir el líquido de sustitución, puede iniciarse con un volumen de 1000 mL/h y puede incrementarse de 500 mL/hora y aumentar hasta 4500 mL, lo que dependerá de los resultados de laboratorio de electrolitos séricos, creatinina y urea. Este líquido depende de la modalidad a elegir o administrar una dosis de convección de 15 mL/kg/h.
- Octavo paso: Flujo del líquido de diálisis (dializante): de 30 a 50 mL/kg/h. Flujos entre 300 y 1000 mL/h según la edad y peso del paciente, el filtro utilizado y los niveles sanguíneos de urea y creatinina. Si el objetivo es dializar más que sustituir se recomienda 900 a 1000 mL/h, si se quieres sustituir más que dializar se obtienen buenos resultados con dializante de 300 a 500 mL/h. Elegir el líquido de diálisis de acuerdo

con las características del paciente y de acuerdo con la modalidad. Puede iniciar entre 0 y 4500 mL/h, por lo general, iniciando a 1000 mL/h o dosis de 10 mL/kg/h, de manera que al sumar la dosis de convección y dializante obtendremos 25 mL/kg/h (15 mL/kg/h + 10 mL/kg/h).

- Noveno paso: La extracción dependerá del paciente y modalidad, comenzando con fracción de filtración, 24 % resultado de la división dosis de efluente 2100/37,5 dosis de ultrafiltrado, buscar dosis entre 20 y 25 %:
  - Realizar el cálculo de ultrafiltrado dividiendo total de líquido a extraer en las horas del día, por ejemplo, 900/24 igual a 37,5 mL/h.
  - Prefiltro disminuye riesgo de coagulación del filtro. Posfiltro favorece la mayor remoción de mediadores y la reposición de sustitución no se filtra.
  - Se sugiere usar como primera elección la PBP como sustitución prefiltro sumado a una sustitución posfiltro de 50 mL/min para evitar que se coagule la cámara atrapa burbujas.
  - Extracción de líquido del paciente. Debe estimarse sobre la base de la pérdida deseada de líquido del paciente (mL/h) más entradas de líquido al paciente que no son de la TRRC (ml/h)
  - Salida de líquido que no son de TRRC© (mL/h) es la tasa de extracción de líquido del paciente (mL/h) a establecer. Por ejemplo, BH negativo que se planifica (generalmente entre 1 y 2 mL/kg/h en paciente estable), más diuresis que se estima debería tener, más lo que se desea extraer ingresado (transfusiones, nutrición, otros volúmenes) menos egresos (deposiciones, pérdidas insensibles y otras) equivale a extracción en mL/h (ideal es hacer el cálculo para 24 h).
  - Al inicio del procedimiento, la extracción neta la primera hora puede ser cero (isovolumétrico) hasta que se logre estabilidad hemodinámica. También se puede partir a menor velocidad e ir aumentando velocidad cada 10 min hasta llegar a velocidad planificada entre 50 a 100 mL/h y utilizando hasta 2000 mL/h de ultrafiltrado.
- Décimo paso: Se recomienda solicitar estudios de laboratorio cada 6 u 8 o 12 h, que incluya biometría hemática, química sanguínea y ionogasometría.
- Onceno paso: Cambio de filtro. Los filtros se pueden cambiar de forma programada cada 24 o 72 h o cuando haya signos de coagulación del filtro (aumento de la presión transmembrana y presión de caída del filtro). Los cambios programados permiten elegir la mejor hora para realizarlos y reinfundir la sangre del circuito al paciente.
- Duodécimo paso: Líquidos de reposición y de diálisis: el líquido de reposición y de diálisis debe tener una concentración de electrolitos parecida a la sangre con mayor cantidad de bicarbonato: Na 140 mEq/L, Cl 105 mEq/L, calcio: 3,5 mEq/L, magnesio: 1,5 mEq/L, lactato o bicarbonato 35 mEq/L y K: 0 a 4 mEq/L, según la concentración de potasio sérico. Soluciones sin lactato proporcionan mejor control de acidemia y mejor estabilidad hemodinámica. No hay mejor sobrevida o recuperación de función renal según el buffer que usemos, en ausencia de acidosis láctica. Existen líquidos específicos de reposición y diálisis para terapia de reemplazo renal continua.

Ejemplo de programación:

– Paciente masculino de 50 años con diagnóstico de choque séptico, con peso de 80 kg con presión arterial de 90/50 mm Hg, frecuencia cardiaca 100/min, frecuencia respiratoria 18/min, temperatura 37,8 °C, flujos urinarios 0,1 mL/kg/h en las últimas 8 h, con Cr de 3,0 mg/dL, presión capilar pulmonar 20 mm Hg con acidosis metabólica, con equilibrio hídrico global de más de 9500 mL en las últimas 48 h.

Es un paciente con una lesión renal aguda, con equilibrio positivo que se sabe condiciona mayor riesgo de mortalidad, sin poder mantener adecuados flujos urinarios y que se beneficiará de la depuración de mediadores inflamatorios por la sepsis, así como de la adecuada extracción de líquido y depuración de solutos por insuficiencia renal. De manera que se elegiría la modalidad de hemodiafiltración venovenosa continua, que ayudará a remover moléculas de mayor tamaño, en control de líquidos y solutos a extraer. Inicia con la dosis de 30 mL/kg/h, lo que da un volumen de 2400 mL, de esos 2400 mL tomar como ultrafiltrado o extracción la cantidad de 100 mL/h, es decir, contribuir al retiro de 100 mL/h para iniciar el camino hacia un equilibrio de líquidos neutro a negativo. Un líquido de diálisis de 1000 mL/h y un líquido de reinyección o reinyección de 1300 mL/h, lo que da como volumen final los 2400 mL calculados. El flujo se iniciará a 150 mL/min. Asimismo, se otorgará heparina para anticoagulación. Recordar que este manejo es dinámico, de acuerdo con las necesidades del paciente.

Situaciones especiales

En todos los pacientes que reciban terapia de reemplazo renal continua deben tomarse en cuenta varias situaciones especiales que son importantes para su estado durante el tiempo en que será hospitalizado en terapia intensiva, una de las situaciones debe ser la nutrición porque someterse a esta terapia puede ocasionar ciertos desequilibrios metabólicos y puede ocasionar eventos negativos en el paciente. Se recomienda que el aporte de nutrientes sea entre 25 y 35 kcal/kg/d, con carbohidratos entre 60 y 70 % y entre 30 y 40 % de lípidos. Las proteínas se recomiendan a razón de 1,5 y 2,0 g/kg/d. Los electrolitos, como K, P y Mg requieren vigilancia; debe mantenerse a los pacientes sobre todo con concentraciones de K mayor que 4 mEq/L, además, aportar P al líquido de sustitución, en el caso del Mg, pueden requerirse bolos intravenosos para su corrección. También debe tomarse en cuenta el aporte de vitaminas hidrosolubles, como las vitaminas del complejo B, la vitamina C y las liposolubles, como las vitaminas E, K, A y los oligoelementos.

Las alteraciones electrolíticas tienen especial atención, así como la azoemia, que se aliviará al incrementar el flujo de reinyección y de diálisis, en cuanto a la hiponatremia, pueden añadirse soluciones de NaCl a 3 %, 70 mL por bolsa de 5 L. En hipernatremia pueden administrarse soluciones glucosadas a 5 % en infusión o soluciones hipotónicas, así como calcular la pérdida de agua. En hipocalcemia puede reponerse en forma parenteral, en hipercalcemia se cambiará el líquido de diálisis a uno libre de calcio y se deberá aumentar

el dializante con bicarbonato de sodio o el líquido de sustitución.

En la hipomagnesemia deberá reponerse en forma parenteral y los valores altos de este electrolito se manejarán con incremento de bicarbonato de sodio al líquido de diálisis o aumento de la reinyección. En cuanto al fósforo, las medidas serán similares. Otra situación importante que debemos tener en cuenta en los pacientes con terapia de reemplazo renal continua es la dosificación de antimicrobianos porque durante esta terapia estos pueden estar con dosis bajas y ocasionar fracaso en los pacientes con infección. Algunos autores recomiendan vigilar los valores de antimicrobianos en suero cuando se cuente con este método.

Retirada de la terapia de reemplazo renal continuo

Una vez que la función renal se ha recuperado, es un criterio absoluto para separar al paciente de la terapia de reemplazo renal continua, si el paciente está estable, pero aún requiere sesiones de hemodiálisis para equilibrio hídrico o de solutos, se recomienda cambiar a terapia de hemodiálisis intermitente, sobre todo para disminuir costos.

Otros criterios para el retiro de la terapia de reemplazo renal continua son:

- Diuresis de 400 mL o más al día.
- Trastornos metabólicos curados.
- No se requiere para eliminar solutos
- Equilibrio hídrico adecuado.

Terapia de reemplazo renal continua frente a hemodiálisis intermitente. La terapia de reemplazo renal continua se ha convertido en una modalidad de soporte renal común en los pacientes con insuficiencia renal aguda en terapia intensiva; sin embargo, no en todos los centros hospitalarios se cuenta con esta modalidad y, por el contrario, cuentan con máquinas para hemodiálisis intermitente. No se ha encontrado diferencia de mortalidad cuando se usa terapia de reemplazo renal continua frente a hemodiálisis intermitente, solo se ha documentado mayor beneficio en pacientes inestables donde se mantiene mejor al enfermo en términos hemodinámicos, a diferencia de cuando se emplea hemodiálisis intermitente.

Referencias bibliográficas

1. Farreras-Rozman. Leptospirosis. En: Rozman BC, Cardellach LF, editores. Farreras-Rozman. Medicina interna. 19ª ed. Madrid: Elsevier, Health Sciences; 2020.
2. Valdenebro M, Martín RL, Blanca TP. Una visión nefrológica del tratamiento sustitutivo renal en el paciente crítico con fracaso renal agudo: horizonte 2020. Nefrología. 2021;41(2). Disponible en: https://www.revistanefrologia.com/es-una-vision-nefrologica-del-tratamiento-articulo-S0211699520301703

3. Lovesio C. Medicina intensiva. 6ª ed. Buenos Aires: Editorial CORPUS; 2008. p.1551-66.
4. Andrew RMB, Evans LE. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico: 2016. Crit Care Med. 2017;45(3). Disponible en: https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adultatients/SurvivingSepsisCampaignInternational_Spanish_2018.pdf?lang=en-US
5. Irriguible TM, Sabater RJ, Poch LB. Manejo actual de las terapias continuas de reemplazo renal: estudio epidemiológico multicéntrico. Med Intensiva. 2019;41(4):216-26.
6. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: Core curriculum 2018. Am J Kidney. 2018;72(1):136-48. DOI: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021
7. Lucena AF, Magro CZ, Proença MCC, Pires AUB, Moraes VM, Aliti GB. et al. Validation of nursing interventions and activities for patients on hemodialytic therapy. Rev Gaúcha Enferm. 2017;38(3): e66789. DOI: https://doi.org/10.1590/1983-1447.2017.03.66789
8. Andrade BRP, Barros FM, Lúcio HFÂ, Campos JF, Silva RCD. Training of intensive care nurses to handle continuous hemodialysis: a latent condition for safety. Rev Bras Enferm. 2019;72(supl 1):S105-13. DOI: https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0013
9. Adejumo OA, Akinbodewa AA, Alli OE, Pirisola OB, Abolarin OS. Knowledge of acute kidney injury among nurses in two government hospitals in Ondo City, Southwest Nigeria. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2017;28(5):1092-1098. DOI: https://doi.org/10.4103/1319-2442.215130
10. Pickkers P, Darmon M, Hoste E, Joannidis M, Legrand M, Ostermann M, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management. Intensive Care Med. 2021;47(8):835-850. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06454-7



Bacteriemia relacionada con catéter venoso central

Jany Ravelo Hernández, Manuel Lescay Cantero, Leandro García Carrión

El catéter venoso central (CVC) es necesario para la monitorización y tratamiento de pacientes en estado crítico; sin embargo, su uso incrementa el riesgo de infección nosocomial, mortalidad, las complicaciones, la estadía y los costos hospitalarios. En nuestro medio, la bacteriemia relacionada con catéter (BRC) es el cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección en el portador de un acceso vascular y en el que se aísla el mismo microrganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos en una proporción igual o superior de 5:1 en las muestras extraídas a través del catéter respecto a las obtenidas por venopunción. Es una de las infecciones asociadas a dispositivos más frecuente y potencialmente evitable.

En la actualidad, la mayoría de pacientes hospitalizados y un número considerable de enfermos en régimen ambulatorio son portadores de este tipo de dispositivos. Se reporta que alrededor del 30 % de las infecciones nosocomiales están relacionadas con un catéter intravascular.[1]

En la unidad de cuidados intensivos del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras es la primera causa de infección nosocomial desde hace varios años. El conocimiento sobre la epidemiología de estas infecciones, sobre la metodología más apropiada para su diagnóstico y sobre las estrategias terapéuticas y, sobre todo, preventivas ha experimentado un notable crecimiento. Las estrategias incluyen un conjunto de medidas simples de aplicar, pero que de manera conjunta han demostrado una gran eficacia para su prevención. Una vez diagnosticada la infección en el torrente sanguíneo se impone un tratamiento donde la microbiología tiene un peso fundamental. La metodología de cómo poner en práctica estas acciones es el fundamento de este protocolo.

Clasificación. Se clasifica según:

- Catéter colonizado: Crecimiento de más de 15 unidades formadoras de colonias (UFC) de un microorganismo en cultivo semicuantitativo de la punta del catéter en ausencia de infección del sitio de entrada ni síntomas de infección sistémica, con hemocultivo de sangre periférica negativo.
- Infección del punto de inserción: Puede ser:
  - Clínicamente documentada: Signos locales de infección en el sitio de entrada.
  - Microbiológicamente documentada: Signos locales de infección, con cultivo positivo del sitio de entrada, pero sin bacteriemia concomitante.
- Bacteriemia relacionada con catéter (BRC): Aislamiento del mismo microorganismo (especie y antibiograma) en el cultivo semicuantitativo de la punta del catéter y en al menos un hemocultivo extraído de sangre periférica, en un paciente con signos y síntomas de infección sistémica siempre que se excluya otro diagnóstico etiológico alternativo a la bacteriemia.
- Bacteriemia probablemente relacionada con el catéter: En ausencia de cultivo de la punta del catéter, en un paciente con clínica de infección con al menos un hemocultivo periférico positivo y en el que desaparezca la sintomatología a las 48 h de retirado el dispositivo vascular.[2]

Tipo de catéter usado y riesgo de bacteriemia en relación con este:

- Catéteres venosos centrales: Dispositivo de acceso vascular que termina en el corazón o en una gran vena del tórax:
  - Catéter venoso central no tunelizado: es el más usado dentro de estos catéteres. Se inserta percutáneamente en venas centrales (yugular interna, subclavia o femoral). Generalmente de longitud superior a 8 cm. Suponen el 90 % de las bacteriemias relacionadas con catéter, el riesgo es de 2,7 por 1000 días de catéter. La localización yugular aumenta el riesgo de infección, aunque presenta menores complicaciones mecánicas. La localización en subclavia se relaciona con menor riesgo de infección, pero presenta más complicaciones como neumotórax, punción traqueal, punción arterial y lesión nerviosa periférica. La localización femoral se recomienda en niños, pues en adultos presenta mayor riesgo de trombosis venosa profunda y complicaciones infecciosas.[2]

Etiología y patogenia. Aproximadamente el 60 % de estas infecciones están producidas por diferentes especies de grampositivos, dentro de ellos los que se aíslan con más frecuencia:[3]

- Staphylococcus coagulasa negativo.
- Staphylococcus aureus.
- Enterococcus.

En los últimos años, los bacilos gramnegativos (BGN) (entéricos y no fermentadores) están aumentando considerablemente, han alcanzado en algunas series el 40 % del espectro etiológico. El aparente motivo de este cambio es la cada vez mayor complejidad

de nuestros pacientes, con estancias prolongadas y uso de antibioterapia previo al desarrollo de la bacteriemia, los más frecuentemente aislados son:[3]

- No fermentadores:
  - *Acinetobacter* spp. y *Acinetobacter baumbannii*.
  - *Pseudomona aeruginosa*.
- Fermentadores:
  - *Klebsiella pneumoniae*.
  - *Citrobacter* spp.
  - *Enterobacter cloacae*.
  - *Candida* spp.: con una tendencia bastante estable, prácticamente completa el espectro etiológico.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de las infecciones asociadas a dispositivos intravasculares asienta en la valoración clínica y en la confirmación microbiológica. Aunque las manifestaciones derivadas de la bacteriemia son generalmente indistinguibles de la de cualquier otro foco, existen hallazgos sugerentes de que la infección provenga del dispositivo:[4]

- Signos locales de infección.
- Disfunción del catéter.
- Aparición de signos de sepsis que aparecen inmediatamente tras la infusión a través del catéter o de su manipulación.
- La rápida mejoría del paciente al retirarlo.

Es por esto que debe sospecharse siempre una bacteriemia relacionada con catéter, ante una fiebre de reciente aparición sin foco aparente en un paciente portador de un catéter venoso central.

Diagnóstico con retirada del catéter:

- Catéter: Cortar los 5 cm distales del catéter que corresponden a la porción intravascular. Por último, se introduce el segmento de catéter en un tubo seco estéril correctamente identificado y se envía al Laboratorio de Microbiología en un periodo inferior a 30 min.
- Hemocultivo: Se toma muestra de hemocultivo por punción de vena periférica con las técnicas de asepsia recomendadas para su toma, antes de iniciar terapia antibiótica o cambio de esta.

Se confirma cuando existe crecimiento del mismo microorganismo en punta de catéter y hemocultivo periférico (véase clasificación)

Diagnóstico sin retirada del catéter:

- En pacientes estables sin riesgo de bacteriemia complicada:
  - Para valorar una bacteriemia relacionada con catéter sin retirada de este se deben tomar muestras pareadas de sangre, al menos una obtenida del catéter y otra de

vena periférica. El diagnóstico definitivo requiere que el mismo organismo crezca en ambas muestras.
- Si no se pudiera extraer sangre periférica, se recomienda más de dos muestras por diferentes luces.

Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento antimicrobiano empírico de la sospecha de bacteriemia asociada a catéter. El esquema de antibioterapia que se debe utilizar empíricamente lo determina:
- La situación clínica del paciente.
- El tipo de catéter.
- Los factores de riesgo de infección por determinados patógenos.
- Patrones de resistencia locales.

En situaciones de sepsis grave/*shock* séptico:
- La retirada inmediata del catéter es parte inexcusable del abordaje terapéutico.
- El tratamiento con antibióticos debe iniciarse de inmediato.

Esquema antimicrobiano empírico recomendado: vancomicina o daptomicina más cefepime o meropenem o piperacilina-tazobactam más anfotericina B, dar preferencia al uso de daptomicina sobre vancomicina en:
- Sepsis grave/*shock* séptico.
- Colonización previa por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).
- Incidencia elevada de SARM en la unidad con concentración inhibitoria mínima mayor que 1.
- Imposibilidad para retirar el catéter.
- Existencia de material protésico.

En la institución, al no disponer de daptomicina, se utiliza vancomicina.

Los pacientes con nutrición parenteral, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro o con cateterización femoral, tienen riesgo de padecer infección por *Candida* spp.

En ausencia de sepsis grave/*shock* séptico, si el paciente permanece estable, la pauta de antibioticoterapia a utilizar vendrá determinada por:
- Evolución clínica.
- Existencia o no de predictores de una bacteriemia complicada.
- Ecología local.
- Presencia de factores de riesgo de infección por determinados microorganismos.

Predictores de una bacteriemia no complicada:
- Situación clínica estable.
- Hemocultivos negativos en las primeras 72 h de inicio del tratamiento eficaz.
- Ausencia de signos clínicos y radiológicos de infección profunda.

- Ecocardiografía transesofágica (ETE) sin signos de endocarditis, recomendándose realizar esta a partir del séptimo día desde el inicio de la bacteriemia, para minimizar posibles falsos negativos.
- Ausencia de material protésico intravascular o articular.
- Ausencia de inmunosupresión.

Esquema antimicrobiano empírico recomendado: Cloxacilina o daptomicina o vancomicina más cefepime o meropenem o piperacilina-tazobactam.

En situaciones donde no hay sepsis grave ni *shock* séptico, el paciente no es portador de cardiopatía estructural de riesgo para el desarrollo de endocarditis ni de material protésico endovascular y se puede retirar el catéter de forma precoz, no es necesario aportar cobertura empírica para estafilococos resistentes a meticilina.[5-7]

Recomendaciones específicas por germen

***Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN)**. Generalmente tienen un curso benigno. En caso de bacteriemia relacionada con catéter no complicada:

- Si el catéter causante se ha retirado, la duración del tratamiento antibiótico no debe ser superior a 5 o 7 días.
- Si el paciente permanece estable y afebril, no hay dispositivos intravasculares ni evidencia de infección profunda metastásica y los hemocultivos posteriores a la retirada del catéter son negativos, no hay necesidad de tratamiento sistémico antiestafilocócico.
- *Staphylococcus coagulasa negativo* es también un contaminante común de los hemocultivos, por lo que en muchas ocasiones es difícil distinguir si se trata o no de verdadera bacteriemia. Se considera bacteriemia verdadera cuando se aísla en 2 o más hemocultivos con un intervalo de 48 h entre ambos.

***Staphylococcus aureus*:**

- El tratamiento de elección de la bacteriemia por *S. aureus* sensible a la meticilina (SAMS) es cloxacilina.
- Para cepas meticilina-sensibles, el uso de vancomicina o daptomicina está reservado para pacientes alérgicos.
- En los pacientes con programas de hemodiálisis periódica, cefazolina es el antibiótico de elección para el tratamiento de la bacteriemia relacionada con catéter por *S. aureus* sensible a la meticilina.
- En el tratamiento de una bacteriemia relacionada con catéter por un *S. aureus* resistente a la meticilina (SAMR) con una concentración mínima inhibitoria mayor que 1 debe considerarse el uso de daptomicina.
- Si se utiliza gentamicina como tratamiento combinado debe usarse a dosis bajas, exclusivamente entre los 3 y 5 primeros días y evitarse en caso de utilizar un segundo fármaco potencialmente nefrotóxico.

- Fármacos como cotrimoxazol, las combinaciones de fluoroquinolonas con rifampicina y en determinadas circunstancias linezolid, podrían utilizarse como tratamiento secuencial en aquellos casos de bacteriemias no complicadas.
- El tratamiento de la bacteriemia complicada debe hacerse entre 4 y 6 semanas.
- En aquellos casos que cumplan una serie de criterios predefinidos de bacteriemia no complicada, el tratamiento puede reducirse entre 10 y 14 días.
- Puede valorarse una pauta corta (entre 10 y 14 días), aún en ausencia de ecocardiografía transesofágica, en aquellos pacientes que cumplen el resto de criterios predictores de bacteriemia no complicada.

Recomendaciones ante *Staphylococcus* sensible a la meticilina (SAMS):

- Elección: cloxacilina (bulbo: 1 g): 2 g cada 4 h, vía intravenosa ± gentamicina (ámpula 160 mg): 3 mg/kg/24 h, vía intravenosa.
- Alternativa: Cefazolina (bulbo: 1 g): 2 g cada 8 h vía intravenosa ± gentamicina (ámpula 160 mg): 3 mg/kg/24 h, vía intravenosa. La cefazolina se usa en caso de alergia a cloxacilina.

Recomendaciones ante *Staphylococcus* resistente a la meticilina (SAMR):

- Elección: vancomicina (bulbo: 500 mg). Dosis inicial: entre 25 y 30 mg/kg. Mantenimiento: entre 15 y 20 mg/kg cada 8 o 12 h o daptomicina (bulbo: 500 mg). Dosis: entre 8 y 12 mg/kg/día.
- Alternativa: linezolid (bulbo: 600 mg). Dosis: 600 mg cada 12 h, vía intravenosa.

***Enterococcus* spp.:**

- Ampicilina es el antibiótico de elección para *Enterococcus* spp. sensible.
- Vancomicina es el tratamiento de elección para aquellos casos con resistencia o alergia a betalactámicos.
- Se recomienda la retirada del catéter venoso central, en especial en una bacteriemia por *Enterococcus faecium* y en pacientes con valvulopatía, dispositivo intravascular y/o material protésico.
- No hay evidencias claras sobre el beneficio de la terapia combinada en aquellos casos sin endocarditis
- En casos de resistencia a ampicilina y a glicopéptidos, se valorará el uso de linezolid o daptomicina.
- La duración del tratamiento en bacteriemias no complicadas es de 7 a 14 días.
- Si están presentes algunas de las siguientes circunstancias:
  - Síntomas o signos de endocarditis.
  - Bacteriemia o fiebre prolongada a pesar de tratamiento antibiótico adecuado.
  - Evidencia radiográfica de fenómenos embólicos pulmonares.
  - Presencia de prótesis valvulares o cuerpos extraños intravasculares.

Está indicado realizar ecocardiografía para despistar la endocarditis infecciosa.

Recomendaciones ante *Enterococcus* sensible a ampicilina:

- Elección: ampicilina (bulbo:1 g). Dosis: 2 g cada 4 h, vía intravenosa ± ceftriaxona (bulbo: 1 g). Dosis: 2 g cada 12 h, vía intravenosa.
- Alternativa: ampicilina (bulbo: 1 g) Dosis: 2 g cada 4 h, vía intravenosa ± gentamicina (ámpula 60 mg). Dosis: 3 mg/kg/24 h vía intravenosa.

Recomendaciones ante *Enterococcus* resistente a ampicilina:

- Elección: vancomicina (bulbo: 500 mg). Dosis: 15 mg/kg/12 h, vía intravenosa ± gentamicina (ámpula 80 mg): Dosis: 3 mg/kg/24 h, vía intravenosa.
- Linezolid (600 mg (2 mg/mL solución para perfusión intravenosa 300 mL). (Dosis: 600 mg cada 12 h, vía intravenosa o daptomicina (bulbo: 500 mg). Dosis: entre 8 y 10 mg/kg/24 h, vía intravenosa ± gentamicina (ámpula 80 mg): Dosis: 3 mg/kg/24 h, vía intravenosa.

Recomendaciones ante Enterobacterias:

- Elección: ciprofloxacino (frasco: 200 mg). Dosis: 400 mg cada 12 h, vía intravenosa.
- Alternativa: aztreonam (bulbo: 1 g). Dosis: entre 1000 y 2000 mg cada 8 h, vía intravenosa.

Recomendaciones ante Enterobacterias productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). La elección es meropenem (bulbo: 1 g). Dosis: 1 g cada 8 h, vía intravenosa.

***Candida* spp**

Los factores favorecedores de infecciones por *Candida* spp. son:

- Uso previo de antibióticos de amplio espectro.
- Utilización de catéter venoso central.
- Alimentación parenteral.
- Neutropenia.
- Terapia inmunosupresora, neoplasias y trasplantes.

Al elegir el tratamiento antifúngico hay que tener en cuenta varios factores:

- Terapia reciente con azoles.
- Especie de *Candida* y datos de sensibilidad, gravedad de la situación clínica.
- Evidencia de complicaciones metastásicas.
- Existencia de neutropenia y comorbilidades importantes.

Recomendaciones:

- Se recomienda tratamiento empírico con fluconazol en pacientes estables, no neutropénicos y que no han sido tratados recientemente con azoles.
- En los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico, neutropénicos o tratamiento reciente con azoles se recomienda utilizar anfotericina B.

- Una vez se disponga de la identificación de la especie de *Candida* spp., se recomienda fluconazol para aquellas especies sensibles.
- La duración del tratamiento de una candidemia, sin datos de complicaciones, es de dos semanas una vez comprobada la negatividad de los hemocultivos y la resolución de los síntomas atribuibles a la infección.

Recomendaciones ante *Candida* spp.:

- Fluconazol (bulbo: 200 mg, dosis inicial: 12 mg/kg, vía intravenosa. Mantenimiento: 6 mg/kg/d, vía intravenosa.
- Anfotericina B liposomal (bulbo 50 mg). Dosis: entre 3 y 5 mg/kg/24 h, vía intravenosa.
- Anfotericina B dexosicolato.

Bacilos gramnegativos

La incidencia de bacteriemia relacionada con catéter por bacilos gramnegativos multirresistentes ha aumentado en los últimos años y se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda que la duración mínima del tratamiento debe ser de 10 a 14 días.

Recomendaciones:

- Los pacientes con sepsis grave, *shock* séptico y colonización reciente por microorganismos gramnegativos multirresistentes deben recibir cobertura inicial con dos fármacos con actividad para gramnegativos, que deberá ser optimizada una vez conocida la etiología.
- Se aconseja un mínimo de tratamiento de 5 a 7 días en caso de bacteriemia no complicada, siempre que el enfermo no sea portador de un dispositivo intravascular y el catéter causante haya sido retirado.

Dosis y vías de administración según gérmenes aislados

Recomendaciones ante *Pseudomona aeruginosa*:

- Elección: meropenem (bulbo 1 g). Dosis: 1000 mg cada 8 h, vía intravenosa o piperacilina-tazobactam (bulbo: 2,25 g). Dosis: 4 g/500 mg cada 6 h, vía intravenosa ± amikacina (bulbo 0,5 g). Dosis: 15 mg/kg/24 h, vía intravenosa.
- Alternativa: ceftazidima (bulbo: 1 g). Dosis: 2000 mg cada 8 h, vía intravenosa o cefepime (bulbo 1 g): Dosis: 2000 mg cada 8 h, vía intravenosa o ciprofloxacino (bulbo: 200 mg). Dosis: 400 mg cada 8 h, vía intravenosa más amikacina (bulbo 0,5 g): Dosis: 15 mg/kg/24 h, vía intravenosa.

Recomendaciones ante *Pseudomona aeruginosa* multirresistente. Regímenes basados en:

- Colistina (bulbo 100 mg). Dosis: entre 2 y 3 MUI cada 8 h, vía intravenosa.
- Amikacina (bulbo: 0,5 g): Dosis: 15 mg/kg/24 h, vía intravenosa.
- Aztreonam (bulbo: 1 g). Dosis: 2000 mg cada 8 h, vía intravenosa.

Recomendaciones ante *Acinetobacter baumannii*: Las peculiaridades de este microorganismo obligan a hacer un tratamiento que en el caso de multirresistencia, suele basarse en combinaciones de los siguientes fármacos:

- Colistina (bulbo 100 mg). Dosis: entre 2 y 3 MUI cada 8 h, vía intravenosa.
- Rifampicina (tabletas 600 mg). Dosis: 600 mg/24 h, vía intravenosa.

Recomendaciones ante *Stenotrophomonas maltophilia**: Cotrimoxazol (bulbo: 480 mg). Dosis: 5/25 mg/kg cada 8 h, vía intravenosa.

Complicaciones de las infecciones relacionadas con catéter.[8-10]

- Tromboflebitis supurada asociada a catéter (TSAC).
- Complicaciones hematógenas a distancia (principalmente endocarditis).

Tromboflebitis supurada

La tromboflebitis supurada, también denominada séptica, es la inflamación de la pared de la vena causada por la presencia de microorganismos, que suele asociar trombosis, pus dentro de luz (vena abscedada), inflamación perivascular, bacteriemia persistente y elevada morbimortalidad.

Clasificación. Se denomina tromboflebitis supurada asociada a catéter (TSAC) profunda si se trata de un catéter venoso central.

Se denomina tromboflebitis supurada asociada a catéter (TSAC) periférico cuando se trata de accesos venosos periféricos

Manifestaciones clínicas. Ante un paciente con bacteriemia o fungemia persistente portador de un catéter o que lo haya tenido recientemente, sin otro foco evidente de infección endovascular, debe sospecharse la presencia de tromboflebitis supurada asociada a catéter, se acompaña de:

- Marcada afectación del estado general y con frecuencia signos de sepsis grave.
- Persistencia de la bacteriemia varios días tras la retirada del catéter y uso apropiado de antimicrobianos.
- Puede acompañarse de émbolos pulmonares sépticos y otras infecciones metastásicas, lo cual constituye, en ocasiones, su forma de presentación.

En la tromboflebitis supurada asociada a catéter profunda el paciente presenta los signos de sepsis grave con escasos síntomas/signos locales de infección, aunque a veces el paciente aqueja dolor en la base del cuello, fosa supraclavicular u hombro y se puede apreciar edema distal a la vena comprometida o disfunción del catéter. Cuando la trombosis no es oclusiva puede ser totalmente asintomática.

Hallazgos del examen físico que pueden indicar la presencia de trombosis son:

- Una diferencia de 2 cm en las circunferencias de los brazos, medidas 5 cm por encima del olecranon.
- Distensión venosa asimétrica visible del tórax y/o del brazo ipsilateral o contralateral.
- Venas de la mano distendidas persistentemente tras la elevación del brazo ipsilateral o contralateral.

Pruebas diagnósticas. Para confirmar la sospecha clínica se procede a solicitar los siguientes estudios:

- Realización de una ecografía Doppler del territorio venoso sospechoso para confirmar la presencia y extensión de la trombosis en la sospecha de tromboflebitis supurada asociada a catéter. Permite diagnosticar la trombosis de la extremidad superior con una sensibilidad entre 70 y 100 % y una especificidad del 93 al 98 %. Es la prueba de elección tanto para el diagnóstico de la tromboflebitis supurada asociada a catéter profunda que afecta a las venas centrales menos profundas, como yugular interna, axilar, subclavia (menos su parte interna) o femoral.

El diagnóstico de trombosis definitiva se realiza cuando se evidencia la suma de:

- Un trombo (masa intraluminal ecogénica).
- La no compresibilidad de la vena.
- Patrón anormal de flujo venoso.

Se considera un diagnóstico de trombosis posible si cualquiera de los tres hallazgos mencionados está presente.

Ante una ecografía no concluyente o no diagnóstica, para confirmar el diagnóstico hay que recurrir a la tomografía axial computarizada contrastada.

El microorganismo responsable de la tromboflebitis supurada asociada a catéter se identifica normalmente por los hemocultivos.

Tratamiento. Los principios del tratamiento en la tromboflebitis supurada asociada a catéter son:

- Retirada del catéter.
- Instauración rápida de antimicrobianos por vía intravenosa y a altas dosis.
- Considerar la anticoagulación.

La duración óptima de la terapia antimicrobiana de la tromboflebitis supurada asociada a catéter no está establecida. Para la tromboflebitis supurada asociada a catéter profunda provocadas por *S. aureus* o *Candida* spp., se ha propuesto una terapia intravenosa prolongada (duración mínima entre 4 y 6 semanas tras la retirada del catéter comprometido) con objeto de erradicar posibles focos metastásicos que se hayan producido durante la bacteriemia o fungemia prolongada característica de la tromboflebitis supurada asociada a catéter.

Referencias bibliográficas

1. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med. 2006;355(26):2725-32. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa061115
2. File TM Jr., Abell VL. Prevention of bloodstream infections: basics and beyond. Crit Care Med. 2009;37(1):375-376. DOI: https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819311f7

3. Lomas CJM, Luque MR, Martínez MFJ, Peréz CS. Documento de consenso sobre infecciones relacionadas con catéteres vasculares. Avances Enferm Infecc. 2011;(12)1:2-68.
4. Burnham JP, Rojek RP, Kollef MH. Catheter removal and outcomes of multidrug-resistant central-line-associated bloodstream infection. Medicine (Baltimore). 2018;97(42):e12782. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012782
5. Buetti N, Timsit JF. Management and prevention of central venous catheter-related infections in the ICU. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(4):508-523. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0039-1693705
6. Chaves F, Garnacho MJ, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Med Intensive (Engl Ed). 2018;42(1):5-36. DOI: https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.09.012
7. Gomes RSA, Bisinoto AS, Resende GE, Rodrigues BJ, Carneiro CNH, De Lima VS, et al. Central line-associated bloodstream infection trend in Brazilian adult intensive care units: an ecological study. J Infect Dev Ctries. 2021;15(11):1744-1749. DOI: https://doi.org/10.3855/jidc.14730
8. Lacostena PME, Buesa-Escar AM, Gil AM. Complications related to the insertion and maintenance of peripheral venous access central venous catheter. Enferm Intensiva (Engl Ed). 2019;30(3):116-126. DOI: https://doi.org/10.1016/j.enfi.2018.05.002
9. Xie ZY, Meng GL, Xiong Y, Li YF, Yang H, Yang ZL. [Prognostic factors of central venous catheter-related bloodstreami]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2020;42(6):789-794. Chinese. DOI: https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.12266
10. Yasuda H, Sanui M, Abe T, Shime N, Komuro T, Hatakeyama J, et al. Comparison of the efficacy of three topical antiseptic solutions for the prevention of catheter colonization: a multicenter randomized controlled study. Crit Care. 2017;21(1):320. DOI: https://doi.org/10.1186/s13054-017-1890-z
11. Zhang M, Xu Y, Jiang Z, Qian J, Zhang Z, Sun N, et al. [Study on risk factor of central venous catheter infection in ICU: 1 160 patients report]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2017;29(12):1082-1086. Chinese. DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.006



Infección urinaria asociada a catéter vesicouretral

Amels Santisteban García, Jany Ravelo Hernández, Manuel Lescay Cantero

Las infecciones nosocomiales constituyen en su conjunto un factor que se relaciona con el aumento de la morbimortalidad y la estadía hospitalaria de los pacientes que la desarrollan. Es un serio problema que enfrenta la medicina moderna y, en particular, las unidades de cuidados intensivos (UCI). La mayoría de las infecciones detectadas en estas unidades se relacionan con la utilización de dispositivos (tubos traqueales, catéteres, sondas uretrales) que alteran las barreras defensivas naturales y facilitan la transmisión cruzada de los agentes patógenos. Después de la neumonía asociada a la ventilación mecánica; la infección nosocomial más frecuente en la UCI es de las vías urinarias.

No puede desestimarse la realidad de que un gran número de pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos portan por múltiples causas una sonda uretral, siendo esta vía la más documentada como promotora de la sepsis de vías urinarias. En estudios realizados en la unidad de serie de pacientes, la infección urinaria relacionada con sonda vesical ha tenido una incidencia del 33 %. Se hace necesario entonces protocolizar la conducta ante el paciente con catéter urinario que ingresa en esta unidad.

Se define como bacteriuria a la presencia de gérmenes en el tracto urinario más allá de la uretra anterior. Las infecciones del tracto urinario son las infecciones que con más frecuencia se adquieren en el hospital; el 80 % de estas infecciones son atribuibles al uso de catéter uretral. El riesgo diario de adquirir una infección urinaria varía entre un 3 y 7 % cuando se mantiene colocado el catéter vesical. Alrededor de un 3 % de estos pacientes pueden presentar bacteriemia y sepsis. Está reconocida como la causa más frecuente de bacteriemias por gramnegativos, la cual constituye una etiología importante de morbilidad y mortalidad por sepsis en cuidados intensivos.[1]

Clasificación. Se clasifican en:
- Bacteriuria sintomática de las vías urinarias.
- Bacteriuria asintomática de las vías urinarias.

Criterios diagnósticos

Estos se establecen según el tipo de bacteriuria:

a) Bacteriuria sintomática de las vías urinarias: Es diagnosticada por cualquiera de los dos criterios siguientes:
   - Presencia de uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (mayor que 38 °C), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico, y en pacientes geriátricos agitación psicomotora sin otra explicación y cultivo de orina con más de 105 UFC/mL con no más de dos especies de organismos.
   - Presencia de dos de los siguientes signos o síntomas: fiebre (mayor que 38 °C), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico, más cualquiera de los siguientes:
     - Nitratos o leucocito-esterasa positivo.
     - Piuria mayor que 10 leucocitos/mL.
     - Visualización de microorganismos en la tinción de Gram.
     - Dos urocultivos con mayor que 103 UFC/mL del mismo germen.
     - Urocultivo con mayor o igual que 105 UFC/mL de orina de un solo patógeno en paciente tratado con terapia antimicrobiana apropiada.[2]

b) Bacteriuria asintomática de las vías urinarias: Se diagnostica con el siguiente criterio:
   - Paciente asintomático (ausencia de fiebre, tenesmo, polaquiuria, disuria y dolor suprapúbico), al que se le detecta una concentración bacteriana mayor que 105 UFC/mL con no más de dos especies de microorganismos y que ha tenido un catéter urinario colocado dentro de los siete días previos al cultivo urinario.[2]

Un cultivo positivo de una punta de catéter urinario no es una prueba de laboratorio aceptable para diagnosticar una infección del aparato urinario. Los cultivos de orina deben ser obtenido usando una técnica apropiada, logrando una recolección limpia o por cateterización.

Aún con recuentos de más de 105 UFC/mL, pueden considerarse contaminantes los microorganismos que colonizan comúnmente la uretra distal y piel periuretral de ambos sexos o la vagina en las mujeres, como son el estreptococo alfa-hemolítico, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, por lo que al menos se requiere el aislamiento en dos urocultivos para no declararlos contaminación.

Usualmente las infecciones en pacientes con un catéter vesical son asintomáticas. Es a menudo difícil reconocer en un paciente en la UCI con cateterismo vesical la presencia de síntomas, muchos tienen niveles de conciencia alterado, la presencia de la sonda enmascara las manifestaciones disúricas y se puede encontrar además hematuria y piuria en ausencia de infección, relacionada con la inflamación estéril y el trauma inducido por el propio catéter urinario, por lo que el diagnóstico microbiológico es de gran importancia.

Diagnóstico básico. Se realiza mediante:

- Estudios microbiológicos: La toma de urocultivo en pacientes con catéter vesical debe realizarse mediante la punción de este teniendo en cuenta los siguientes pasos: [2,3]
  - Pinzar la sonda en su extremo distal y esperar que se llene la vejiga.
  - Descontaminar la zona externa próxima (del catéter) al meato con iodopovidona.
  - Para la punción, aspirar la orina con jeringa y aguja estéril.
  - Colocar la orina en un frasco estéril. Enviar de inmediato al Departamento de Microbiología.

Se procederá a realizar urocultivos como parte de la pesquisa de la manera siguiente y de la forma previamente expuesta en pacientes de alto riesgo:

- Pacientes que se reciban en el servicio con cateterismo vesical procedente de otras áreas de hospitalización.
- A partir del cuarto día de colocada la sonda vesical
- Ante la presencia de sepsis sin foco conocido.
- En caso de positividad de un urocultivo repetir estudios evolutivos después de cambio de sonda.
- En caso de recibir tratamiento específico, realizar estudios evolutivos tras su culminación.

Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos que presenten las siguientes condiciones:[4] Se dividen en factores de riesgo intrínseco y extrínseco:

- Factores intrínsecos:
  - Edad avanzada.
  - Sexo femenino.
  - Enfermedad patológica de base como diabetes *mellitus*, insuficiencia renal, malformaciones urológicas.
  - Pacientes inmunosuprimidos.
- Factores extrínsecos:
  - Cateterismo vesical.
  - Uso no justificado de catéter.
  - Duración del cateterismo.
  - Fallas en el cuidado del catéter.
  - Cistoscopia.
  - Cirugía urológica.
  - Uso de antibióticos.

Recomendaciones terapéuticas

Tratamiento preventivo:

- Educar al personal respecto a las técnicas de inserción y mantenimiento de las sondas: [5-10]

- Evitar los sondajes innecesarios. Colocar el catéter urinario solo cuando sea necesario para el cuidado del paciente y dejarlo colocado solo mientras exista la indicación: [5,6]
  - Lavarse las manos antes y después de cualquier manipulación de la sonda.
  - Insertar la sonda de forma aséptica, con un equipo y guantes estériles.
  - Fijar la sonda después de su inserción para evitar la tracción y traumatismo uretral.
  - Utilizar sistemas de drenaje cerrado, evitando la desconexión entre sonda, tubo y bolsa y mantener separado a 20 cm del piso.
  - Usar guantes, campos y apósitos, solución antiséptica para la higiene del meato urinario y frasco de lubricante estéril para la colocación.
  - Usar el catéter de diámetro más pequeño posible para minimizar el trauma uretral, pero que permita el drenaje constante de orina.
  - Mantener el flujo de orina sin obstrucciones.
  - Vaciar la bolsa de drenaje regularmente, utilizar un recolector de orina individual para cada paciente, y evitar que el pico de la bolsa toque el recolector de orina.
  - Mantener la bolsa del sistema de drenaje de orina por debajo del nivel de la vejiga todo el tiempo.

Tratamiento medicamentoso. La modalidad terapéutica más importante es la retirada del catéter si la condición del paciente lo permite. En cuanto al tratamiento de las bacteriurias asintomáticas en pacientes sondados, la mayoría de los autores coinciden en que no deben ser tratadas, ya que el uso abusivo de antimicrobianos podría favorecer la presencia de gérmenes resistentes que darían lugar a infecciones nosocomiales de difícil tratamiento y complicado control. Solo estaría justificado el uso de antibióticos en las siguientes situaciones: [8,9]

- En los pacientes que van a ser sometidos a cirugía o manipulación urológica.
- Trasplante renal.
- Pacientes con neutropenia o estados de inmunosupresión.
- Si persiste bacteriuria después de 48 h de removido el catéter.
- Eventualmente, el tratamiento también puede estar indicado en las infecciones por *Proteus* spp. (riesgo de formación de cálculos de estruvita) y en los pacientes diabéticos.
- Pacientes con valvulopatía cardíacas.

Bacteriuria sintomática. Los episodios de infección urinaria sintomática siempre deben ser tratados. La elección del antibiótico dependerá del mapa epidemiológico de la unidad y de la gravedad del paciente, así como de la posibilidad de disponer con rapidez de un antibiograma.

El tratamiento de la candidiasis urinaria es una situación particular. El recambio del catéter es una medida poco eficaz, sin embargo, la retirada del catéter se acompaña de un 40 % de erradicaciones. El tratamiento antifúngico puede realizarse con fluconazol por su buena eliminación urinaria y debe reservarse para aquellos pacientes con: [8]

- Candidiasis urinaria sintomática.
- Riesgo de infección ascendente en pacientes con candidiasis urinaria asintomática y que tengan las siguientes condiciones:
  - Neutropénicos.
  - Inmunosuprimidos.
  - Manipulación urológica.

Referencias bibliográficas

1. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum definition of infection in the ICU consensus conference. Crit Care Med. 2005;33(7):1538-1548. DOI: https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000168253.91200.83
2. Irwin RS, Rippe M. Infectious disease problems in the intensive care unit: Urinary tract infections. En: Irwin and Rippe's Intensive care medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA.CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36(5):309-32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002
4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious diseases, Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria. Clin Infect Dis. 2005;40(5):643-54. DOI: https://doi.org/10.1086/427507
5. Lim AN, Martínez VA, Ortúzar CA, Pardo NA. Pielonefritis aguda como causa de ingreso en la UCI. En: Principales emergencias obstétricas que causan ingreso en las unidades de cuidados intensivos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2021. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/principales_emergencias_obstetricas/principales_emergencias_obstetricas_capitulo_11.pdf
6. Behzadi P, Urbán E, Matuz M, Benkő R, Gajdács M. The role of gram-negative bacteria in urinary tract infections: Current concepts and therapeutic options. Adv Exp Med Biol. 2021;1323:35-69. DOI: https://doi.org/10.1007/5584_2020_566
7. Duszynska W, Rosenthal VD, Szczesny A, Zajaczkowska K, Fulek M, Tomaszewski J. Device associated-health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University Hospital in Poland (2015-2017). BMC Infect Dis. 2020;20(1):761. DOI: https://doi.org/10.1186/s12879-020-05482-w
8. Gad MH, Abdel Aziz HH. Catheter-associated urinary tract infections in the adult patient group: A qualitative systematic review on the adopted preventative and interventional protocols from the literature. Cureus. 2021;13(7):e16284. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.16284
9. Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ. Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. J Crit Care. 2002;17(1):50-7. DOI: https://doi.org/10.1053/jcrc.2002.33029
10. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Effectiveness of fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant escherichia coli bacteremic urinary tract infections: A randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2137277. DOI: https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.37277



Estatus posparada cardíaca

Nora Lim Alonso, Amels Santisteban García, Jany Ravelo Hernández

La reanimación cardiopulmonar (CPR) moderna fue descrita, entre otros, por el anestesiólogo Peter Saffar y sus colaboradores en la década de 1960 con el objetivo de tratar los paros cardíacos presenciados en las salas de cirugía. Para mejorar la supervivencia de las víctimas de paro cardíaco que ingresan en un hospital tras el restablecimiento de la circulación espontánea, debe implantarse un sistema multidisciplinario, integrado, estructurado y completo de cuidados posparo cardíaco de manera regular. El tratamiento debe incluir soporte neurológico y cardiopulmonar. Uno de los retos clínicos importantes es identificar durante el periodo posterior al paro cardíaco a aquellos pacientes que no tienen posibilidades de lograr una recuperación neurológica significativa. El objetivo principal de una estrategia de tratamiento conjunta del paciente en estatus posparada cardíaca es la aplicación sistemática de un plan terapéutico completo con un respaldo multidisciplinario que permita restablecer un estado funcional normal o próximo a la normalidad. Por esas razones estos cuidados, que se brindan exclusivamente en las unidades de cuidados intensivos deben ser protocolizados.

Se considera síndrome posparada cardíaca (SPP) una entidad clínica que ocurre como consecuencia de la aplicación de maniobras de reanimación cardiopulmonar-cerebral (RCP-C), que consiguen el retorno a la circulación espontánea (RCE) en una víctima de parada cardiaca súbita (PCS).[1]

La intensidad y la gravedad de las manifestaciones clínicas de este síndrome guardan proporción directa con la duración del intervalo parada cardiaca súbita-retorno a la circulación espontánea y con el tiempo de parada cardiaca súbita sin recibir reanimación cardiopulmonar-cerebral. Si el retorno a la circulación espontánea se consigue rápidamente tras el comienzo de la parada cardíaca, el síndrome posparada podría no ocurrir.

El conocimiento de los cuatro componentes claves (subsíndromes) de esta entidad, permiten un enfoque integral de nuestros esfuerzos:

- Persistencia de la enfermedad precipitante.
- Lesión cerebral posparada.
- Disfunción miocárdica posparada.
- Síndrome de isquemia-reperfusión.

Puntos críticos de actuación tras el retorno a la circulación espontánea. Se proponen por las guías ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) las siguientes fases tras el RCE:[2]

- Fase inmediata: durante los primeros 20 min tras el retorno a la circulación espontánea.
- Fase precoz: desde los 20 min hasta las 6 o 12 h, cuando las intervenciones precoces podrían tener mayor efectividad.
- Fase intermedia: desde las 6 a 12 h hasta las 72 h, cuando los mecanismos de lesión aún permanecen activos y se debe mantener un tratamiento intensivo.
- Fase de recuperación: a partir de las 72 h, cuando el pronóstico se hace más fiable y los resultados finales son más predecibles.
- Fase de rehabilitación: desde el alta hospitalaria hasta lograr la máxima función orgánica posible.

Recomendaciones terapéuticas

Los objetivos iniciales de la atención:

- Optimizar la función cardiopulmonar y la perfusión sistémica, especialmente la perfusión cerebral.[3,4]
- Trasladar a la víctima de paro cardiaco intrahospitalario o extrahospitalario a una de las unidades de atención al paciente crítico de nuestra institución, que se encuentre adecuadamente equipada y preparada para la recepción.
- Identificar las causas que precipitaron el paro.
- Establecer medidas para prevenir la recurrencia de la parada.
- Tratamiento individualizado de los subsíndromes de esta entidad.
- Establecer medidas que mejoren la supervivencia a largo plazo minimizando las secuelas neurológicas.

Criterios de admisibilidad. Pacientes reanimados de una parada cardíaca ingresados en la propia UCI o provenientes de:

- Salas de hospitalización.
- Salón de operaciones: incluye además salones específicos de marcapasos y electrofisiología, cardiología intervencionista-hemodinamia, angiografía, fertilización *in vitro*, endoscopía digestiva y CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica).
- Unidad de recuperación pos anestesia.
- Áreas de consulta externa y otros servicios hospitalarios (Imagenología, Laboratorio clínico, Banco de sangre, etc.)
- Servicios de tratamiento ambulatorio.

Aviso de parada cardiaca intrahospitalaria fuera de la UCI. Una vez que se reciba la comunicación que la parada cardiaca ha sido reanimada por el servicio de Anestesia y cumpliendo con los requisitos médicos para el traslado, el equipo de resucitación que asistió al paciente lo transportará hacia la UCI. Durante el traslado deben extremarse las medidas de soporte vital avanzado, contando de ser posible con un especialista en medicina intensiva y emergencias de apoyo y monitorización de la función hemodinámica y respiratoria. Se crearán inmediatamente las condiciones para recibir el paciente (disponibilidad de cama, recursos humanos y materiales, etc.).

Recepción del paciente en la UCI. Durante la fase inmediata, al ingreso del paciente en esta unidad, deben asegurarse los componentes del ABCD logrando una estabilización inicial. Debe realizarse una reevaluación causal secundaria y establecer, al mismo tiempo, la monitorización necesaria para desarrollar un tratamiento guiado por objetivos. La posibilidad de que recurra la parada cardiaca en el entorno de la UCI es frecuente, en tal caso se procederá con el protocolo de parada cardiorrespiratoria ya establecido. Si se logra retorno a la circulación espontánea, entonces se reiniciarían las medidas posparo que presentamos a continuación:

- Breve historia clínica en la que se busque activamente antecedente de dolor torácico o causa obvia de parada cardiorrespiratoria no cardiaca. Es importante identificar cualquier factor cardiaco, electrolítico, toxicológico, pulmonar y neurológico que haya precipitado el paro. Se sugiere que el médico conozca la regla mnemotécnica de las H y las T para recordar los factores que contribuyeron al paro cardiaco y que complican la atención posresucitación: hipovolemia, hipoxia hidrogeniones (acidosis), hipo/hiperpotasemia, hipoglucemia, hipotermia, toxinas, taponamiento (cardiaco), neumotórax a tensión, trombosis en las arterias coronarias (infarto agudo del miocardio) y pulmonares (tromboembolismo pulmonar) y traumatismos. La tipificación del ritmo inicial de resucitación (desfibrilable o no desfibrilable) encontrado, y registros de ECG previos a la llegada al hospital, son importantes. Se realizará un ECG (incluida desviación del segmento ST) con derivaciones derechas y posteriores para poder decidir con la mayor brevedad si al paciente se le debe realizar un cateterismo cardíaco urgente y un intervencionismo coronario percutáneo (ICP), si lo precisara. El resultado sería la clasificación de dos grandes subgrupos de pacientes:
  - Parada cardiaca de causa claramente no cardíaca.
  - Pacientes con parada cardiaca de causa posible, probable o evidente cardiaca isquémica.
- Si fuera factible, un ecocardiograma también podría ayudarnos en esta tarea; la ausencia de alteraciones de la contractilidad global y segmentaria hace muy improbable una oclusión coronaria aguda persistente susceptible de revascularización urgente. Además, el ecocardiograma nos ayudará a valorar la hemodinamia y la presencia e intensidad de la disfunción miocárdica posparada.
- La valoración del estado de conciencia mediante la escala de coma de Glasgow (ECG) es fundamental, para decidir durante esta fase inmediata la necesidad o no de instaurar

la hipotermia terapéutica (HT). Es útil también en estas situaciones el uso de la escala FOUR (*Full Outline of UnResponsiveness*), que incorpora la valoración de funciones troncoencefálicas en el paciente ventilado. La realización de una tomografía axial computarizada craneal es importante, siempre que no demore la revascularización inmediata, en los casos en los que existan dudas sobre si el coma puede ser de origen neurológico estructural e interfiera con la decisión de establecer HT.

- La monitorización debe incluir ECG continuo, saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO_2) continua, medición del CO_2 espirado ($ETCO_2$), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) de modo continuo mediante catéter arterial, presión venosa central (PVC), saturación venosa central de oxígeno ($SvcO_2$) si estuviera accesible, temperatura central (mediante sonda termométrica esofágica, vesical o pulmonar), y diuresis continua mediante sonda vesical. Si fuera necesario, se realizará una monitorización hemodinámica avanzada (catéter de Swan-Ganz o sistema PiCCO®), que incluya todas las mediciones posibles por estos sistemas. La ecocardiografía transtorácica convencional seriada combinada con técnicas Doppler es recomendable, aunque sería ideal la monitorización por ECO-Doppler transesofágico. De ser posible, precisamos del monitoreo del bloqueo neuromuscular por estimulación repetitiva del nervio ulnar y monitorización electroencefalográfica (el BIS resulta una alternativa recomendable en estas situaciones), bien de forma continua o seriada, según indicación.[5,6]

Del mismo modo, se precisa una analítica inicial básica que incluya: gasometría arterial, ionograma, glucemia, lactato sérico, hemograma completo, biomarcadores de lesión miocárdica (troponinas, CK-MB), coagulograma, grupo sanguíneo, test de embarazo en mujeres en edad fértil y otros que se consideren imprescindibles. Por último, se debe realizar una radiografía de tórax portátil inicial de control, para confirmar la adecuada colocación del tubo endotraqueal, los abordajes venosos profundos, secuelas de la reanimación cardiopulmonar-cerebral o causas asociadas a la parada cardiaca (neumotórax, hemotórax, atelectasias, fracturas costales, etc.).

Se dispondrá de accesos venosos periféricos y centrales cuando se requiera. Así mismo, se establece la utilización de sonda de Levine (descompresión gástrica) y sonda de Foley (valoración del gasto urinario).

Tras la valoración inicial, hay que decidir lo antes posible el tratamiento específico de cada uno de los factores causales identificados. En esta etapa corresponde valorar la necesidad o no de realización de hipotermia terapéutica y de reperfusión coronaria urgente.

Fase de tratamiento intensivo:

- Optimización terapéutica guiada por objetivos. Ocurre durante las fases inmediata, precoz e intermedia del estatus posparada cardiaca (SPP). El tratamiento específico de las complicaciones del infarto del miocardio agudo (IMA), el *shock* cardiogénico y arritmias no asociadas al IMA se exponen en los protocolos específicos de estas entidades.[5]

- Frecuencia cardiaca (FC). Consideramos como objetivo una frecuencia cardiaca entre 50 y 100 lpm (incluso entre 40 y 100 en los pacientes con hipotermia terapéutica, puede ser aceptable). Es necesario detectar inmediatamente las arritmias y tratarlas.

No se recomienda la administración sistemática de fármacos antiarrítmicos de modo preventivo. La primera medida para evitar las arritmias en el SPP será corregir las alteraciones hidroelectrolíticas. Podría ser razonable continuar la infusión de un fármaco antiarrítmico que esté asociado al retorno de la circulación espontánea. Ante la recurrencia de arritmias ventriculares en un paciente con SPP en el que no se ha realizado coronariografía, deberá valorarse de nuevo la indicación de cateterismo urgente, e intervención coronaria percutánea si procede, pues este es el mejor tratamiento. Cuando la parada cardiaca haya tenido como causa una arritmia primaria, el tratamiento generalmente consistirá en un marcapasos definitivo o un desfibrilador automático implantable (DAI).

- Presión arterial media. Mantendremos una presión arterial media entre 80 y 100 mm Hg. En los pacientes con síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca congestiva o *shock* cardiogénico sugerimos mantener a los pacientes cerca del límite inferior (80 mm Hg) y, en los pacientes con hipertensión previa mal controlada, más cerca del límite superior (100 mm Hg). No debe permitirse en ningún momento la hipotensión, que puede conllevar hipoperfusión cerebral, ni la hipertensión, que puede aumentar los efectos adversos de la reperfusión y producir hiperemia, con aumento de la presión intracraneal (PIC). La hipertensión (presión arterial media mayor que 100 mm Hg) se tratará con vasodilatadores y diuréticos en caso de insuficiencia cardiaca congestiva o sobrecarga hídrica. Si existe taquicardia o síndrome coronario agudo con función sistólica conservada, considerar betabloqueantes.
- Presión venosa central. Se precisa mantener una presión venosa central entre 8 y 12 mm Hg. Aunque sea este el objetivo, deben considerarse algunos aspectos. En primer lugar, la coexistencia en el síndrome posparada de una importante disfunción sistólica o diastólica puede hacer de la presión venosa central un mal índice del estado de la precarga, y es más adecuado el objetivo de una presión capilar pulmonar (PCP) de entre 15 y 18 mm Hg, dependiendo de la intensidad de la disfunción diastólica, valorada mediante el conjunto de los datos hemodinámicos obtenidos por ecocardiograma, monitorización arterial sistémica y pulmonar invasiva (gasto cardiaco, resistencias vasculares, presión arterial media, PCP, etc.). Por otra parte, debe tenerse en cuenta el riesgo de edema agudo de pulmón en caso de coexistencia con insuficiencia ventricular izquierda. Finalmente, pueden existir causas de aumento de la presión venosa central que no se deben al estado de volumen vascular (taponamiento pericárdico, infarto de ventrículo derecho, hipertensión pulmonar, neumotórax, etc.).

En caso de hipotensión en el síndrome posparada cardiaca, si la presión venosa central es inferior a 8 mm Hg, la primera medida será la infusión rápida de volumen (cristaloides o coloides no glucosados) de 500 mL entre 5 y 10 min cada 20 min, hasta alcanzar el

objetivo de esta; si se ha decidido la utilización de hipotermia terapéutica, se infundirán 30 mL/kg de suero fisiológico o solución de Ringer lactato a 4 °C. Si persiste hipotensión arterial tras conseguir el objetivo de la presión venosa central, deberá considerarse una monitorización hemodinámica avanzada para valorar la contribución relativa de cada uno de los componentes del síndrome posparada en esta situación y tratarlos adecuadamente.

Tratamiento medicamentoso de la disfunción cardiovascular. En este síndrome coexisten con frecuencia además de la pérdida de volumen, la disfunción miocárdica grave y la vasoplejía secundaria a la liberación masiva de mediadores de la inflamación, con el consiguiente SIRS. Por tanto, puede ser aconsejable la utilización solo de vasoconstrictores, solo de inotrópicos o de ambos desde un principio. Resulta recomendable la optimización de la contractilidad, precarga y la poscarga cardiaca con el monitoreo por uno de los siguientes dispositivos: ECO-Doppler, catéter de Swan-Ganz, sistemas PiCCO® o LiDCO® plus).

La dobutamina es el único inotrópico que se ha estudiado sistemáticamente en modelos experimentales de SPP. En estudios clínicos, la dobutamina (entre 2,5 y 20 µg/kg/min) se mostró superior al balón de contrapulsación intraaórtico en el tratamiento de la disfunción sistólica y diastólica del SPP, sobre todo en los pacientes sin enfermedad coronaria.

Como alternativa reciente está la utilización del levosimendán (dosis de inicial entre 12 y 24 µg/kg, luego infusión continua a: entre 0,05 y 0,2 µg/kg/min), cuyo mecanismo de acción es el aumento de la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles, en lugar de dopamina o dobutamina, cuyo mecanismo de acción final es aumentar aún más el calcio citoplasmático. No hay estudios que apoyen o descarten la utilización simultánea de dobutamina y levosimendán.

Como norma general mantendremos la siguiente estrategia según valoración hemodinámica periódica:

- Si se observa una fracción de eyección deprimida y no hay respuesta aceptable a inotrópicos a dosis habituales (dobutamina, dopamina, levosimendán, adrenalina, etc.), debe considerarse el balón de contrapulsación intraaórtico. Si no se consigue estabilidad cardiovascular con las medidas anteriores, pueden emplearse otros dispositivos de asistencia ventricular o baipás cardiopulmonar.
- Si se observan una fracción de eyección normal y una resistencia vascular sistémica bajas, utilizaremos vasoconstrictores (norepinefrina, dopamina, fenilefrina, etc.).
- Si se observa una fracción de eyección deprimida y una resistencia vascular sistémica bajas, utilizaremos inotrópicos y vasoconstrictores.

Los objetivos hemodinámicos deseados (FC, PVC/PCP y TAM), deben correlacionarse con una $SvcO_2/SvO_2$ entre 65 y 75 %, ácido láctico menor que 2,2 mmol/L y volumen de diuresis mayor o igual que 1 mL/kg/h.[5,6]

Estrategia ventilatoria. Primero debe asegurarse la colocación y permeabilidad del tubo orotraqueal o similares. La mayoría de los pacientes precisarán ventilación mecánica tras la recuperación de la circulación espontánea. No existe evidencia de que ningún modo de ventilación sea mejor que otro en el síndrome posparada cardiaca. Lo que recomiendan las

guías actuales es mantener un régimen que sea capaz de proporcionar normocapnia y normoxemia. La hiperventilación con hipocapnia puede ocasionar vasoconstricción cerebral e isquemia. La hipoventilación también puede ser dañina, porque la hipoxia y la hipercapnia podrían aumentar la presión intracraneal (PIC) y la acidosis, que es frecuente tras la RCE. Aunque es importante evitar la hipoxemia, que podría agravar el daño cerebral, cada vez hay más evidencias de que la hiperoxia agrava la lesión de reperfusión sobre el cerebro y otros órganos, pues el exceso de oxígeno tisular se deriva hacia la generación de radicales libres de oxígeno tóxicos en la fase de reperfusión.

Por tanto, se recomienda cambiar la ventilación con oxígeno al 100 % que el paciente ha estado recibiendo durante las maniobras de resucitación cardiopulmonar, inmediatamente tras la recuperación de la circulación espontánea, a una estrategia ventilatoria guiada por los siguientes objetivos:

- PCO_2: entre 38 y 42 mm Hg y SpO_2 : entre el 94 y el 96 % (FiO_2 menor que 50 % si es posible, evitando la toxicidad por oxígeno), y mantenerla durante las fases inmediata, precoz e intermedia del síndrome posparada cardiaca. La utilización de modalidades controladas precisa en varias ocasiones sedación y bloqueo neuromuscular.
- Glucemia. Sugerimos medir las glucemias con frecuencia horarias durante las primeras 12 h síndrome posparada cardiaca, sobre todo si se está realizando hipotermia terapéutica, y durante la fase de recalentamiento. Durante el resto de la fase intermedia debe hacerse cada 4 o 6 h. Se impondrá un control moderado, entre 100 y 180 mg/dL (entre 5,5 y 10 mmol/L), utilizando terapia con soluciones glucosadas o insulina simple en bolos y/o perfusión continua según corresponda.
- Insuficiencia suprarrenal. No se recomienda el uso rutinario de esteroides en ausencia de insuficiencia suprarrenal documentada por valores del cortisol y ACTH.
- Temperatura corporal. En los pacientes en los que no esté indicada la hipotermia terapéutica o no se pueda realizar, se recomienda evitar una temperatura superior a 37 °C, utilizando todos los métodos de enfriamiento disponibles.
- Hipotermia terapéutica (HT). Tanto la hipotermia permitida (grado leve de hipotermia menor que 33 °C - 91,5 °F) que a menudo se presenta espontáneamente después del paro, como la inducción activa de hipotermia pueden tener una función importante en la atención posresucitación. La primera decisión se basa en el estado de conciencia y consiste en establecer si existe o no indicación urgente de inducir hipotermia terapéutica. Esta debe formar parte de una estrategia de tratamiento estandarizada y global en los pacientes que sobreviven a una parada cardiaca.

En la actualidad, hay muchos métodos disponibles que permiten realizar el enfriamiento. En la institución, dependiendo de las necesidades y posibilidades, debe elegirse el sistema más conveniente, debiendo adaptarse a la accesibilidad de cada técnica.

La administración de fluidos intravenosos fríos (generalmente entre 30 y 40 mL/kg de cristaloides, dígase, solución salina al 0,9 % o solución de Ringer lactato, enfriados a 4 °C), por su sencillez y rapidez de aplicación es la técnica más utilizada en el mundo. A

la administración de los fluidos fríos debe asociarse el uso de bolsas de hielo colocadas en las axilas, la ingle y alrededor del cuello y la cabeza. Estas técnicas han mostrado ser seguras y eficaces, pero tienen la dificultad de mantener la hipotermia, por lo cual deben asociarse a otra técnica que mantenga al paciente en la temperatura deseada. Otra gran ventaja es que los pacientes pueden llevarse al laboratorio de hemodinamia para realizar la angiografía mientras se realiza el enfriamiento.

Monitoreo de la temperatura. Recomendamos medir la temperatura central y que la medición sea continua. Normalmente se utiliza la temperatura vesical o timpánica, pero también pueden ser útiles la rectal, las determinadas por los propios dispositivos invasivos de enfriamiento o la proporcionada por el catéter de arteria pulmonar en aquellos pacientes que dispongan de él. Se calcula que la temperatura cerebral es aproximadamente entre 0,1 y 0,2 °C diferente a la medida sistémica.

Sedación y bloqueo neuromuscular. Si después de 5 a 10 min de recuperar el latido tras la parada cardiaca el paciente no muestra signos de despertar adecuados, se puede requerir ventilación mecánica y sedación/analgesia. Habitualmente se utilizan benzodiacepinas o propofol como sedantes y opiáceos para la analgesia. Para la monitorización de estos pacientes son útiles las escalas de sedación de Ramsey o de Richmond.

Se debe realizar monitorización de la sedación y de la evolución neurológica (ver más adelante). Aunque no existe un periodo establecido de duración de sedación/bloqueo neuromuscular tras una parada cardiaca, parece recomendable al menos durante la fase de hipotermia-recalentamiento.

En general, lo ideal es utilizar uno de los siguientes fármacos que aparecen en la tabla 15.6.

Tabla 15.6. Fármacos recomendados para sedación

Fármaco	Dosis de carga	Infusión continua
Propofol	1,5-2 mg/kg	0,5-5 mg/kg/h
Remifentanilo	1-2 µg/kg	0,025-0,25 µg/kg/min
Fentanilo	5-15 µg/kg	0,03-0,1 µg/kg/min
Vecuronio	0,08-0,12 mg/kg	0,6-2 µg/kg/min
Cisatracurio	0,3-0,6 mg/kg	2,5-3,2 µg/kg/min

Control y prevención de convulsiones y mioclonías. Convulsiones, mioclonías o ambas ocurren en entre el 5 y el 15 % de los adultos que se recuperan de una parada cardiaca y entre el 10 y el 40 % de los que permanecen en coma. Las convulsiones incrementan el metabolismo cerebral hasta en tres veces. Las convulsiones y las mioclonías requieren un tratamiento inmediato, aunque no está demostrado el empleo profiláctico de ningún fármaco. Los fármacos que se pueden utilizar para las convulsiones serán las benzodiacepinas, fenitoína, valproato, propofol o barbitúricos a sus dosis habituales, aunque todos ellos pueden provocar hipotensión. El clonazepam sería el fármaco de elección para las mioclonías, en casos refractarios se asocia el valproato, el levetiracepam o el propofol.[7]

Neuroprotección. En los últimos 30 años, se ha intentado estandarizar esquemas de neuroprotección en la isquemia cerebral global tras un paro cardiaco. La realidad es que se utilizan anestésicos, anticonvulsivantes, inmunosupresores, factores de crecimiento, inhibidores de proteasas, agonistas GABA y antagonistas de los receptores de Na^{+}, Ca^{++}, N-MDA. No obstante, los resultados de cualquiera de estos fármacos, no son del todo positivos, y no han logrado establecerse en el tratamiento rutinario de estos pacientes.[5-7]

En general conviene minimizar en lo posible las secuelas neurológicas utilizando los siguientes elementos:

- Estrategia de normo ventilación y normoxemia ya descrita, limitando el uso de PEEP (solo con PO_2/FiO_2 menor que 200).
- Utilización de la hipotermia terapéutica.
- Uso rutinario de manitol 20 % (entre 0,5 y 1 g/kg/día, en dosis fraccionadas cada 2 h) en los casos de reanimación cardiopulmonar-cerebral prolongada o pacientes con electrocardiograma menor que 8 puntos tras el retorno a la circulación espontánea y evidencias clínicas o imagenológicas de encefalopatía hipóxica.
- Control de los estados de agitación y convulsiones (véanse los protocolos específicos).
- Si se justificara monitoreo de la presión intracraneal (PIC).

Revascularización coronaria urgente. La enfermedad coronaria está presente y es la causa precipitante en la mayoría de los pacientes que han tenido una parada cardiaca, debe establecerse inmediatamente si el paciente requiere reperfusión miocárdica, bien por intervención coronaria percutánea, bien con trombólisis según el protocolo establecido para el tratamiento del síndrome coronario agudo.

Prevención y tratamiento de las infecciones. Se ha demostrado que la neumonía aspirativa en pacientes recuperados tras una parada cardiaca es superior al resto de los pacientes críticos. Esta realidad asociada al riesgo de sepsis por los procedimientos de emergencia y la disfunción múltiple de órganos, no justifica por sí solo el uso profiláctico de antibióticos; pero precisa una vigilancia clínica y microbiológica específica para implementar de forma inmediata y enérgica el tratamiento adecuado.[7-10]

Evaluación del pronóstico neurológico. Aunque puede hacerse una valoración en las primeras horas tras la recuperación de la parada cardiaca, la evaluación pronóstica neurológica no debe suceder, generalmente, antes de la fase de recuperación, es decir, tras las 72 h del retorno a la circulación espontánea o de revertir la hipotermia terapéutica si esta se ha aplicado. Aun así, el momento en el que se debe realizar la evolución pronóstica es controvertido.[7,8]

Evaluación pronóstica. Deberán considerarse factores previos del paciente, factores relativos a la propia parada cardiaca y los factores posteriores que se evidencien en el paciente tras el retorno a la circulación espontánea:

- Factores previos: edad avanzada, diabetes *mellitus*, sepsis, cáncer metastásico, fallo renal, accidente cerebrovascular, sedentarismo, etc.

- Factores de la propia parada cardiaca: intervalo de tiempo largo entre la parada y el inicio, duración y calidad de la reanimación cardiopulmonar, $ETCO_2$ superior a 10 mm Hg, asistolia como ritmo inicial en la parada cardiaca, causas no cardiacas de la parada cardiaca.
- Factores posteriores. Exploración neurológica: la alteración del estado neurológico inmediatamente después del retorno a la circulación espontánea no es un buen predictor de la evolución neurológica. Deben siempre tenerse en cuenta, al realizar la exploración neurológica, los factores que pueden influir en esta, como hipotensión, *shock* o alteraciones metabólicas, así como diversos fármacos sedantes o relajantes neuromusculares, e incluso la hipotermia.

Hallazgos de mal pronóstico en la exploración neurológica más significativos son:

- Ausencia de reflejo corneal a las 24 h.
- Ausencia de respuesta pupilar a las 24 h.
- Ausencia de respuesta de retracción ante el dolor a las 24 h.
- Ausencia de respuesta motora a las 24, 48 y 72 h.
- Ausencia de reflejos de integración en el troncoencéfalo tras 12 h de retorno a la circulación espontánea (valorar la posibilidad de muerte encefálica según protocolo específico).
- Presencia de estatus mioclónico en las primeras 72 h, tras el retorno a la circulación espontánea.

Pruebas confirmatorias. Técnicas complementarias de exploración neurológica:

- Test neurofisiológicos:
  - Electroencefalograma (EEG). A pesar de todo, no está demostrada la utilidad de la monitorización continua del EEG. Debido a la relativamente elevada incidencia de las convulsiones en la encefalopatía posparada, puede ser recomendable el EEG continuo durante el tratamiento sostenido con bloqueantes musculares.
  - Potenciales evocados somatosensoriales. Según un reciente consenso sobre el uso de test neurofisiológicos en UCI, es probablemente el mejor test y el más útil. La ausencia bilateral del componente N20 de los potenciales evocados somatosensoriales con la estimulación del nervio mediano entre las 24 h y los 7 días tras retorno a la circulación espontánea es un buen predictor de mala evolución neurológica.
  - Índice biespectral (BIS, biespectral índex). Valores de BIS de 0 en las primeras 72 h del tratamiento en la UCI, incluso durante la hipotermia, se correlacionan con un mal pronóstico neurológico o muerte. Por el contrario, valores más elevados de BIS no se correlacionan con un buen pronóstico.
- Doppler transcraneal. El análisis del flujo sanguíneo en las arterias del polígono de Willis mediante ultrasonografía Doppler transcraneal (DTC) refleja los cambios en la perfusión cerebral tras la recuperación de la actividad cardiaca espontánea.
- Técnicas de neuroimagen. No está claramente definida la técnica que mejor puede ayudar a la valoración pronóstica. La resonancia magnética con imágenes de difusión y perfusión parece ser de utilidad y una técnica prometedora. Igualmente puede ocurrir

con otro tipo de estudios, como la angio-TAC, la resonancia magnética espectroscópica, la tomografía de emisión de positrones y la tomografía computarizada con xenón para estudio del flujo cerebral.

- Marcadores bioquímicos. Se han utilizado fundamentalmente enolasa neuroespecífica y S100β. Aún con las limitaciones de su uso en la institución por su elevado coste, se pueden considerar de mal pronóstico valores de enolasa neuroespecífica mayor que 33 µg/L entre las 24 y las 72 h tras el retorno a la circulación espontánea, o de S100β mayor que 1,2 µg/L entre las 24 y las 48 h.
- Valoración del estado neurológico y de discapacidad en los supervivientes de una parada cardiaca como método de evaluación de los cuidados posparada. Se puede realizar en la fase de recuperación a partir de las 72 h tras recobrar la circulación espontánea, en la fase de rehabilitación durante su estancia en la UCI, al alta de la UCI y fundamentalmente al alta hospitalaria si esta llega a producirse. Aunque han mostrado ciertas dificultades para pronosticar con exactitud los niveles de discapacidad y calidad de vida, se deben utilizar de forma generalizada dos escalas pronósticas, la escala pronóstica de Glasgow y la escala Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance.

Escala de Glasgow:

1. Muerte.
2. Estado vegetativo persistente.
3. Discapacidad grave (consciente pero dependiente). El sujeto depende de otros para la vida cotidiana debido a déficits físicos, mentales o ambos.
4. Discapacidad moderada (discapacitado pero independiente). El sujeto es independiente para las actividades de la vida diaria, aun cuando quede discapacitado como consecuencia de déficits como hemiparesia, disfasia, ataxia, alteraciones intelectuales, déficit de memoria o cambios de personalidad.
5. Buena recuperación. El sujeto se reincorpora a sus actividades normales, aun cuando puedan quedar déficits neurológicos o psicológicos.

Escala de Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance:

1. Buena función cerebral.
2. Discapacidad cerebral moderada.
3. Discapacidad cerebral grave
4. Coma o estado vegetativo.
5. Muerte

En lo referente al estado vegetativo, el pronóstico definitivo se podrá establecer entre los 3 y los 12 meses, dependiendo de las recomendaciones de distintas sociedades científicas.

Por otro lado, alrededor de la mitad de los supervivientes presentan trastornos cognitivos, como alteraciones de la memoria, trastornos de atención, alteraciones de la conducta y trastornos emocionales. Estas alteraciones pasan desapercibidas en numerosas ocasiones y es conveniente la realización de test neuropsicológicos para detectarlas.

Referencias bibliográficas

1. Menezes FR, Nuñez D, Marques N, Dias CC, Granja C. Surviving cardiac arrest: What happens after admission to the intensive care unit? Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2021;40(5):317-325. DOI: https://doi.org/10.1016/j.repce.2020.07.017
2. Nolan JP, Maconochie I, Soar J, Olasveengen TM, Greif R, Wyckoff MH, et al. Executive summary: 2020 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Circulation. 2020;142(16_suppl_1):S2-S27. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000890
3. Granfeldt A, Andersen LW. The new era of post-resuscitation care. Resuscitation. 2022;171:98-99. DOI: https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.12.029
4. Chia YW, Lim SL, Loh JK, Leong BS, Ong MEH. Beyond return of spontaneous circulation: update on post-cardiac arrest management in the intensive care unit. Singapore Med J. 2021;62(8):444-451. DOI: https://doi.org/10.11622/smedj.2021115
5. Lacocque J, Siegel L, Sporer KA. Improving care for the post ROSC patient. Am J Emerg Med. 2022;56:282. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.07.020
6. Magid DJ, Aziz K, Cheng A, Hazinski MF, Hoover AV, Mahgoub M, et al. Evidence evaluation and guidelines development: 2020 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2020;142(suppl 2): 358-365. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000898
7. Wyckoff MH, Greif R, Morley PT, Ng KC, Olasveengen TM, Singletary EM, et al. 2022 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care with treatment recommendations. Circulation. 2022;146(25):e483-e557. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001095
8. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. Intensive Care Med. 2021;47(12):1393-1414. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06548-2
9. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines post-resuscitation care. Intensive Care Med. 2021;47(4):369-421. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06368-4
10. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al. European Resuscitation Council Guideline Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. Resuscitation. 2021;161:1-60. DOI: https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.003



Muerte encefálica

Leandro García Carrión, Nora Lim Alonso, Armando Pardo Núñez

Un paciente puede considerarse fallecido cuando su cerebro está en muerte cerebral. Ello significa que su vida ha terminado y la persona puede considerarse muerta. El soporte vital debe ser continuado en las horas siguientes para mantener los órganos funcionando si el paciente ya ha sido identificado como un posible donante. En principio, todo paciente en muerte encefálica (ME) es un potencial donante de órganos y/o tejidos, por lo que debe ser valorado previamente por el coordinador de trasplantes. Del consentimiento familiar o un representante legal depende que pase a la condición de donante real.

El proceso de diagnóstico de la muerte encefálica por los facultativos legislados, lo que implica realización de pruebas clínicas y de laboratorio confirmatorias, tiende a ser complejo y debe ser rigurosamente estandarizado, teniendo en cuenta que el mismo grupo de trabajo en la unidad de cuidados intensivos que atiende a un paciente con lesión irreversible del SNC, debe en un período corto de tiempo identificar el donante potencial y brindar los cuidados para el mantenimiento de órganos y tejidos que van a ser utilizados posteriormente trasplantados.

La muerte encefálica es un proceso complejo asociado a alteraciones hemodinámicas, endocrinas y metabólicas, que irremediablemente desembocan en una situación de disfunción multiorgánica y en parada cardiorrespiratoria, con el consiguiente deterioro y pérdida de valiosos órganos para un receptor que en la mayoría de los casos ha esperado meses para recibir un injerto.[1-3]

Criterios de admisibilidad. Pacientes ingresados en la propia UCI o provenientes de:

- Salón de operaciones o unidad de cuidados posoperatorios.
- Servicio de neurología o la unidad de ictus.
- Servicio de Neurocirugía.
- Otras unidades de cuidados intensivos de la institución.
- Unidades de cuidados intensivos de otras instituciones.

Funciones de la comisión evaluadora. El diagnóstico se realizará por tres o más médicos especialistas con experiencia y entrenamiento suficientes, garantizándose que estos no se vinculen directamente con la actividad de trasplantes. Son funciones del intensivista garantizar los prerrequisitos para el diagnóstico, participar de la exploración neurológica e instrumental, confeccionar el certificado de defunción y el mantenimiento posterior del posible donante de órganos. El neurólogo o, en su defecto, el neurocirujano dirige la exploración neurológica e instrumental, completa los datos de la planilla de evaluación y certifica la muerte. Este grupo multidisciplinario informa a la familia del fallecido sus conclusiones y si procede, solicitará el consentimiento para la donación de órganos.

En el supuesto caso que el dictamen de la comisión sea que el paciente no está fallecido, debe comentarse qué elemento diagnóstico no se cumplió. Queda a cargo del intensivista solicitar una reevaluación futura de posible muerte encefálica. En tal caso, se cumplirá nuevamente y de forma estricta todo el algoritmo diagnóstico planteado en este protocolo institucional. Puede ser evaluado nuevamente el paciente por la misma comisión o solicitarse una nueva comisión previa aprobación por los jefes de servicio implicados (terapia intensiva, neurología y/o neurocirugía).

Recomendaciones terapéuticas

- Monitorización general recomendada:
  - Evaluación clínica sistemática principalmente de la función cardiovascular y pulmonar.
  - Electrocardiograma continuo.
  - Presión arterial sistémica continua (la línea arterial permanente es de elección, facilitándose además la toma de muestra seriadas para hemogasometrías).
  - Oximetría de pulso (brinda SpO_2 y curva pletismográfica continua).
  - Medición del CO_2 espirado por el tubo orotraqueal o cánula de traqueostomía ($ETCO_2$).
  - Monitoreo gráfico de la ventilación mecánica artificial.
  - Temperatura corporal central (de no ser posible, se utilizan sensores térmicos ubicados en conducto auditivo externo, esófago o recto).
  - Balance hídrico horario con ingresos y egresos. Establecer además cortes temporales que evalúen tendencias evolutivas y considerar pérdidas insensibles.
  - Presión venosa central (catéter en vena cava superior).
  - Catéter de Swan-Ganz con todas las mediciones derivadas de su uso (si se encuentra disponible y se precisa un manejo preciso de una hemodinamia compleja). Una alternativa puede ser el sistema PiCCO®.
  - Datos de laboratorio con la frecuencia que determine el criterio médico: hemogasometría arterial más ionograma, glucemia, perfil hepático, coagulograma completo, leucograma con diferencial, creatinina, urea, SvO_2, $SvcO_2$, SjO_2, lactato sérico, etc.[4-7]

Neuromonitorización

Exploración clínica. La exploración clínica valora dos aspectos esenciales: los cambios en el nivel de conciencia y la presencia de focos de disfunción cerebral. La escala de coma de Glasgow (ECG) se utiliza como elemento, sencillo, reproducible y pronóstico en la evaluación del paciente neurocrítico. Debe complementarse siempre con la exploración motora o sensitiva, la observación de posturas anormales y la evaluación de los reflejos de integración troncoenfálica (especialmente la valoración del tamaño, forma y reactividad pupilar).

Pruebas neurofisiológicas.[5,6] Se realizan teniendo en cuenta su disponibilidad:

- Electroencefalografía (EEG). Evalúa los ritmos eléctricos de actividad encefálica predominantes de fondo y los grafoelementos (puntas y husos) de presentación intermitente o paroxística. La monitorización video-EEG es una técnica adicional muy útil en el control del paciente neurocrítico y se recomienda su uso en los siguientes supuestos:
  - Detección de crisis subclínicas en los pacientes con disminución del nivel de conciencia y, en especial, en los estatus epilépticos. Así, hasta el 50 % de los pacientes con estatus epiléptico convulsivo presentan crisis subclínicas después de su aparente resolución clínica.
  - Caracterización de los episodios paroxísticos en los pacientes comatosos, ya que no todos los movimientos anormales son crisis.
  - Control del grado de sedación anestésica en los pacientes tratados con coma farmacológico y detección de crisis durante la retirada del tratamiento.
- El índice biespectral (BIS). Compara el grado de coherencia entre las diferentes frecuencias de un EEG obtenido de forma simplificada, y cuantifica, en una escala de 0 a 100, la actividad del sistema nervioso central (SNC).

Potenciales evocados somatosensoriales (PESS) o auditivos (PEATC). Evalúan la integridad encefálica cortical y de las vías de conducción de impulsos desde el punto de estimulación. No resultan interferidos por la presencia de fármacos sedantes o relajantes. Su normalidad o el aumento de algunos componentes (como el N_20) sugieren buen pronóstico.

Monitorización de la perfusión cerebral. Con excepción de las técnicas de ecografía Doppler transcraneal disponible en el servicio, el resto son menos accesibles y es imprescindible la estabilidad cardiovascular y ventilatoria sin hipoxemia para proceder al traslado del paciente al aérea de imagenología o medicina nuclear:

- Ecografía Doppler transcraneal espectral (DTC) y codificada en color (DTCC). De fácil utilización, inocuos, repetibles y portátiles por lo cual son herramientas diagnósticas muy valiosas para estos pacientes. Su uso con fines diagnósticos incluye el Doppler (continuo o pulsado), la ecografía (modos A, M, B, color, *power*, segundo armónico, tridimensional, etc.) y sus combinaciones *duplex* o *triplex*. A través de sus diferentes ventanas acústicas pueden identificarse la totalidad de los vasos principales del polígono

de Willis. Su principal uso es la detección del vasoespasmo, estenosis intracraneales, antes de que puedan ser detectados por otras técnicas de medición del FSC; además resulta útil para monitorizar la respuesta al tratamiento, registrar la reperfusión o el posible hiperaflujo y la inferencia de la presión intracraneal (PIC).

- Técnicas de neuroimagen convencionales: la TAC y la RMN convencionales registran muy bien la presencia de las densidades tisulares habituales en lugares alterados (sangre extravascular, tumores, etc.), pero son poco sensibles para detectar los sutiles cambios de densidad producidos por la isquemia solo hasta transcurrir varias horas. La técnica de RMN de difusión-perfusión tiene un valor sustancial y detecta en minutos la acumulación (difusión) anormal intracelular de agua por edema citotóxico en tejidos irreversiblemente infartados. Por otra parte, la inyección rápida de un contraste como el gadolinio permite dibujar mapas de distribución del flujo sanguíneo cerebral (perfusión). Es preciso comentar que la RMN interfiere con todos los equipos de monitorización y ventilación mecánica). Como otras técnicas utilizables podemos recomendar el uso de tomografía helicoidal multicorte y la panangiografía cerebral (angiografía de 4 vasos) según se requiera.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT). Cuando se inyectan en dosis trazadoras compuestos marcados con radioisótopos, la emisión de positrones o de fotones puede ser detectada mediante incrementos adicionales de la sustancia. Las imágenes representan la acumulación del radioisótopo en el organismo, y pueden reflejar, por ejemplo, el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el metabolismo del oxígeno y la glucosa o la concentración de transportadores de la dopamina.
- Aclaramiento de xenón-133 (133 Xe). La colocación del paciente en un detector de rayos gamma permite la medición cuantitativa del flujo sanguíneo cerebral regional, tras la inhalación o la inyección (intraarterial o intravenosa) de un radioisótopo como el 133 Xe, y el posterior cálculo de su aclaramiento y recirculación.
- Fluoximetría láser-Doppler. El análisis de los cambios ocurridos al reflejarse una emisión láser en una pequeña muestra de tejido permite una valoración no invasiva del estado de la microcirculación, con buena correlación con otras técnicas de medición del FSC. Su variabilidad y la excesiva focalización de las medidas obtenidas limitan su empleo en neuromonitorización.
- Presión intracraneal. En el paciente neurocrítico es necesario monitorizar directamente la presión intracraneal, al no poder estimarse su valor de forma certera ni por signos neurológicos, ni por hallazgos de la TAC, ni por otra técnica no invasiva. Los instrumentos utilizados para la monitorización de la presión intracraneal utilizan manometría directa con columna de líquido (cmH_2O), manometría indirecta con columna de aire o líquido acoplada a un sistema de mercurio (mm Hg) o sistemas de fibra óptica con transductor en el extremo. Los sensores pueden ser colocados en posición epidural (habitualmente, con llenado gaseoso intermitente), subdural (tornillos), intraventricular (catéteres simples) o intraparenquimatosa (catéteres especiales). Deben siempre

situarse en el hemisferio más afectado para prevenir allí el daño cerebral secundario. El sistema de referencia de la monitorización de la presión intracraneal para el servicio sigue siendo el catéter intraventricular. Este permite además extraer líquido cefalorraquídeo (LCR) como medida de emergencia en caso de un aumento de esta mayor que 20 mm Hg, hasta que se analice la causa y se actúe con tratamientos específicos.

Monitorización de la extracción cerebral de oxígeno. Se realiza mediante:

- Saturación venosa yugular de oxígeno (SjO_2). Puede utilizarse de forma intermitente mediante el muestreo de la sangre venosa cerebral mezclada y arterial periférica (método de las diferencias de contenidos arterioyugulares de oxígeno o Dif(a-j) O_2), o de forma continua, monitorizando la saturación de la oxihemoglobina venosa en el bulbo de la vena yugular interna mediante la inserción retrógrada de un catéter de fibra óptica (técnica de la SjO_2). La posición correcta del catéter debe comprobarse mediante una radiografía lateral de cráneo. El valor normal de la SjO_2 debe estar entre 60 y 70 %, los valores inferiores a 50 % indican un aumento del consumo de oxígeno (sedación insuficiente, crisis epiléptica, etc.) o una disminución del transporte de oxígeno (isquemia); inversamente, los valores de SjO_2 superiores al 75 % indican disminución del consumo de oxígeno o exceso de transporte (hiperemia).
- Oximetría cerebral por espectroscopia cercana al infrarrojo, de cuestionada utilidad. Aporta datos de difícil interpretación de una mezcla arterial, venosa y capilar en proporciones variables. Su utilización como monitoreo continuo tiene una alta sensibilidad en la detección precoz no invasiva de cambios en la oxigenación cerebral.
- Presión tisular de oxígeno ($PtiO_2$). Se lleva a cabo a través de un catéter estándar polarográfico tipo Clark (diámetro de 5 mm y área de sensibilidad de 14 mm^2) conectado a un monitor. La monitorización continua de la $PtiO_2$ indica la disponibilidad de O_2 cerebral e indirectamente, el estado del balance entre la oferta y la demanda de oxígeno. Los valores normales de la $PtiO_2$ o el umbral de isquemia (aproximadamente 10 mm Hg.) no se ha definido todavía con claridad.
- Análisis neuroquímico. La monitorización metabólica puede conseguirse mediante análisis seriados del LCR y con microdiálisis, mediante un catéter intraparenquimatoso cerebral a través del cual se introduce un líquido de dializado que se mezcla con el líquido intersticial cerebral y del que se extrae una muestra. Las sustancias que actualmente se miden son metabolitos relacionados con la utilización de los sustratos energéticos por parte del cerebro (glucosa, lactato y piruvato), neurotransmisores (glutamato), marcadores de lesión celular (glicerol) y urea como componente endógeno.

Pre-requisitos imprescindibles para el diagnóstico. [1,7,8] Por consenso se excluyen de este protocolo a todos los pacientes menores de 16 años. A diferencia de otros protocolos hospitalarios, este tiene una base legal preestablecida que debe cumplirse. Existen condiciones previas a la realización del diagnóstico de muerte encefálica, relacionadas con la

historia clínica, las pruebas diagnósticas y el tratamiento que pueden alterar los hallazgos de la exploración neurológica. Dentro de estos requisitos se encuentran:

a) Paciente en coma profundo (ECG = 3 puntos) durante al menos 30 min y en ventilación mecánica controlada (ausencia de esfuerzo inspiratorio).
b) Demostración que la causa del coma es un daño encefálico estructural irreversible. Se conciben situaciones provocadas por: trauma craneal severo, *ictus* isquémico o hemorrágico, tumores, complicaciones neuroquirúrgicas, etc. Determinar estas entidades requiere siempre de una evaluación clínica exhaustiva y la realización de algún estudio de neuroimagen: tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), angiografía cerebral (AC), etc. En muchos casos el contexto clínico puede ser suficiente (trauma severo con exposición de masa encefálica, etc.). Cuando la historia del paciente no ofrece suficiente información e impide un diagnóstico preciso no se procede a determinar la muerte encefálica. Recordar que aún con lesiones estructurales severas, el principal objetivo del tratamiento clínico o quirúrgico es brindar todas las posibilidades de recuperación al paciente.
c) Ausencia de causas potencialmente reversibles de coma:
   - Intoxicación por tóxicos exógenos o fármacos depresores del sistema nervioso central.
   - Uso de bloqueadores neuromusculares.
   - Hipotermia severa.
   - Estados de *shock*.
   - Estados hipóxico-isquémicos. El estatus posparada cardiorrespiratoria es el máximo exponente de esta situación. Si se logra restablecer la hemodinamia y persiste una ECG en 3 puntos, deben considerarse estos tiempos mínimos de observación antes de evaluar la posibilidad de muerte encefálica:
     - Sin EEG: periodo de observación de 24 h.
     - Con EEG: periodo de observación de 12 h.
   - Trastornos endocrino-metabólicos severos (independientemente de que sean la causa primaria del coma o un factor contribuyente).
   - Encefalitis de causa infecciosa.
   - Descartar causas de pseudocoma: mutismo acinético, síndrome de enclaustramiento, síndrome de Guillain Barré, estados catatónicos, histeria de conversión, etc. Estas causas generalmente excluyen la posibilidad de realizar el diagnóstico de la muerte encefálica y presuponen siempre un tratamiento enérgico y relativamente prolongado; sin embargo, el diagnóstico podrá realizarse a partir de una consideración diferenciada, después de tratadas, si se presume el establecimiento de una lesión metabólica irreversible del encéfalo, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:
     - Se dispone de las pruebas confirmatorias (ver al final).
     - Si no se dispone de las pruebas confirmatorias, se requieren periodos de observación de hasta 72 h durante los cuales se mantienen los criterios establecidos.
     - En caso de etiología desconocida no se realiza el diagnóstico.

Antes de proceder a aplicar los criterios diagnósticos de muerte encefálica se evaluarán las siguientes variables que requieren optimización inmediata:

- Temperatura corporal (no debe encontrarse por debajo de 35 °C).
- Presión arterial sistólica (recomendamos alcanzar valores mayores o iguales que 100 mm Hg).
- Frecuencia cardiaca (entre 50 y 120 lpm, si no coexiste hipotensión arterial).
- Hemoglobina mayor o igual que 10 mg/dL (100 g/L).
- Estabilidad de la función respiratoria. Debe comprobarse que el régimen de ventilación controlada sea el adecuado, ajustándose para alcanzar los siguientes objetivos: controlar en lo posible la P1 (menor que 50 mm Hg) y limitando el uso de la PEEP (menor que 10 cmH_2O) por su efecto en el aumento de la PIC, PO_2/FiO_2 mayor que 200 mm Hg, SpO_2 mayor o igual que 95 %, $PaCO_2$ (entre 30 y 45 mm Hg), FR ajustada a las variables anteriores para alcanzar normocapnia.
- Es prioritario corregir todos los trastornos graves de tipo hidroelectrolíticos y ácido-base presentes.

Criterios diagnósticos de muerte encefálica:

a) Exploración neurológica: El diagnóstico clínico de muerte encefálica se basa en tres pilares fundamentales: coma arreactivo, ausencia de reflejos troncoencefálicos y pruebas complementarias para evaluar la actividad del troncoencéfalo (test de atropina y test de apnea): [1-3,7-9]
   - Coma arreactivo: el paciente debe presentar hipotonía muscular generalizada, coma profundo y arreactivo con tres puntos en la escala de coma de Glasgow.
   - Ausencia de reflejos troncoencefálicos: La exploración debe ser bilateral y se debe constatar la ausencia de todos los reflejos.
   - Pruebas complementarias para evaluar la actividad del tronco encefálico:
     - Test de atropina. Explora farmacológicamente la actividad del nervio vago y de sus núcleos troncoencefálicos (nivel bulbar). Se administran 0,04 mg/kg de sulfato de atropina intravenosa (dosis estandarizada de 2 mg), comprobándose la frecuencia cardiaca antes, durante y después de la inyección. La frecuencia cardiaca no debe superar el 10 % de la frecuencia cardiaca basal, en un periodo de observación 10 min. Es útil hacer un registro basal de 15 s del electrocardiograma, así como a los 5 min, y a los 10 min, para dejar constancia gráfica de la prueba en la historia clínica. No se debe administrar la atropina por la misma vía venosa por la que se están infundiendo fármacos con efecto sobre los receptores betacardiacos (dobutamina, dopamina, isoproterenol, etc.), pues puede producirse taquicardia por estímulo periférico sobre el corazón e interferir con el resultado. El test de atropina debe realizarse después de la valoración del tamaño pupilar, pues la atropina puede ocasionar midriasis. Las actuales guías de la Academia Americana de Neurología no consideran la realización de esta prueba.

- Test de apnea. Cronológicamente, debe ser realizado al final de toda la exploración. Se realiza en pacientes en que se demuestra con anterioridad la ausencia de esfuerzo inspiratorio desde el punto de vista clínico y con la evaluación de variables asociadas al uso de la ventilación mecánica (activación espontánea del "*trigger*" por el paciente, análisis de las curvas de flujo inspiratorio con "*trigger*" mínimo y la evaluación del estímulo central por la P 0.1 o presión de pseudoclusión de la vía aérea). El objetivo es demostrar que el paciente no respira cuando el centro respiratorio está máximamente estimulado por la hipercapnia ($PaCO_2$ mayor que 55 mm Hg) y la acidosis correspondiente a estos valores. No se incluirán en este test los casos con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (por criterios clínicos, radiológicos, hemogasométricos y pruebas funcionales respiratorias), obesidad tipo IV extrema (índice de masa corporal mayor que 50), u otros estados de retención crónica de CO_2, estrictamente documentados previo a la admisión en la UCI. En ellas se provoca una pérdida o retraso significativo de la respuesta a la hipercapnia durante la prueba de apnea, con un umbral de estimulación muy superior con respecto a sujetos normales. No se recomienda tampoco su uso en pacientes con severos trastornos de la oxigenación PO_2/FiO_2 menor que 200 mm Hg.

Procedimientos a realizar:

- Garantizar las siguientes condiciones previo a la realización del test: TAS mayor o igual que 100 mm Hg, T mayor o igual que 35 °C, euvolemia, $PaCO_2$ entre 35 y 45 mm Hg (la eucapnia debe alcanzarse al reducir la FR a 10 rpm y modificar variables ventilatorias como el flujo, volumen corriente, tiempo inspiratorio, etc.) y SpO_2 mayor o igual que 95 %.
- Preoxigenar (FiO_2 100 % durante al menos 20 min).
- En los casos que sea posible reducir la PEEP hasta 5 mm Hg, sin comprometer significativamente la oxigenación.
- Se debe extraer una gasometría arterial basal inicial para documentar la $PaCO_2$, PaO_2, pH, bicarbonato estandarizado (SB) y exceso de bases (EB).
- Desconectar al paciente del respirador artificial.
- Introducir un catéter hasta la tráquea a través del tubo orotraqueal o similares (a 2-3 cm de la carina) con oxígeno a 6 L/min para conseguir una oxigenación adecuada por difusión y evitar la hipoxemia que puede causar asistolia. Debe considerarse que el diámetro externo de la cánula que se utilice sea inferior a ½ diámetro interno del tubo orotraqueal. Esto evita que la presión positiva que genera el flujo de oxígeno produzca insuflación pulmonar significativa con el consiguiente movimiento torácico.
- Se observará detenidamente el tórax y el abdomen comprobando que no haya ningún tipo de movimiento, incluyendo la respiración atáxica, respiración apnéusica, suspiro o hipo. Cualquiera de los movimientos anteriores señala que una parte del tallo cerebral funciona y es evidencia suficiente como para negar la presencia de muerte encefálica.

Si ocurre algún esfuerzo inspiratorio, el paciente no está en muerte encefálica. Deben descartarse los movimientos abdominales generados por la onda pulsátil de la aorta abdominal y los reflejos espinales espontáneos.

- Debe monitorizarse estrictamente la SpO_2, ritmo cardiaco y tensión arterial.
- Se aborta la prueba, si aparecen arritmias cardiacas graves, la TAS menor que 90 mm Hg o la SpO_2 es menor que 85 % por más de 30 s. En estas condiciones se estabiliza la hemodinamia y se reinicia el procedimiento con una pieza en T, CPAP mayor o igual que 10 cmH_2O, FiO_2 =100 % y un flujo de oxígeno =12 L/min.
- El tiempo de desconexión debe ser como norma entre 8 y 10 min.
- Al finalizar el test de apnea se practica una gasometría arterial para constatar los valores de $PaCO_2$, PaO_2, pH, SB y EB.
- Por cada minuto de desconexión, la $PaCO_2$ se eleva entre 2 y 3 mm Hg (mayor que 20 mm Hg sobre el valor basal), por lo tanto, el valor de la $PaCO_2$ al final del test debe ser mayor que 60 mm Hg, considerando una $PaCO_2$ basal estándar de 40 mm Hg. La prueba resulta diagnóstica cuando alcanza los valores referidos. Deben adjuntarse a la historia clínica los resultados impresos de las hemogasometrías antes y después de la prueba.
- Si la prueba no resulta diagnóstica y el paciente está hemodinámicamente estable durante el procedimiento, se preoxigena nuevamente y repetimos el procedimiento durante un periodo de 15 min. Si el paciente concluido este periodo aún no cumple los criterios establecidos, y no se observan movimientos respiratorios, se considera entonces la posibilidad de una prueba complementaria que apoye al resto de las evidencias clínicas de muerte encefálica.
- En la actualidad no se recomienda realizar el test clásico descrito previamente ya que ocurre una despresurización en la vía aérea y aumento del colapso alveolar sobre todo en casos con hipoxemia previa dependiente de PEEP. En todos los casos que se decida realizar, pero especialmente cuando se trate de un potencial donante de pulmón, hay que hacer siempre un test de apnea con CPAP. Los ventiladores mecánicos de nueva generación permiten esta modalidad, y además tienen la ventaja de que permiten visualizar en el monitor las curvas de presión, flujo y volumen generados. En líneas generales, hay que saber adaptar el test de apnea a las condiciones respiratorias del paciente valorando adecuadamente la utilización de sus diferentes opciones. No recomendamos su utilización sin una hemogasometría arterial fiable.

Situaciones especiales para la evaluación neurológica:

- Imposibilidad para realizar el test de apnea: por cualquiera de las causas ya referidas (EPOC, obesidad extrema y otras enfermedades que provocan grave retención crónica de $PaCO_2$), intolerancia hemodinámica, hipoxemia significativa o no disponibilidad de hemogasometría arterial. Se utilizará el resto de la evaluación clínica neurológica, asociado a cualquiera de los métodos instrumentales de confirmación diagnóstica disponibles.[8,9]

- Destrucción bilateral de estructuras oculares: en esta situación, para corroborar el diagnóstico, se utilizarán los puntos del examen clínico-neurológico que puedan realizarse y como método instrumental deberá emplearse alguno de los estudios que miden el flujo sanguíneo encefálico. Una situación similar es el edema palpebral bilateral grave que dificulta significativamente la evaluación.[8,9]
- Destrucción del peñasco y/o rotura timpánica bilateral: el diagnóstico de muerte encefálica se realizará con el examen clínico-neurológico (exceptuando las pruebas oculovestibulares) y la constatación instrumental a través de pruebas neurofisiológicas o las que evalúan el FSC.[8,9]
- Hipoxia cerebral difusa: además de prolongarse el periodo de reevaluación clínica, debe instrumentarse una prueba confirmatoria.[8,9]
- Intoxicación con depresores del sistema nervioso central: los periodos de evaluación dependen del tiempo de eliminación o neutralización del tóxico, utilizándose además estudios neurofisiológicos y de flujo cerebral.[8,9]
- Lesiones infratentoriales: la pérdida de funciones del tronco encefálico es el resultado, en la inmensa mayoría de los casos, de debacles supratentoriales con repercusión infratentorial. En algunos casos, lesiones estructurales primarias del tronco encefálico con pérdida de sus funciones, se acompañan de relativa conservación de la actividad hemisférica, que se constata, por ejemplo, mediante el uso del EEG o de los potenciales evocados visuales. En lesiones de esta naturaleza (primarias del tronco encefálico) se requiere el uso de los potenciales evocados multimodales que muestren ausencia de respuestas de integración tanto del tronco encefálico, como de los hemisferios cerebrales, o de un silencio eléctrico cerebral (EEG), o ausencia de flujo sanguíneo cerebral (panangiografía cerebral confirmatoria, etc.).[8,9]
- Períodos de observación. El uso de pruebas instrumentales puede realizarse indistintamente en uno de los dos tiempos, lo que no pueden obviarse es el examen clínico-neurológico completo en las dos evaluaciones:[8]
  - Como regla general los criterios establecidos para la exploración neurológica deben estar presentes durante, al menos 30 min, y a las 6 h en la reevaluación que confirma la muerte encefálica.
  - Cuando se ha asistido a un proceso de degradación rostro-caudal, a pesar de todas las medidas terapéuticas, es posible acortar el periodo de reevaluación a 4 h.
  - Cuando se requiere por decisión de la comisión evaluadora acortar los tiempos de evaluación antes establecidos es imprescindible realizar una prueba confirmatoria de muerte encefálica, específicamente una de las que evalúan flujo cerebral, entre las que recomendamos: SPECT, angio-TC multicorte, angiografía por sustracción digital, panangiografía cerebral, etc. En cualquier caso, el periodo para la segunda evaluación neurológica no puede ser inferior a las 2 h.
  - En caso de encefalopatía hipóxica se establecen periodos de reevaluación de 12 h cuando se monitoriza el paciente con EEG y de 24 h cuando se prescinde de este estudio.

- Si se sospecha intoxicación por fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central, no demostradas por exámenes toxicológicos, los periodos de reevaluación antes de certificar la muerte pueden extenderse hasta 72 h sobre todo en casos con función renal y/o hepática alteradas y no es posible aplicar una prueba instrumental evaluadoras del FSC de forma precoz.

Pruebas confirmatorias para el diagnóstico de muerte encefálica. Las pruebas instrumentales para el diagnóstico de muerte encefálica se clasifican en dos tipos: electrofisiológicas y las que evalúan el flujo sanguíneo cerebral.[4-7]

Electroencefalograma.

Índice biespectral o BIS **(Bispectral Index Scale)**. El BIS es un parámetro que surge del análisis matemático complejo, multivariable (latencia, amplitud, bicoherencia) y del biespectro, extraído del EEG. El BIS se utiliza en las UCI para determinar el grado de sedación, no debe ser utilizado exclusivamente como test confirmatorio.

Potenciales evocados (PE). Es la respuesta del sistema nervioso central a un estímulo externo. La estimulación de diversas vías sensitivas provoca una señal eléctrica cortical de muy pequeño voltaje. Según el estímulo sensorial, podemos obtener PE visuales (PEV), PE auditivos troncoencefálicos (PEAT) y PE somestésicos (PES).

Consideraciones diagnósticas relacionadas con los potenciales evocados multimodales y electrorretinografía (ERG). Sirven para explorar la actividad del sistema nervioso frente a determinados estímulos sensoriales. Se considerarán compatibles con el diagnóstico de muerte encefálica los patrones siguientes:

- Potenciales auditivos del tallo cerebral. Plano bilateral (más frecuente), onda I aislada bilateral o unilateral y onda I y II aisladas unilaterales o bilaterales y las demás ondas ausentes.
- Potenciales evocados somatosensoriales de corta latencia por estimulación del nervio mediano.
- Ausencia de P15, N20, P25 y potenciales corticales más tardíos en la derivación cefalo-cefálica.
- Presencia de los componentes P9, P13, Nm y del potencial de Erb.
- Potenciales evocados y ERG. Persistencia de actividad retiniana y ausencia de potenciales evocados visuales corticales.
- La combinación de abolición de los PEAT y pérdida bilateral del componente cortical de los PES es exclusiva de muerte encefálica (no se afectan por drogas ni por hipotermia).

Doppler transcraneal (DTC). Para el diagnóstico de muerte encefálica hay que constatar la parada circulatoria cerebral tanto anterior como posterior. En este proceso pueden distinguirse cuatro etapas:

- La PIC supera la presión arterial diastólica y la velocidad al final de la diástole es cero, pero persiste el flujo durante la sístole. Esta primera etapa no se corresponde todavía con una parada circulatoria completa.

- Sonograma con flujo reverberante, flujo oscilante bifásico o patrón de flujo diastólico invertido. La suma del flujo cerebral anterógrado y retrógrado (medido como el área bajo la curva positivo en sístole más el área bajo la curva en diástole se acerca a cero, o debe ser menos 10 cm/s, la fase sistólica es picuda y de breve duración. No debe existir flujo positivo durante la diástole.
- Espigas sistólicas o espículas sistólicas. Curvas de flujo unidireccionales y afiladas durante la sístole, de menos de 200 ms de duración y menos de 50 cm/s de velocidad de pico sistólico. No existe flujo en diástole.
- Ausencia de sonograma. No se detecta señal alguna en el DTC. Esta situación aparece en casos muy evolucionados de muerte encefálica. Para aceptarlo como válido, debe ser confirmado por el mismo explorador que previamente haya observado flujo sanguíneo cerebral. En estos casos, cuando desaparecen las señales intracraneales, se puede realizar el diagnóstico de muerte encefálica con el estudio de las arterias extracraneales (arterias carótida interna extracraneal, carótida común y vertebrales), ya que también se puede objetivar el patrón de flujo oscilante.

Para el diagnóstico de la parada circulatoria cerebral en muerte encefálica, se recomienda realizar dos exploraciones Doppler separadas al menos unos 30 min, utilizar el equipo adecuado, que el explorador sea experto en la técnica y considerar sus limitaciones.

Angiogammagrafía cerebral con radiofármacos difusibles. De los radiofármacos difusibles, uno de los más utilizados es el 99Tc-HMPAO (hexametilpropilenamina oxima), por su menor coste y su mayor disponibilidad en los servicios de medicina nuclear. El diagnóstico de muerte encefálica se realiza sobre la base de dos criterios: ausencia de perfusión por las arterias carótidas internas durante la fase angiogammagráfica y ausencia completa de captación del radiotrazador en los hemisferios cerebrales y la fosa posterior, imagen que se conoce como el signo del «cráneo hueco».

La angiogammagrafía cerebral es una técnica con sensibilidad y especificidad del 100 %, no tiene interferencia con fármacos depresores del sistema nervioso central y es poco invasiva, aun así, es una técnica de uso limitado en la institución por su alto coste. En la actualidad, es la prueba instrumental mejor valorada en el diagnóstico de muerte encefálica.

Arteriografía cerebral convencional. Históricamente se la ha considerado el estándar para demostrar la ausencia de flujo sanguíneo cerebral. Además de la clásica arteriografía de cuatro vasos con cateterización selectiva de las dos arterias carótidas internas (ACI) y las dos arterias vertebrales, se puede realizar una arteriografía cerebral de troncos supraaórticos. Igualmente se pueden realizar angiografías por sustracción digital (ASD). Este tipo de angiografías hoy han sido superadas ampliamente en calidad de imagen y facilidad de la técnica por la angiografía mediante TC helicoidal de alta resolución.

Angiografía cerebral mediante tomografía computarizada (angio-TC). Los criterios diagnósticos más utilizados en el mundo son la ausencia de contraste en arteria basilar, arterias pericallosas y terminales del córtex, venas profundas, seno sagital superior y seno recto, junto con una visibilidad realzada de la vena oftálmica superior. Estudios recientes concluyen

que la ausencia de ramas corticales de la ACM y de opacificación de la vena cerebral interna son los mejores criterios para el diagnóstico de muerte encefálica por angio-TAC.

La nueva incorporación de la tomografía axial computarizada multicorte de alta resolución permite realizar angiografías cerebrales de alta calidad estudiando tanto la circulación anterior a través de arterias carótidas internas como la circulación posterior a través de arterias vertebrales y basilar. Con estas TC multicorte se obtiene una excelente definición de imagen, pueden realizarse reconstrucciones tridimensionales del árbol vascular y se puede diagnosticar la parada circulatoria cerebral. Se reporta una sensibilidad del 90 % y una máxima seguridad diagnóstica, con especificidad del 100 %.

Angiografía cerebral con resonancia magnética nuclear. Permite evaluar el flujo sanguíneo y realizar reconstrucciones en 3D del árbol vascular verificando la existencia o no de flujo arterial y venoso intracraneal. En muerte encefálica no se identificará presencia de flujo en los vasos del polígono Willis. Su uso reporta similitudes con al angio-TAC. Su principal limitación es su interferencia con los dispositivos de monitoreo crítico y de soporte vital.

Valoraciones éticas y decisiones clínicas tras el diagnóstico de muerte encefálica

El enfermo es en sí es el primer objetivo de todos los profesionales de la salud, por lo tanto, debe existir plena conciencia de que se hizo todo lo posible para el restablecimiento del paciente crítico. Se prescinde durante el tratamiento intensivo inicial y el proceso de diagnóstico de muerte encefálica, de cualquier idea relacionada con la necesidad de favorecer a pacientes posibles receptores de trasplantes. Una vez confirmado el diagnóstico de muerte encefálica, la hora del fallecimiento registrada en el certificado de defunción, debe ser la hora en que se completa el diagnóstico de muerte encefálica.

El médico intensivista en estos casos, y en colaboración con el coordinador de trasplantes, cuando cumpla con los criterios establecidos, valorará al paciente como un donante potencial de órganos y se iniciarán las medidas de mantenimiento oportunas.

La familia deber ser preparada previamente mediante la información periódica que recibe del personal de salud, sobre el deterioro evolutivo y el posible fallecimiento de su ser querido. Por lo tanto, la comunicación oficial de la muerte, debe realizarse de una forma inequívoca, sin rodeos y en un lenguaje asequible y solidario, por el equipo multidisciplinario que realizó el diagnóstico, encabezado por el intensivista de asistencia. Hay que informar con claridad que la muerte encefálica es igual al fallecimiento de la persona a efectos científicos, éticos y legales. La familia, casi siempre, en estas situaciones de duelo, revela emociones de todo tipo que el médico debe saber comprender y acompañar garantizándoles las explicaciones necesarias y la privacidad de su duelo. Se solicitará de ellos, si es pertinente, la posibilidad de donación de órganos, anotándose el criterio familiar firmado en la historia clínica. En estos casos es aconsejable identificar a un líder familiar con relaciones de primer orden con el fallecido, y ascendencia sobre el resto, para explicarle

todo el procedimiento y que coadyuve con la información disponible del procedimiento al resto. Es preciso considerar que la negativa familiar al procedimiento es un derecho reconocido en Cuba, y como tal debe respetarse esa decisión sin críticas o valoración alguna. Se les informara además de los trámites institucionales a realizar para la disposición final del cadáver. [5,6,10]

En caso de que la donación de órganos estuviera contraindicada o se obtuviera negativa familiar se procederá a la retirada de todas las medidas de soporte, incluida la ventilación mecánica. La decisión de retirar las medidas de soporte es responsabilidad del intensivista, y en ningún caso puede estar condicionada por la opinión de los familiares u otros profesionales de la salud; un proceder contrario estos preceptos contradice el diagnóstico científico y legal establecido.

Referencias bibliográficas

1. Escudero, D. Diagnóstico de muerte encefálica. Med Intensiva. 2009;33(4):185-195. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912009000400006
2. Escudero D, Otero J, Marqués L, Parra D, Gonzalo JA, Albaiceta GM, et al. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. Neurocrit Care. 2009;11(2):261–271. DOI: https://doi.org/10.1007/s12028-009-9243-7
3. Gabrielli A. Brain death. En: Gabrielli A, Layon A, Joseph A, Mihae Y, editors. Civetta Taylor & Kirby's: Critical care medicine. 4th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 2206-2213.
4. Aboubakr M, Yousaf MIK, Alameda G. Brain death criteria. En: StatPearls. Philadelphia: StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545144/
5. Pupo BC. Muerte encefálica. En: Caballero LA, Domínguez PMA, Pardo NAB, Abdo CAA. Terapia intensiva. Urgencias neurológicas. Tomo VI. 3ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. p. 193-207. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva6_urgencias_neurologicas_terceraedicion/terapia_intensiva_tomo6_cap93.pdf
6. Greer DM. Determination of brain death. N Engl J Med. 2021;385(27):2554-2561. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMcp2025326
7. Kapinos G, Ala TA. When determining brain death in adults, time is of the essence! The last nail in the coffin of dual examination in brain death. Neurology. 2021;96(10):469-470. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011594
8. Grzonka P, Tisljar K, Rüegg S, Marsch S, Sutter R. What to exclude when brain death is suspected. J Crit Care. 2019;53:212-217. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.06.030
9. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD, et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria: The world brain death project. JAMA. 2020;324(11):1078-1097. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.11586
10. Ganapathy K. Brain death revisited. Neurol India. 2018;66(2):308-315. DOI: https://doi.org/10.4103/0028-3886.227287



Mantenimiento del donante multiorgánico

Jany Ravelo Hernández, Armando B. Pardo Núñez,
Alexis Martínez Valdés, Alejandro Areu Regateiro

Las unidades de cuidados progresivos se han convertido en las unidades donde más se generan donantes de órganos. Una vez ocurrida la muerte encefálica es cuestión de horas el deterioro somático del donante que culmina en parada cardiaca. El mantenimiento del cadáver en muerte encefálica y a corazón latiente es sustancialmente diferente al mantenimiento del paciente en estado crítico. En el donante de órganos hay pérdida completa del control del encéfalo sobre el organismo incluidas las funciones vitales, por lo que a pesar de que el donante se mantenga con una correcta oxigenación y una adecuada perfusión, de manera cronopatológica aparecerán una serie de complicaciones que son inherentes a este estado.

El mantenimiento y manejo correcto del donante de órganos implica el diagnóstico precoz de la muerte encefálica, la evaluación rápida y precisa del cadáver como donante, el correcto mantenimiento del estado fisiológico del cadáver y la agilidad en la organización y proceso de extracción y distribución de órganos. El incorrecto mantenimiento y manejo del cadáver potencial donante de órganos es una de las causas más importantes de pérdida de las vísceras y tejidos y fracaso primario o disfunción del órgano trasplantado. En esta aseveración se fundamenta la génesis del presente protocolo.

Definición de donante de órganos: Aquella persona que ha decidido donar sus órganos en vida (donante vivo) o después de su muerte (donante cadavérico) para ser implantados a un receptor que padece una insuficiencia terminal de algún órgano o tejido. Puede ocurrir que no lo haya manifestado en vida y al fallecer es un donante presunto.[1]

Clasificación:

- Posible donante: todo paciente que al ingreso en la UCI tiene una escala de coma de Glasgow menor que 7 puntos, una vez analizados los criterios de exclusión.

- Donante potencial: todo paciente al que se le realiza el diagnóstico de muerte encefálica (donante a corazón latiendo) o pacientes con diagnóstico de muerte cardiaca o en asistolia (donante a corazón parado).
- Donante real: donante al que se le realiza la extracción exitosa de órganos o tejidos.
- Donante vivo: son aquellos que pueden donar órganos (riñón unilateral, hígado parcial) y tejidos (médula ósea, sangre). Si bien es posible el trasplante con donante vivo, este, representa una mutilación que va quedando solo como una alternativa para casos excepcionales. La selección y características de este tipo particular de donantes no son objetivo este protocolo.
- Donante cadavérico: podemos dividirlos en dos grupos:
  - Donantes en muerte encefálica: son aquellos en los que se ha diagnosticado la muerte por cese irreversible de las funciones encefálicas, cuyo corazón continúa latiendo y que están en asistencia respiratoria mecánica. Es sin duda en esta situación donde la procuración de órganos cadavéricos puede beneficiar a un mayor número de receptores con insuficiencias orgánicas terminales. En efecto un donante a corazón latiendo, adecuadamente mantenido desde el reconocimiento de la muerte encefálica puede y debe ser asumido como un potencial donante multiorgánico.
  - Donantes en parada cardíaca (asistolia): podrán ser valorados generalmente como donantes de tejidos, pero también pueden ser considerados como donantes de órganos como hígado, riñones y pulmones. Los tejidos deben ser ablacionados dentro de las 6 h de producida la detención circulatoria (o más, si el cadáver se ha conservado refrigerado). En ambos casos, tanto órganos como tejidos, deben ser preservados pre y post-ablación, con técnicas y medios de conservación que permitan una tolerancia a la isquemia por tiempos variables según el órgano o tejido. Algunos tejidos procesados en bancos pueden luego ser conservados durante lapsos prolongados de tiempo antes del implante.
- Donantes marginales: sus órganos no tienen características fisiológicas óptimas para la donación, por lo cual se ablacionan en tiempos subóptimos o deben ser descartados.[2]

Fases de la donación de órganos:

- Identificación del posible donante de órganos.
- Identificación del donante potencial.
- Donación real/ extracción de órganos o tejidos.
- Preservación del órgano o tejido.
- Injerto del órgano o tejido.[2,3]

Evaluación clínica del donante de órganos. La evaluación del donante tiene dos objetivos:[2-4]

- Descartar toda enfermedad transmisible al donante.
- Hacer una valoración funcional y morfológica de los órganos a trasplantar.

Criterios a seguir en la evaluación del donante

Historia clínica:

- Dentro de las características personales debemos considerar la edad, sexo y raza; la fecha de ingreso al hospital, el motivo de internación, fecha y hora de inicio de la asistencia respiratoria mecánica.
- Establecer de forma precisa la causa de muerte, descartando aquellas enfermedades que pueden evolucionar hacia la muerte cerebral y que son contraindicación para el trasplante como las neoplasias metastásicas del sistema nervioso central, enfermedades del sistema nervioso central por priones y otras afecciones degenerativas del sistema nervioso central de etiología desconocida. Si la muerte es de causa desconocida, el donante deberá ser descartado.
- Investigaremos enfermedades crónicas preexistentes
- Ingresos hospitalarios previos de origen médico o quirúrgico y sus causas.
- Consumo habitual de fármacos.
- Hábitos tóxicos y su cuantificación (tabaco, alcohol, drogas y modo de administración, entre otros)
- Profesión y hábitos de riesgo.
- Estancia en prisión reciente.
- Precisar nacionalidad y países visitados recientemente.
- Antecedentes de enfermedades infecciosas como malaria, fiebre tifoidea, sida.
- Antecedentes hemodinámicos de la internación actual: arritmias, estados de *shock* mantenido, uso de drogas vasoactivas e inotrópicas, tiempo de PCR, oliguria, etc.

Exploración física (completa y exhaustiva, debiendo considerarse, además):

- Presencia de lesiones cutáneas y tatuajes.
- Fondo de ojo para evaluar la repercusión orgánica de enfermedades sistémicas (ej. hipertensión arterial y diabetes *mellitus*).
- Exploración de mamas, genitales externos y próstata.

Estudios analíticos del donante de órganos:

- Hemograma completo con fórmula diferencial de leucocitos.
- Coagulograma completo.
- Perfil renal: urea y creatinina en plasma / proteinuria y sedimento en orina.
- Perfil hepático: determinación de ASAT, ALAT, GGT, bilirrubina total y directa. La alteración de estos enzimas puede indicar una patología hepática crónica o ser secundaria a hipoperfusión tisular por las complicaciones derivadas del mantenimiento y el estado hemodinámico del cadáver.
- Perfil cardiaco: determinación de TnIc, TnTc, pro-BNP, CPK total y CK-MB2, para evaluar el posible daño infligido al corazón, especialmente en aquellos casos en que la muerte se acompañó de traumatismo torácico o bien parada cardiaca y masaje cardiaco con restablecimiento de la función cardiaca.

- Perfil pancreático: determinación de glicemia y amilasa sérica y especialmente de la lipasa sérica para evaluación de la viabilidad del páncreas para trasplante. Los niveles de lipasa no se suelen afectar en situación de muerte encefálica, pero sí los de glucemia y amilasa.
- Perfil pulmonar: determinación de la gasometría arterial, pH arterial, PaO_2, $PaCO_2$ y bicarbonato sérico. Es imprescindible para considerar a un donante como potencial donante pulmonar, el que presente una PO_2 mayor que 300 mm Hg tras someter al donante a administración de oxígeno al 100 % durante 15 min con una PEEP de 5 cm de H_2O. La gasometría debe ser monitorizada en el donante cada 4 h.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil (después de la menarquía y antes de la menopausia).
- Serología: determinación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), de la hepatitis C (VHC), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), virus HTLV II, sífilis, Chagas y brucelosis. En el caso del VHC positivo, puede ser aceptado para receptores positivos, pero es de gran utilidad la cuantificación del virus en el donante mediante la realización de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuyo resultado se asocia a la evolución clínica del trasplantado. Es muy importante considerar la posibilidad de un resultado serológico falsamente positivo para los VIH, VHB o VHC, especialmente cuando el resultado es débilmente positivo, es necesario en estos casos realizar test más específicos como el Western-Blot o la PCR. También se debe considerar un resultado falsamente negativo, en especial cuando el donante ha sido politrasfundido, guardar en estos casos una muestra de sangre previa a la transfusión.
- Microbiología: la presencia en el donante de hongos y bacterias, especialmente de bacterias gramnegativas, puede provocar una grave infección en los receptores trasplantados. Se deben tomar muestras sanguíneas, urinarias y secreciones bronquiales para estudio microbiológico.
- Examen anatomopatológico: si durante el proceso de extracción se detecta una tumoración o linfadenopatía sospechosa de malignidad se realizará un examen anatomopatológico. En donantes con lesión ocupante de espacio intracraneal, sin diagnóstico histológico previo, se deberá realizar una autopsia completa del sistema nervioso central, antes de que ningún órgano sea trasplantado.
- Marcadores tumorales: está especialmente indicada en donantes añosos. Los marcadores a determinar son:
- Antígeno carcinoembrionario.
- Alfafetoproteína: Se asocia a carcinomas hepatocelulares y tumores germinales.
- Hormona gonadotropina coriónica (HGC). En el coriocarcinoma, tumores germinales (ovario y testes) y tumores con secreción ectópica de HGC (vejiga urinaria).
- Antígeno prostático específico (PSA). Marcador en el cáncer de próstata.
- Los marcadores tumorales tienen significado, niveles séricos muy elevados, y en estos casos se acompañará la extracción, de autopsia perioperatoria.

Otras exploraciones complementarias:

- Electrocardiograma de 12 derivaciones. Puede evidenciar repercusión en el corazón de enfermedades sistémicas como hipertensión arterial o el grado de una afectación cardiaca por una enfermedad primaria.
- Radiografía simple de tórax. Es importante para la valoración pulmonar, se descartará la presencia de neumonía, edema pulmonar, neumotórax o hemotórax.
- Ecografía abdominal. Permite evaluar la morfología de hígado, riñones y páncreas.
- Ecocardiografía. Valoración del corazón para trasplante.
- TAC abdominal y TAC torácico. Si existen alteraciones de difícil definición por radiografía de tórax o ecografía de abdomen.
- Coronariografía. En donantes mayores de 45 años que van a donar corazón para trasplante.

Antígenos de histocompatibilidad y grupo sanguíneo:

- La determinación del grupo sanguíneo en el donante de órganos se debe realizar de forma inmediata, para poder seleccionar el receptor del órgano a trasplantar, el receptor de un trasplante debe tener compatibilidad de grupo sanguíneo con el donante. Se utilizan los sistemas estandarizados de clasificación (ABO/RH).
- Antígenos de histocompatibilidad. El tipaje HLA es imprescindible sobre todo para seleccionar el receptor más adecuado de trasplante renal. Se deben hacer determinaciones de antígenos A, B y DR. En cada receptor se tiene en cuenta el número y la calidad de antígenos compartidos. Se le asigna un valor a cada uno: DR = 120, B = 55 y A = 25. Se asigna la mitad del valor para los Split. Dichos valores determinan una tabla de valores o puntaje que se extiende desde el receptor 1 (6 igualdades) al 27 (sin igualdades). Es imprescindible la utilización de técnicas moleculares para la tipificación antigénica sobre todo si nos referimos al antígeno DR. Se determinan con una muestra de sangre del donante, aunque también se puede determinar de un ganglio (inguinal o axilar). Condiciones para la extracción de sangre para las pruebas analíticas, serológicas y de histocompatibilidad:
  - 10 mL de sangre con heparina para serología y pruebas analíticas.
  - 40 mL de sangre más 4 mL de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para histocompatibilidad.
  - 1 mL de sangre heparinizada para gases en sangre.

Evaluación antropométrica del donante de órganos. Además de la compatibilidad inmunológica entre donante y receptor es necesario para los trasplantes cardiacos, hepáticos, renales y pulmonares la compatibilidad antropométrica entre donante y receptor e incluye: peso, talla, perímetro abdominal y perímetro torácico.

Recomendaciones terapéuticas

Medidas generales y monitorización recomendada:

- Presión arterial sistémica continua (la línea arterial permanente en miembros superiores es de elección, facilitándose además la toma de muestra seriadas para hemogasometrías, lo cual evita las punciones múltiples de arterias femorales).
- Oximetría de pulso (brinda SpO_2 y curva pletismográfica continua).
- Medición del CO_2 espirado por el tubo orotraqueal o cánula de traqueostomía ($ETCO_2$).
- Colocar sonda nasogástrica y descompresionar el estómago.
- Vía venosa periférica de alto flujo.
- Vía venosa central (permite administración de fluidos y medición de la presión venosa central, de preferencia en vena cava superior, evitando punciones innecesarias de venas femorales o ilíacas).
- Cambiar todos los dispositivos intravasculares que hayan sido insertados bajo condiciones subóptimas, con extremo cuidado para prevenir infecciones.
- Catéter de Swan-Ganz con todas las mediciones derivadas de su uso (solo si se encuentra disponible y se precisa un manejo preciso de una hemodinamia compleja). Una alternativa puede ser el sistema PiCCO®.
- Retirar dispositivos de medición de la presión intracraneal (PIC).
- Monitoreo gráfico de la ventilación mecánica artificial.
- Temperatura corporal central (de no ser posible, se aceptan mediciones en conducto auditivo externo, esófago o recto).
- Balance hídrico horario con ingresos y egresos. Establecer además cortes temporales que evalúen tendencias evolutivas y considerar pérdidas insensibles.
- Datos de laboratorio con la frecuencia que determine el criterio médico: hemogasometría arterial más ionograma, glucemia, perfil hepático, coagulograma completo, leucograma con diferencial, creatinina, urea, SvO_2, ácido láctico, etc.
- Cultivos microbiológicos seriados.
- Cuidados especiales de las córneas.[5-8]

Objetivos terapéuticos. El objetivo principal en el manejo del donante de órganos en muerte encefálica es evitar el paro cardiaco y optimizar la perfusión de los órganos y el suministro de oxígeno a los tejidos. La viabilidad y función de los órganos luego del trasplante se correlacionan con la correcta estabilización hemodinámica durante la fase de mantenimiento. Los siguientes parámetros aseguran una perfusión tisular y disponibilidad de oxígeno adecuadas: [9]

- Presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual que 90 mm Hg.
- Presión arterial media (PAM) mayor que 70 mm Hg
- Frecuencia cardiaca: entre 60 y 120 latidos/min.
- Presión venosa central: de 8 a 10 mm Hg (aproximadamente de 10 a 14 cm H_2O).

- Si se dispone del uso de catéter de Swan-Ganz o sistema PiCCO®:
  - SvO_2/$SvcO_2$ mayor que 70 %.
  - Presión capilar de enclavamiento pulmonar (PCP) entre 8 y 12 mm Hg.
  - Índice cardiaco mayor que 2,4 L/min x m^2 de SC.
  - Resistencias vasculares sistémicas (RVS): 800-1200 dynas/seg/cm-5.
- Diuresis: 1 mL/kg/h (límite superior de 300 mL/h).
- Temperatura central mayor o igual que 35 °C.
- PaO_2: entre 90 y 100 mm Hg.
- SpO_2 mayor o igual que 95 %.
- pH: entre 7,35 y 7,45.
- Hemoglobina mayor o igual que 10 g/dL.
- Hematocrito: entre 30 y 35 %.
- Ausencia de acidosis láctica (menor que 2,0 mmol/L).
- Evitar alteraciones electrolíticas severas según los valores de referencia para (sodio, potasio, calcio ionizado, magnesio, cloro y fósforo).

Medidas específicas para el mantenimiento del donante multiorgánico. El objetivo fundamental del mantenimiento del potencial donante es garantizar la viabilidad de los órganos. Las medidas específicas se explicarán detenidamente y ellas son:

- Control hemodinámico.
- Alteraciones hormonales.
- Prevención y control de las infecciones.

Control hemodinámico

Hipertensión arterial. Excepcionalmente puede aparecer hipertensión arterial y cuando se presenta es generalmente inmediatamente después de la herniación cerebral. La coexistencia de fallo ventricular izquierdo, anemia microangiopática, cardiopatía isquémica, disección aórtica e insuficiencia renal determinan un tratamiento agresivo de la tensión arterial. Se debe tratar solo si se mantiene en el tiempo (más de 30 min) con cifras de PAS mayor que 180 mm Hg, PAD mayor que 120 mm Hg y/o PAM mayor que 95 mm Hg. El tratamiento se debe realizar con fármacos de vida media corta ya que frecuentemente este periodo es limitado y se establece rápidamente hipotensión. Los fármacos recomendados son:

- Esmolol. Bloqueante beta-1 cardioselectivo de muy corta duración de acción. Dosis: entre 100 y 500 µg/kg bolo seguido de 100 a 300 µg/kg/min en infusión continua.
- Nitroprusiato. Vasodilatador mixto, arterial y venoso que disminuye las RVS y aumenta la capacitancia del sistema venoso: entre 0,5 y 5,0 µg/kg/min en infusión continua.
- Urapidilo. Antagonista de los receptores alfa 1 y alfa 2 adrenérgicos postsinápticos periféricos y agonista de los receptores de serotonina 5-HT1A centrales. Reduce la RVS y la actividad simpática sistémica, aumenta el gasto cardiaco con escasa o nula

taquicardia refleja, Dosis: entre 25 y 50 mg en bolo, repetir la dosis a los 5 min si es necesario. Dosis de mantenimiento en infusión entre 9 y 30 mg/h.
- Nitroglicerina. Vasodilatador coronario y a dosis elevadas arterial y venoso sistémico. También se le atribuyen propiedades de antiagregación plaquetaria. Dosis de perfusión continua entre 10 y 200 µg/min.
- No se recomienda el uso de labetalol, pues tiene una vida media de 4 a 6 h.

Hipotensión arterial. La hipovolemia es una de las causas fundamentales que originan la hipotensión arterial, por lo tanto, el primer paso en el tratamiento de la inestabilidad hemodinámica, será realizar una reposición enérgica y adecuada de volumen. El tipo de fluido a utilizar dependerá de las situaciones clínicas individuales, usando una mezcla de coloides y cristaloides de preferencia isotónicos en una proporción (35 % de coloides/65 % de cristaloides con respecto al volumen total infundido), la dosis inicial a administrar oscila entre 20 y 30 mL/kg. Para decidir el volumen y el tipo de líquidos administrados a partir de ese momento se tendrán en cuenta las variables hemodinámicas, el ionograma sanguíneo y las perdidas urinarias de electrolitos. Resulta altamente provechoso la realización de pruebas de volumen guiadas por PVC o PCP, para determinar con el aporte de bolos entre los 100 y 200 mL, la respuesta hemodinámica efectiva de cada caso en particular. La elevación superior a los 3 mm Hg sobre el valor previo puede indicar una mala respuesta al aporte de fluidos. Como medidas válidas y más exactas de monitoreo se recomienda siempre que sea posible: el análisis de las variaciones del pulso arterial, variación de la curva pletismográfica, SvO_2, $SvcO_2$, mediciones del gasto cardiaco, índice sistólico, índice de trabajo sistólico del VI, resistencias vasculares sistémicas y pulmonares entre otras de valor en estos casos. De forma habitual, si no se consigue con un aporte de volumen adecuado PVC entre 6 y 10 mm Hg y/o PCP entre 8 y 12 mm Hg, y el donante continúa con hipotensión arterial, será preciso iniciar tratamiento con fármacos vasoactivos y/o inotrópicos:
- Noradrenalina: es un vasoconstrictor (alfa-1), con débil efecto inotrópico (beta-1). La dosis de noradrenalina es la misma que se utiliza en los pacientes críticos (entre 0,15 y 2,5 µg/kg/min) teniendo en cuenta que lo ideal es tratar siempre con la menor dosis posible y evitar la vasoconstricción intensa que pueda disminuir el flujo sanguíneo esplácnico.
- Adrenalina: es un vasoconstrictor e inotrópico, con efectos estimulantes sobre receptores alfa-1 y beta-1. Si el donante precisa altas dosis de noradrenalina o fuera preciso mantenerla durante mucho tiempo, algunos autores recomiendan el cambio a una perfusión de adrenalina ya que esta droga tiene la ventaja de mejorar el flujo sanguíneo hepático. La dosis utilizada es la habitual en pacientes críticos (entre 0,05 y 2 µg/kg/min) y como siempre, se debe utilizar a la menor dosis posible.
- Dopamina: con efectos sobre receptores dopaminérgicos centrales y periféricos, beta cardiacos y alfa periféricos. La dosis utilizada es la habitual de los pacientes críticos y fue tradicionalmente el fármaco más utilizado en el mantenimiento del donante. Como en el caso de la noradrenalina y la adrenalina debe evitarse dentro de lo posible dosis

elevadas (siempre menor que 10 µg/kg/min) con el fin de no empeorar la perfusión cardiaca y hepática por efecto alfa-agonista. El tipo y dosis de fármacos vasopresores debe ser comunicado a los equipos quirúrgicos trasplantadores.

- Dobutamina: su efecto predomina en los receptores beta cardiacos, con un débil efecto sobre receptores alfa 2 periféricos. Su indicación fundamental es en donantes donde la disfunción ventricular es la causa primordial de la hipotensión (FEVI menor que 40 %, índice cardiaco menor que 2,5 L/min). Esta puede ser debida a "miocardio atontado" secundario a la "tormenta simpática", donantes politraumatizados con contusión miocárdica o historia previa de insuficiencia cardiaca. La dobutamina puede aumentar la vasodilatación y empeorar la hipotensión al disminuir las RVS que ya suelen estar bajas en muerte encefálica, por lo que precisa un estricto control hemodinámico. En estos casos se debe asociar tratamiento con noradrenalina o con dopamina. Dosis habituales entre 2,5 y 10 µg/kg/min, se desaconsejan dosis superiores en esta situación.
- Vasopresina: es liberada por la neurohipófisis y ha sido utilizada en el mantenimiento del donante. La vasopresina tiene dos tipos de receptores, V1 y V2. La hormona posee dos efectos principales que dependen de sus niveles plasmáticos. Efecto antidiurético con niveles plasmáticos bajos (5 pg/mL) y efecto vasopresor por encima de 30 pg/mL. La estimulación de los receptores V1 (V1a, vasculares/hepáticos) y V1b (hipófisis anterior) provoca vasoconstricción, activación plaquetaria, glucogenólisis y aumento de la hormona adrenocorticotropa. Los receptores V2 se encuentran en segmentos distales de la neurona. La dosis recomendada es 1 unidad en bolo, se continúa entre 0,5- y 4 unidades/h para conseguir resistencia vascular sistémica entre 800 y 1200 dynas/seg/cm^{-5}.

La mayoría de los donantes se mantienen adecuadamente con una buena reposición de volumen y bajas dosis de catecolaminas. Como regla general la dosis de drogas vasoactivas utilizadas debe ser la menor posible, pero es preciso destacar que el uso de altas dosis de catecolaminas por cortos periodos de tiempo (menor que 6 h), no debe excluir en ningún caso la donación de órganos. Se recomienda realizar niveles de lactato seriados si hay inestabilidad hemodinámica que no se corrige con las medidas habituales.

- Trasfusiones sanguíneas: mantener la hemoglobina entre 9 y 10 g/L puede ser razonable para mejorar la función cardiopulmonar, pero si no hay inestabilidad hemodinámica, se puede aceptar un límite inferior de 7 g.

Corazón. En muerte encefálica pueden existir cambios en el electrocardiograma, como alteraciones inespecíficas en el segmento ST y onda T, así como T negativas o QT largo, que no indican necesariamente daño al miocardio o enfermedad coronaria. Existen recomendaciones para la valoración ecocardiográfica en situación de muerte encefálica:

- Muerte encefálica diagnosticada al menos una hora antes de su realización.
- Situación metabólica corregida (alteraciones electrolíticas y de equilibrio ácido-base).
- Se realizará preferentemente sin adrenalina ni dobutamina para evitar un mayor sesgo en la valoración de la función sistólica.

- La exploración debe ser realizada por personal experto.
- Dosis de noradrenalina (evitar otros fármacos vasoactivos en la medida de lo posible) suficiente para mantener presión arterial media entre 70 y 90 mm Hg.
- Presión venosa central entre 3 y 8 mm Hg. Si no es donante de pulmón mantener esta más elevadas hasta 10 mm Hg.

Valoración particular del donante cardiaco. Además de la historia clínica y las exploraciones complementarias, la viabilidad del corazón se realizará por el ecocardiograma. Si no hay alteraciones estructurales, se valora la función sistólica de ambos ventrículos (esencialmente del izquierdo) y obtendremos:

- FE mayor o igual que 50 % en presencia de un corazón no dilatado ni hipertrófico: corazón válido para trasplante.
- FE entre 40 y 50 % en ausencia de cualquier anomalía estructural: el ecocardiograma en las condiciones citadas y descartando una elevación significativa de troponinas debe repetirse entre 2 y 4 h. Si tras este periodo el miocardio ha recuperado una FE mayor o igual que 50 %, el corazón será válido para trasplante.
- FE menor que 40 % en ausencia de dilatación o cualquier otra anomalía estructural: podrían ser considerados como donantes de forma excepcional. Esto exigiría un mantenimiento hemodinámico muy estricto y una evaluación ecocardiográfica seriada. Este mantenimiento prolongado solo se recomienda en sujetos jóvenes, sin daño estructural documentado por troponinas y siempre que no ponga en peligro la viabilidad del resto de los órganos.

Solo en casos muy especiales cuando se quieran valorar donantes marginales de corazón y de forma individual se debe considerar la coronariografía, pero la propia situación crítica del donante hace que su realización sea realmente excepcional. Actualmente la tomografía axial computarizada multicorte es una prueba eficaz para descartar aterosclerosis coronaria en la población general.

Los donantes con hemorragia subaracnoidea o con mucha liberación de catecolaminas en la "tormenta simpática" pueden tener lesión miocárdica con miocitolisis subendocárdica y elevación de troponinas, hecho que hay que valorar a la hora de considerar donantes cardiacos cuya etiología de muerte encefálica sea la hemorragia subaracbnoidea.

Arritmias. En muerte encefálica pueden presentarse arritmias cardiacas de origen auricular y ventricular, así como diversos grados de bloqueo. La etiología de las arritmias puede ser multifactorial. Para prevenir las arritmias hay corregir la hipotermia, la hipoxemia y todas las alteraciones metabólicas y hemodinámicas.

En muerte encefálica la bradicardia es resistente al efecto parasimpaticolítico de la atropina ya que no hay actividad vagal. En caso de bradicardia con repercusión hemodinámica se iniciará tratamiento con agentes cronotrópicos positivos:

- Isoproterenol: (ámpula 0,2 mg/mL) 1 a 3 µg/min en infusión continua.
- Dopamina: (ámpula 200 mg) 3 a 10 µg/kg/min en infusión continua.
- Adrenalina: (ámpula 1 mg) 0,05 a 2 µg/kg/min en infusión continua.

En casos refractarios al tratamiento se puede considerar la utilización de un marcapasos provisional (véase el protocolo de bradiarritmias) aunque este hecho es excepcional.

El tratamiento de las taquiarritmias no difiere del recomendado para otro tipo de pacientes y se seguirán las guías de práctica clínica de la institución. Los antiarrítmicos más usados son:

- Lidocaína (2 %): 1 a 1,5 mg/kg en bolo intravenoso, evaluando su respuesta.
- Amiodarona: (ámpula 150 mg) 300 mg en bolo intravenoso.

Para perfusiones continuas de ambos fármacos y las reacciones adversas, consultar el protocolo de arritmias. Si hay taquicardia ventricular polimorfa tipo *torsade de pointes* se debe utilizar también sulfato de magnesio al 10 %, en las dosis habituales. En casos de asistolia se realizarán maniobras de reanimación cardiopulmonar según los estándares establecidos teniendo en cuenta la ineficacia de la atropina en la muerte encefálica.

Cuidados respiratorios. El donante de órganos precisa un soporte respiratorio mediante ventilación mecánica artificial, para mantener la oxigenación y ventilación adecuadas. Podríamos decir que el mantenimiento ideal del pulmón empieza por realizar el test de apnea con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) para evitar despresurización de la vía aérea y el colapso alveolar (véase el protocolo de muerte encefálica).

Si se ha utilizado hiperventilación en el tratamiento de la hipertensión endocraneal previamente al diagnóstico de muerte encefálica, hay que modificar los parámetros del respirador para conseguir unos niveles de $PaCO_2$ normales (entre 35 y 45 mm Hg) con el fin de evitar vasoconstricción sistémica por alcalosis respiratoria que pudiera empeorar la perfusión de los órganos.

El donante se debe mantener en posición Fowler a 30° para evitar las broncoaspiraciones y la aparición de neumonía asociada a la ventilación.

Atelectasias. Debido a la pérdida de respiración espontánea y a la inmovilización, existe una mayor tendencia al desarrollo de atelectasias y alteración del intercambio gaseoso secundario no debido a daño estructural pulmonar, sino a la pérdida de la capacidad residual funcional por colapso alveolar de las zonas dependientes del pulmón. Se ha demostrado que la utilización de niveles "PEEP óptima" y maniobras de reclutamiento pulmonar previene la aparición de atelectasias y de insuficiencia respiratoria secundaria. Igualmente se adoptarán las medidas habituales para evitar atelectasias, tales como, drenajes posturales con decúbitos laterales, percusión con utilización de vibrador y broncoscopía precoz.

En casos con patología unilateral pulmonar, la broncoscopía es para valorar la viabilidad del pulmón sano para trasplante. En estos casos, no debe descartarse un pulmón si la paO_2 es menor que 300 mm Hg (con FiO_2 de 100 % y PEEP de 5 cm H_2O), ya que esta cifra solo es válida en la valoración de la función bipulmonar.

Cuidados especiales en el donante de pulmón:

- Antibioterapia: se iniciará profilaxis antimicrobiana intravenosa lo más precozmente posible (según protocolo específico).

- Cuidados de la vía aérea: las aspiraciones endobronquiales solo deben realizarse cuando sea estrictamente necesario, se deben evitar aspiraciones repetidas que puedan causar desreclutamiento pulmonar. La introducción de la sonda de aspiración se realizará a través del tapón elástico de la pieza que conecta el tubo traqueal a su tubuladura, sin desconectar al paciente del respirador. Así se evita la pérdida de presión de la vía aérea y el colapso alveolar. La sonda se avanza hasta el extremo distal del tubo traqueal y sin profundizar más, se procede a la aspiración suave, de forma intermitentemente y breve. Las aspiraciones endobronquiales se realizarán con las máximas condiciones de asepsia para evitar infecciones respiratorias. Se obtendrán muestras de aspirado traqueal para tinción de Gram y cultivo. Siempre que sea necesario se realizará broncoscopía para *toilette* bronquial, aspiración de secreciones y tratamiento de atelectasias con toma de muestras para estudios microbiológicos.
- Estrategia ventilatoria:
  - FiO_2 mínima para mantener PaO_2 mayor que 90 mm Hg o SpO2 mayor que 95 %. Ajustar estrictamente FiO_2 (menor que 50 %) para evitar toxicidad pulmonar por oxígeno y atelectasias por reabsorción.
  - pH en sangre arterial entre 7,35 y 7,45.
  - Volumen tidal: entre 6 y 7mL/kg de peso ideal.
  - PEEP de al menos 5 cm H_2O. Sería recomendable la utilización de PEEP superior a 8 cm H_2O con el fin de prevenir la aparición de atelectasias.
  - Mantener una presión meseta (Plateau) menor que 30 cm H_2O para minimizar el daño pulmonar.
- Maniobras de reclutamiento pulmonar y posición en decúbito: no utilizadas en la institución para estos pacientes por el riesgo de barotrauma y la inestabilidad hemodinámica que generan.
- Fluidoterapia: Debido a la "tormenta simpática" catecolamínica, puede haber edema pulmonar neurogénico, lo que condiciona hipoxia grave y riesgo de hipoxia tisular en los diferentes órganos. Si el donante está muy inestable y es necesario administrar gran cantidad de líquidos, se recomienda mantener una presión venosa central entre 6 y 8 mm Hg (en caso de monitorización con Swan-Ganz la presión capilar pulmonar recomendada estará entre 8 y 12 mm Hg). En caso de monitorización con sistema PiCCO® mantener un índice de agua extravascular pulmonar (EVLWI) menor que 10 mL/kg. Si fuera necesario, se recomienda tratamiento con diuréticos de ASA.
- Otras medidas: En caso de aumento de resistencias en la vía aérea, pueden utilizarse broncodilatadores. Se recomienda además utilizar metilprednisolona (15 mg/kg), pues se ha comprobado que altas dosis de corticoides pueden bloquear la respuesta inflamatoria mediada por citoquinas, evitan daño celular y mejoran la función pulmonar. En todos los casos se realizarán controles frecuentes de gasometrías arteriales para detectar precozmente episodios de hipoxia.

Alteraciones hormonales

Diabetes insípida neurogénica. Esta afección provoca poliurias intensas, con pérdidas importantes de electrolitos, lo cual condiciona hipovolemia con hipotensión y alteraciones iónicas (hipernatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia e hipocalcemia).

Los criterios diagnósticos de diabetes insípida neurogénica son:

- Diuresis mayor que 4cc/kg/h.
- Hipernatremia.
- Densidad urinaria menor que 1005.
- Osmolaridad urinaria menor que 300 mmol/kg y osmolaridad plasmática mayor que 300 mmol/kg.

El tratamiento de elección es la 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (d-DAVP o desmopresina), se utilizan dosis entre 2-6 µg vía intravenosa, se puede repetir esta dosis a demanda, valorando la diuresis horaria y la densidad urinaria.

Algunos autores utilizan vasopresina a dosis entre 0,5 y 4 UI/h. A dosis elevadas (mayor que 0,04 UI/min) la vasopresina provoca vasoconstricción coronaria, renal y en el territorio esplénico lo cual puede empeorar la función cardiaca, renal y hepática. Por ello, la desmopresina representa el tratamiento de elección en estos casos.

En el tratamiento de la diabetes insípida neurogénica, además de la desmopresina, hay que realizar una reposición adecuada de volumen con control de la presión venosa central y sin excesos en la reposición que pueden perpetuar la poliuria.

Otras alteraciones hormonales. Hay alteraciones en las hormonas tiroideas, su posible tratamiento con terapéutica hormonal sustitutiva ha sido muy controvertido, aunque en la actualidad no hay evidencia que justifique su utilización rutinaria.

Los hallazgos más recientes corresponden con la presencia de un síndrome del eutiroideo enfermo (SEE), en los cuales no está aceptado el tratamiento hormonal. En caso de que se decida o ante la presencia de enfermedad tiroidea previa, las dosis de hormonas tiroideas recomendadas son:

- T3: 4 µg bolo intravenoso continuando con 3 µg/h intravenoso en perfusión continua.
- T4: 20 µg bolo intravenoso continuando con 10 µg/h intravenoso en perfusión continua.

Algunos protocolos recomiendan la terapia hormonal con T3/T4 asociada a vasopresina y metilprednisolona en donantes con fracción de eyección menor que 40 %, e inestabilidad hemodinámica.

Corticoides. Su contribución a la estabilidad hemodinámica y la favorable relación riesgo-beneficio-coste en estas situaciones justifican la recomendación de utilizar: 15 mg/kg de 6-metilprednisolona tan pronto como sea posible en bolo durante una hora. Una administración alternativa puede ser un bolo inicial de 250 mg, seguidos de una perfusión de 100 mg/hora.

Alteraciones metabólicas

Trastornos electrolíticos. La poliuria por diabetes insípida nefrogénica (DIN) provoca cambios en la volemia y pérdidas iónicas, esta es una de las causas más importantes de las alteraciones electrolíticas en los donantes. Las alteraciones más frecuentes son hipernatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Con el fin de conseguir una correcta administración de iones, se debe realizar un ionograma cada 3 o 4 h, además de chequear las pérdidas de iones por orina para realizar las reposiciones de iones lo más ajustadas posible a la tendencia evolutiva del paciente. Se emplearán las formas de reemplazo habituales en la UCI, y se deben mantener los valores recomendados en la donación de órganos:

- Sodio: entre 136 y 142 meq/L.
- Potasio: entre 3,5 y 5,5 meq/L.
- Magnesio: entre 1,2 y 2 meq/L.
- Fósforo: entre 2,5 y 4,5 mg/dL.
- Calcio ionizado: entre 4 y 4,6 mg/dL.

Hiperglucemia. La hiperglucemia puede ocasionar una situación hiperosmolar, con la consiguiente deshidratación intracelular, acidosis metabólica y poliuria que contribuirá a mantener la hipovolemia. En estos casos es necesario corregir la hiperglucemia con insulina rápida por vía intravenosa en bolos (entre 0,1 y 0,2 unidades/kg de peso ideal) o en perfusión continua (entre 0,05 y 0,2 unidades/kg de peso ideal/h), hasta mantener la glucemia en valores cercanos entre 100 y 150 mg/dL (entre 5,5 y 8,3 mmol/L).

Hipotermia. La hipotermia es una de las complicaciones más frecuentes de la muerte encefálica. La temperatura debe ser monitorizada utilizándose la vía central a través de un catéter venoso profundo o de un catéter de Swan-Ganz. Alternativas a la medición válidas en la institución son la utilización de sensores térmicos esofágicos, timpánicos o rectales.

El mejor tratamiento de la hipotermia es el preventivo. Su tratamiento incluye:

- Recalentamiento externo: es preciso elevar la temperatura ambiente (hasta 24 °C), con la utilización de mantas acolchadas, mantas alumínicas, lámparas eléctricas y mantas de aire o agua caliente (debe cuidarse la posibilidad de vasodilatación y la instauración de una situación de *shock* por recalentamiento activo externo, que puede complicar la situación hemodinámica, comprometer la perfusión a órganos trasplantables valiosos y provocar hipotermia central).
- Recalentamiento interno: elevando la temperatura de los gases inspirados en el ventilador artificial (entre 42 y 46 °C), calentar los productos sanguíneos y fluidoterapia con soluciones cristaloides (a 43 °C, por vía venosa profunda, de 150-200 mL/hora). La irrigación colónica, vesical, pleural o peritoneal con soluciones recalentadas no deben practicarse en los donantes multiorgánicos. La aplicación de circulación extracorpórea con manipulación externa de la temperatura sanguínea resulta válida en casos refractarios.

Control de la hemostasia. La presencia de coagulación intravascular diseminada es del 80 % en los traumatismos (traumatismo craneoencefálico), la evidencia de alguna coagulopatía en el donante debe corregirse en forma inmediata en los que se manifiestan clínicamente. La corrección se realiza con crioprecipitados, plasma fresco, plaquetas. Es deseable tener concentración de protrombina mayor que 50 %, KPTT menor que 60", plaquetas mayores que 50 000 por 10^9. Si no se encuentran en estos valores se debe tomar las precauciones para su reposición en el momento de la ablación, o en caso de manifestaciones clínicas de trastorno hemorrágico. En cuanto a la masa eritrocitaria siempre se recomendaron valores de Hb mayores que 10 g/dL. No obstante, en aquellos pacientes que tienen Hb menor o igual que 7 g/dL, sin cardiopatías previas, compromiso de la oxigenación o inestabilidad hemodinámica severa, deben evitarse las transfusiones para disminuir las posibilidades de transmisión de enfermedades y sensibilizaciones. Recomendamos previamente a la utilización del hemoderivado tomar una muestra de 10 cc de sangre en tubo seco.

Prevención y control de las infecciones

Todas las técnicas realizadas al donante se realizarán con las máximas medidas de asepsia, siguiendo los protocolos establecidos para el resto de los pacientes críticos, con el fin de minimizar el riesgo de infecciones y su potencial transmisión al receptor. Se obtendrán muestras para cultivo de orina, aspirado traqueobronquial, hemocultivos y todos aquellos estudios microbiológicos que se consideren oportunos.

Aun cuando se ha demostrado la presencia de traslocación bacteriana en estudios realizados a donantes de órganos, que mantenían "conservada" la integridad anatómica intestinal, no se recomienda el uso profiláctico de antimicrobianos en estas situaciones.

La presencia de infecciones localizadas diagnosticadas previamente y que han sido tratadas correctamente bajo una guía de antibiograma, no representan una contraindicación absoluta para la donación, aunque exigen una valoración bacteriológica y clínica más exhaustiva por parte del intensivista, el coordinador de trasplantes y los equipos quirúrgicos trasplantadores.

Mantenimiento específico de las corneas. El mantenimiento óptimo precisa de la oclusión ocular correcta instilando frecuentemente soluciones lubricantes como lágrimas artificiales, suero o incluso colirio antibiótico de tobramicina o gentamicina. En ocasiones, incluso, la aplicación de bolsas con hielo puede minimizar las alteraciones epiteliales.

Traslado al salón de operaciones. Deben extremarse las medidas para garantizar: personal especializado en esta función, fijación adecuada de tubos endotraqueales y dispositivos vasculares, un ventilador de traslado con batería y reserva de oxígeno suficiente, monitorización hemodinámica continua, agilidad en el traslado y recepción inmediata del paciente con el equipo médico de extracción múltiple en espera.

Categorización clínica del donante potencial. La evaluación clínica permite definir tres categorías de acuerdo con el estado hemodinámico:

- Categoría A. Incluye a potenciales donantes con estado hemodinámico normal y estable, con adecuado funcionamiento de sus aparatos y sistemas. Son los candidatos para las ablaciones multiorgánicas.

- Categoría B. Incluye a donantes con estado hemodinámico inadecuado que requieren durante el mantenimiento altas dosis de inotrópicos y que tienen habitualmente una reposición insuficiente de la volemia. Registran internaciones de más de 24 h. de evolución, con complicaciones secundarias a la muerte encefálica como hipotermia, diabetes insípida, etc. El manejo de estos donantes propone una rápida reposición de volumen para disminuir el requerimiento de inotrópicos, y el tratamiento rápido y adecuado de las complicaciones. De la respuesta al tratamiento depende la viabilidad de los distintos órganos. La mayoría de los donantes pertenecen a esta categoría.
- Categoría C. Son donantes con mal estado hemodinámico con escasa o nula respuesta a la reposición de volúmenes o a la administración de fármacos vasoactivos. Generalmente son solo donantes de riñón.

Criterios para la selección de órganos

Existen contradicciones generales y absolutas ellas son: [2-4]

- Contraindicaciones generales:
  - Cáncer (excepto carcinoma basocelular de piel, carcinoma *in situ* de cérvix uterino y el tumor primitivo del sistema nervioso central que este confinado al cráneo).
  - Isquemia caliente prolongada (mayor o igual que 90 min).
  - Coma de causa desconocida.
  - Enfermedades hematológicas de causa desconocida.
  - Disfunción múltiple de órganos.
  - Muerte por suicidio cuando la droga o el producto utilizado mantiene concentraciones significativas en sangre.
  - Enfermedades neurológicas de causa desconocida o degenerativa.
  - Enfermedades del tejido conectivo.
  - Arterosclerosis generalizada severa, hipertensión arterial o diabetes *mellitus* con grave repercusión visceral.
  - Enfermedades trasmisibles
- Contraindicaciones absolutas:
  - Positividad al VIH (VIH-1/VIH-2) o factores de riesgo para VIH (prostitución, prisioneros, adictos a drogas por vía parenteral).
  - Virus de la leucemia de células T del adulto tipo I y II (HTLV I-II).
  - Hidatidosis diseminada.
  - La infección diseminada (viral, tuberculosis o fúngica) como causa de muerte.
  - Sepsis bacteriana, acompañada de *shock* y/o disfunción orgánica.
  - Funguemia.
  - Meningitis por *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, hongos protozoarios y encefalitis herpética.
  - Tuberculosis activa de cualquier localización.
  - Exclusión de los órganos para trasplante que tengan un proceso infeccioso local.

  - Bacteriemia por microorganismos multirresistentes.
  - Enfermedades producidas por priones: agentes patógenos infecciosos de estructura proteica, resistentes a las proteasas y otras sustancias con actividad proteolítica y capaces de formar agregados y depósitos fibrilares (Creutzfeldt-Jakob, Kuru, Insomnio familiar fatal y Gerstmann-Sträussler-Scheinker).
- Tumores del sistema nervioso central que contraindican la donación de órganos:
  - Glioblastoma multiforme.
  - Meduloblastoma.
  - Ependimoma maligno.
  - Pineoblatoma .
  - Meningioma maligno anaplásico.
  - Sarcoma intracraneal.
  - Tumor germinal intracraneal.
  - Cordoma.
  - Linfoma cerebral primario.
- Tumores del sistema nervioso central que no contraindican la donación de órganos:
  - Meningioma benigno.
  - Adenoma pituitario.
  - Schwannoma acústico.
  - Craniofaringioma.
  - Astrocitoma grado I.
  - Tumor epidermoide.
  - Quiste coloide del tercer ventrículo.
  - Papiloma del plexo coroideo.
  - Hemangioblastoma.
  - Ganglioglioma.
  - Pineocitoma.
  - Oligodendroglioma.
  - Ependimoma.
  - Teratoma maduro.

Situaciones que no contraindican formalmente el trasplante (a considerar según el criterio del grupo multidisciplinario):

- Bacteriemia por gérmenes no multirresistentes, con estabilidad hemodinámica y sin disfunción multiorgánica, bajo tratamiento antibiótico efectivo (durante al menos 48 h) y una buena respuesta clínica. El tratamiento debe ser continuado en el receptor.
- Meningitis bacteriana como causa de muerte cerebral, no es contraindicación si: se ha identificado el germen, hay adecuado tratamiento antibiótico, ausencia de otra localización de infección, función normal del órgano a trasplantar y se trate al receptor.
- Infección urinaria:
  - Pielonefritis aguda. Si el germen es identificado y tratado durante 48 h, otros órganos, excepto el riñón, pueden ser trasplantados.

  - Contaminación del catéter urinario. El riñón puede ser usado. Un cultivo en el momento de la extracción es recomendado.
- Infección pulmonar: si existe neumonía con tratamiento efectivo, se descarta el pulmón, el resto de los órganos pueden ser usados.
- Citomegalovirus (CMV): el estado seropositivo en el donante, implica que, si el receptor es seronegativo, tiene alto riesgo para infección primaria. Por ello evaluar siempre profilaxis.
- Virus Epstein-Barr (EBV): la infección donante seropositivo-receptor negativo es asociado con mayor riesgo de desórdenes linfoproliferativos postrasplante. Medidas de prevención no existen. Aun cuando entran en la categoría de donantes marginales, en la institución no se consideran como donantes a estos pacientes.
- *Treponema pallidum*: si el donante es seropositivo, se debe tratar al receptor.
- *Toxoplasma gondii*: el estado seropositivo del donante con receptor seronegativo, supone riesgo de infección. En el trasplante cardiaco la enfermedad es frecuente y severa, la profilaxis debe ser realizada, en cualquier caso.
- Equinococo granuloso: si bien el riesgo real de transmisión es desconocido, en pacientes con antecedentes, realizar tomografía axial computarizada toraco-abdominal, para descartar lesiones extra hepáticas.

Criterios de validación dependiendo del órgano o tejido a trasplantar. Se describen con detalles en cada protocolo institucional específico para corazón, riñón, hígado, páncreas-riñón, córneas, etc.

Consideraciones especiales del donante a corazón parado. En Cuba, no existen experiencias documentadas del uso de protocolos hospitalarios en este tipo de donantes, para la obtención de órganos, ni legislación que lo avale. Se establecen algunas consideraciones basadas en las experiencias de varios grupos de investigadores en el mundo, con el objetivo futuro de evaluar en la institución la posibilidad de utilizar este tipo de donantes.[10]

Clasificación internacional de donantes a corazón parado de acuerdo con la reunión de Maastricht de 1995 (primer panel internacional):

- Tipo I: fallecido antes de llegar al hospital, con tiempo de asistolia conocido.
- Tipo II: fallecido en el hospital tras maniobras de reanimación infructuosas.
- Tipo III: fallecido tras la retirada de la ventilación mecánica en situaciones de gran daño neurológico irreversible.
- Tipo IV: fallecido tras el mantenimiento del donante en muerte cerebral, en el que la asistolia se produce antes de proceder a la extracción.

Afortunadamente la asistolia no es una situación habitual en la institución, pero precisa de un procedimiento establecido para la obtención de órganos al producirse la muerte en estas condiciones, pues el proceso de extracción de órganos puede demorarse en espera del consentimiento familiar y otras situaciones de tipo logísticas. Es imprescindible diferenciar en estos pacientes dos situaciones distintas:

- La muerte ocurre por parada cardiaca antes de que se realice el diagnóstico definitivo de muerte encefálica. Los criterios legales que determinan la muerte en estas situaciones son los cardiorrespiratorios. En tal sentido el principal dilema ético y legal consiste en cuando declarar a un individuo fallecido, iniciando entonces las maniobras de preservación de los órganos. Antes de intentar estudios al respecto debe modificarse la legislación actual sobre el proceso de donación de órganos.
- Se ha diagnosticado la muerte encefálica, con el debido consentimiento familiar para la donación y, posteriormente, sobreviene una parada cardiaca la cual no es posible revertir antes de la extracción de los órganos. En estas condiciones la reanimación cardiopulmonar (RCP) se considera una medida de preservación orgánica transitoria para una inmediata extracción. En la institución, dada la proximidad de la UCI con la unidad quirúrgica principal, es posible implementar estos criterios, manteniendo tres estrategias guiadas a preservar fundamentalmente los riñones y excepcionalmente el hígado:
  - No detener las maniobras de reanimación y trasladar al paciente al quirófano de inmediato. Se procede a la anticoagulación del paciente con heparina sódica intravenosa (1000 unidades/kg). Estaría indicado si estuvieran accesibles la utilización de dispositivos mecánicos de cardiocompresión. Una vez en el quirófano, se debe realizar una laparotomía media para una rápida canulación aórtica y perfusión con solución fría de preservación de ambos riñones tras pinzamiento aórtico por encima y debajo de los vasos renales. En el caso de optarse por preservar el hígado, el pinzamiento de la aorta debe hacerse respetando la circulación mesentérica hepática. Una extracción en estas condiciones exige un alto nivel de experiencia por parte del cirujano hepático.
  - Perfusión renal con solución de preservación e hipotermia. Algunos grupos utilizan este protocolo como medio de preservación exclusivo para la extracción renal. Consiste en la colocación durante la reanimación cardiopulmonar y a través de la arteria femoral, de un catéter de doble balón que bloquea el flujo por encima y por debajo de los vasos renales. Este catéter tiene varios orificios de entrada y salida entre ambos balones que permiten extraer la sangre de ese territorio vascular y perfundir a través de esta solución de preservación a 4 °C. Tras la colocación del catéter se detienen las maniobras de reanimación cardiopulmonar y se mantiene la perfusión hipotérmica con solución de preservación hasta la extracción renal. Se hace necesario también la anticoagulación con heparina.
  - *Bypass* femoro-femoral con intercambiador de temperatura y oxigenador de membrana. Es, sin dudas, el método de elección para la preservación del donante en estas condiciones. Tras la colocación del baipás con canulación por arteriotomía y flebotomía, se coloca en la arteria femoral contralateral un balón de Fogarty; para la interrupción del flujo por encima de la arteria mesentérica superior, en situación proximal al tronco celíaco. Se produce el cebado y la premedicación de la bomba de circulación extracorpórea (CEC) con solución de preservación. Se anticoagula siguiendo la pauta ya comentada. Se mantiene el baipás extracorpóreo con oxigenación de membrana hasta unas 4 h como máximo. En el caso que se considere la extracción hepática, la

circulación extracorpórea será siempre normotérmica, hasta que se considere la víscera como válida tras la comprobación por biopsia transoperatoria. Se procederá entonces a la perfusión con soluciones de preservación frías (Wisconsin o Euro-Collins), a través de la cánula situada en la arteria femoral con exanguinación simultánea a través de la cánula venosa. Este periodo se considera como el inicio de la isquemia fría. Bajo estas condiciones pueden extraerse también los riñones. Si interesa solo un donante renal, la preservación será preferentemente hipotérmica.

Referencias bibliográficas

1. Studer SM, Orens JB. Cadaveric donor selection and management. Semin Respir Crit Care Med. 2006;27(5):492-500. DOI: https://doi.org/10.1055/s-2006-954607
2. Seller G, Herrera M , Lebron M, Quesada G. Planteamientos generales para el mantenimiento del donante de órganos. Med Intensiva. 2009;33:235-242. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912009000500004
3. Logemann F. Organspende das management von der spenderevaluation bis zur organentnahme [organ donation-management from donor identification to organ procurement]. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2020;55(7-08):467-484. DOI: https://doi.org/10.1055/a-0987-2110
4. DeVita MA. Donors after cardiac death: validation of identification criteria (DVIC) study for predictors of rapid death. Am J Transplant. 2008;8(2):432–441. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02087.x
5. Frenette AJ, Williamson D, Weiss MJ, Rochwerg B, Ball I, Brindamour D, Serri K, D'Aragon F, Meade MO, Charbonney E. Worldwide management of donors after neurological death: a systematic review and narrative synthesis of guidelines. Can J Anaesth. 2020;67(12):1839-1857. DOI: https://doi.org/10.1007/s12630-020-01815-0
6. Meyfroidt G, Gunst J, Martin-Loeches I, Smith M, Robba C, Taccone FS, Citerio G. Management of the brain-dead donor in the ICU: general and specific therapy to improve transplantable organ quality. Intensive Care Med. 2019;45(3):343-353. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-019-05551
7. Martin LI, Sandiumenge A, Charpentier J, Kellum JA, Gaffney AM, Procaccio F, Westphal GA. Management of donation after brain death (DBD) in the ICU: the potential donor is identified, what's next? Intensive Care Med. 2019;45(3):322-330. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-019-05574-5
8. Sarıtaş A, Acar ÇB, Zincircioğlu Ç, Uzun U, Köse I, Şenoğlu N. Brain death in intensive care units: problems, differences in methods of diagnosis, and donor care. Exp Clin Transplant. 2018. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29607780/
9. Becker F, Roberts KJ, Nadal M, Zink M, Stiegler P, Pemberger S, et al. Optimizing organ donation: Expert opinion from Austria, Germany, Spain and the U.K. Ann Transplant. 2020;25:e921727. DOI: https://doi.org/10.12659/AOT.921727
10. Cignarella A, Redley B, Bucknall T. Organ donation within the intensive care unit: A retrospective audit. Aust Crit Care. 2020;33(2):167-174. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aucc.2018.12.006



Ventilación artificial mecánica

Nora Lim Alonso, Alexis Martínez Valdés, Armando Pardo Núñez

La epidemia de poliomielitis en Dinamarca en 1952 marcó el comienzo de la ventilación mecánica (VM) con presión positiva, un año después, Lassen describe el uso de la ventilación con presión positiva en pacientes afectados de polio que presentaban insuficiencia respiratoria y requerían soporte ventilatorio. Desde entonces el uso de la ventilación mecánica con presión positiva ha ganado en popularidad y complejidad, representa en la actualidad una de las opciones terapéuticas de primera línea en las unidades de cuidados intensivos. Si bien no constituye un elemento curativo, sirve de soporte respiratorio indispensable para mantener la ventilación alveolar y la oxigenación en el fallo respiratorio agudo.[1]

La ventilación mecánica artificial (VMA) es un procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato mecánico para ayudar o sustituir la función respiratoria en pacientes portadores de insuficiencia respiratoria de cualquier causa.[1]

Debido al desarrollo alcanzado en esta materia, avalado por la adquisición de respiradores con tecnología de punta, internacionalmente se asumen hoy diferentes maneras de abordar el manejo ventilatorio con resultados disímiles. Se hace necesario entonces estandarizar la manera en que se abordará al paciente ventilado en la unidad.

Criterios generales para la aplicación de soporte ventilatorio

Se considerará un paciente candidato a recibir soporte ventilatorio cuando exhiba uno o más de los siguientes criterios de insuficiencia respiratoria aguda:[1]

- Criterios clínicos: Apnea, bradipnea, cianosis importante o progresiva, inconsciencia, signos de hipoxemia grave, signos de hipercapnia, tos débil, dificultad para expectorar, o secreciones retenidas en la orofaringe.

- Gasométricos:
  - PaO_2 menor o igual que 50 a 60 mm Hg, que no mejora con oxigenoterapia.
  - Acidosis respiratoria grave o mixta.
  - Relación PaO_2/FiO_2 menor que 180
  - Fracción de *shunt* superior 30 %.
  - VD/VT mayor que 0,6
- Mecánica pulmonar:
  - Volumen corriente (VT) por debajo de 5 mL/kg de peso.
  - Capacidad vital por debajo de 10 mL/kg de peso.
  - Fuerza inspiratoria negativa menor o igual que -20 cm H_20.
  - Compliance pulmonar estática menor de 35 mL cm H_20.

Clasificación. Se clasifica en:

- Ventilación artificial invasiva. Cuando para lograr la entrega del volumen de ventilación alveolar entre el paciente y el respirador se necesita establecer una vía aérea artificial, a través de tubo endotraqueal o traqueostomía.[2]
- Ventilación artificial no invasiva (VMNI). La entrega de un flujo, mezcla de aire y oxígeno desde el respirador hasta el tracto respiratorio superior con el fin de aumentar la ventilación alveolar se realiza a través de una máscara nasal o facial, sin necesidad de una vía aérea artificial.

Pruebas diagnósticas y/o confirmatorias. La evaluación del paciente en ventilación artificial debe incluir al menos las siguientes variables ventilatorias:

- Presiones en la vía aérea: P 1, P 2, P media.
- Volumen corriente, volumen minuto, frecuencia respiratoria.
- Diferencia entre volúmenes corrientes inspirados y espirados.
- Niveles de PEEP según curvas de presión-volumen y cifras de PaO_2 en la gasometría.
- Presencia de auto PEEP.
- Compliance estática.
- Oxigenación de la hemoglobina por gasometría y oximetría de pulso (HbO_2).
- Niveles de CO_2 por capnometría. Capnografía.
- Curvas de presión, volumen, flujo y bucles de presión/volumen.

Recomendaciones terapéuticas

Estrategias ventilatorias. Estas se refieren a:

- Presión positiva al final de la espiración (PEEP): Hipoxemia susceptible de mejorar con el aumento de la capacidad residual funcional (CFR).
- Profilaxis y tratamiento de la atelectasia y microatelectasias.
- Inversión de la relación I-E: En pacientes portadores de síndrome de distrés respiratorio agudo cuando los niveles de PEEP crecientes no han logrado mejorar la oxigenación (hipoxemia refractaria).

- En pacientes con presiones muy elevadas en la vía aérea a expensas de la presión meseta, donde existe riesgo elevado de barotrauma, si se aplican niveles crecientes de PEEP.
- Ventilación pulmonar protectora o hipoventilación controlada con hipercapnia permisiva: En pacientes portadores de síndrome de distrés respiratorio agudo o injuria pulmonar aguda.
- VT entre 5 y 6 mL/kg peso, o hasta alcanzar $PaCO_2$ entre 45 y 60 mm Hg.[2-6]
- Ventilación prona en pacientes portadores de síndrome de distrés respiratorio agudo o injuria pulmonar aguda en los que se evidencia por la radiología predominio de unilateralidad de las lesiones:[7]
  - Maniobras de reclutamiento alveolar:
  - En pacientes portadores de síndrome de distrés respiratorio agudo con relación p02/Fi02 menor o igual a 100.
- Sedación, se establecerá según las guías utilizadas en cada servicio médico.

Selección del respirador a utilizar. Según la enfermedad causante de la insuficiencia respiratoria y el tiempo previsto que durará la ventilación, se emplearán equipos presiométricos de la serie Bird o equipos mixtos; ejemplos: Servo 900-C, Servo 300, Servo i, Galileo, Evita-4, Evita XL y Savina.

Indicaciones de respiradores presiométricos de la serie Bird:

- En pacientes que requieran ventilación de corta duración.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria de origen extra pulmonar.

Indicaciones de respiradores mixtos o ciclados por microprocesadores:

- En pacientes que requieran ventilación artificial prolongada de cualquier etiología.
- En pacientes los portadores de insuficiencia respiratoria de origen pulmonar.

Fijación de parámetros. Después de intubado y conectado el paciente al respirador deberán fijarse los siguientes parámetros en el mismo:

- Modalidad ventilatoria.
- Fracción inspirada de 0_2.
- Frecuencia respiratoria.
- Volumen Tidal (VT) calculado entre 6 y 7 mL/kg de peso para obtener $PaCO_2$ entre y 45 y 60 mm Hg.
- Niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP).

Tratamiento rehabilitador: Fisioterapia respiratoria en el ventilado. En el paciente en fase de deshabituación o una vez o separado del respirador, y cuando se identifique hipoventilación/atelectasias, secreciones respiratorias importantes, así como debilidad del fuelle torácico se aplicarán las siguientes técnicas:[8-10]

- Drenaje postural.
- Maniobras manuales favorecedoras de la limpieza de secreciones respiratorias.

- Técnicas para aumentar la CRF: Sistema Bullow. Espirometría incentivada.
- Entrenamiento de la musculatura respiratoria: respiración contra resistencias.

Complicaciones de la ventilación mecánica artificial:

- Relacionadas con la vía aérea artificial:
  - Intubación traqueal traumática.
  - Traqueostomía: hemorragia, obstrucción traqueal, falsa vía de canulación, neumotórax, enfisema subcutáneo.
  - Lesiones locales: erosiones, ulceraciones, estenosis, dilatación traqueal, granulomas, parálisis de cuerdas vocales.
  - Fístula traqueoesofágica.
  - Infección.
- Relacionadas con la ventilación mecánica:
  - Atelectasias por acúmulo de secreciones y de reabsorción.
  - Barotrauma.
  - Volutrauma.
  - Biotrauma.
  - Complicaciones cardiovasculares: arritmias, hipotensión arterial.
  - Complicaciones infecciosas: neumonía, sinusitis, traqueobronquitis.
  - Toxicidad por oxígeno.
  - Complicaciones renales: fallo renal agudo.
  - Complicaciones gastrointestinales: hemorragia digestiva, íleo, vómitos.
  - Complicaciones neurológicas: hipertensión endocraneana, distrés psicológico, dependencia de la ventilación.

Referencias bibliográficas

1. Tobin MJ. Historical perspective on the development of mechanical ventilation. En: Principles and practice of mechanical ventilation. 2a ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1-36.
2. Amato MB, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1998;338(6):347–354. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199802053380602
3. Caballero LA. Hipercapnia permisiva. En: Caballero LA, Domínguez PMA, Pardo NAB, Abdo CAA. Terapia intensiva. Ventilación mecánica. Tomo IV. 3ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. p. 220-238. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva4_ventilacionmecanica_terceraedicion/terapia_intensiva_tomo4_ventilacion_mecanica_cap46.pdf
4. Chabert P, Bestion A, Fred AA, Schwebel C, Argaud L, Souweine B, et al. Ventilation management and outcomes for subjects with neuromuscular disorders admitted to ICUs with acute respiratory failure. Respir Care. 2021;66(4):669-678. DOI: https://doi.org/10.4187/respcare.08362

5. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, Marini JJ. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. Crit Care Med. 2004;32(12):2371-2377. DOI: https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000147445.73344.3a
6. Bouza C, Martínez AG, López CT. Recent trends of invasive mechanical ventilation in older adults: a nationwide population-based study. Age Ageing. 2021;50(5):1607-1615. DOI: https://doi.org/10.1093/ageing/afab023
7. Cumpstey AF, Oldman AH, Smith AF, Martin D, Grocott MP. Oxygen targets in the intensive care unit during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome: a rapid review. Cochrane Database Syst Rev. 2020;9(9):CD013708. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD013708
8. Dzierba AL, Khalil AM, Derry KL, Madahar P, Beitler JR. Discordance between respiratory drive and sedation depth in critically Ill patients receiving mechanical ventilation. Crit Care Med. 2021;49(12):2090-2101. DOI: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005113
9. Lim AN, Pardo NAB. Fisioterapia respiratoria en el paciente ventilado. En: Caballero LA, Domínguez PMA, Pardo NAB, Abdo CAA. Terapia Intensiva. Ventilación mecánica. Tomo IV. 3ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. p. 381-406. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/terapia_intensiva4_ventilacionmecanica_terceraedicion/terapia_intensiva_tomo4_ventilacion_mecanica_cap55.pdf
10. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2020;8(9):905-913. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30325-8
11. Ervin JN, Rentes VC, Dibble ER, Sjoding MW, Iwashyna TJ, Hough CL, et al. Evidence based practices for acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome: A systematic review of reviews. Chest. 2020;158(6):2381-2393. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.080



Ventilación mecánica no invasiva

Nora Lim Alonso, Jany Ravelo Hernández, Leandro García Carrión

La ventilación mecánica administrada a través de un tubo endotraqueal es el procedimiento habitual utilizado en las unidades de cuidados intensivos para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda severa. Sin embargo, es un procedimiento invasivo que supone un importante factor predisponente para el desarrollo de complicaciones como la neumonía asociada al ventilador y el barotrauma. Ocasiona, además, incomodidad y ansiedad, y el empleo de fármacos sedantes, también puede provocar lesiones irreversibles a nivel traqueal. Por ello desde la década del ochenta se propone el uso de la ventilación con presión positiva intermitente no invasiva (VNI), que prescinde del tubo endotraqueal, para lograr aumentar la ventilación alveolar y mejorar la hipoxemia.

Aunque en un principio fue utilizada únicamente en aquellos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la actualidad está siendo empleada en otras formas de insuficiencia respiratoria aguda con diferentes resultados.[1] El beneficio de su aplicación en relación con la forma invasiva de ventilación está dado por la adecuada selección de los pacientes en quienes se va a instaurar y la vigilancia segura que permita advertir la aparición de complicaciones o el momento en que debe interrumpirse, evitando el retraso de una intubación traqueal necesaria. Por esa razón se justifica la adopción de un protocolo.[2]

Ventilación a presión positiva, se realiza sin establecer una vía aérea artificial, o sea, sin requerir de intubación traqueal o traqueostomía. utiliza una interfase de adaptación entre la tubuladura del ventilador mecánico y el paciente a través de un dispositivo o mascarilla.

Clasificación:

- BiPAP (doble o dos niveles de presión en la vía aérea): Sistema presiométrico donde se pauta la presión y el volumen depende del paciente.
- La IPAP es la presión prefijada durante la inspiración (*inspiratory positive airway pressure*).
- La EPAP es la presión pautada durante la espiración (*expiratory positive airway pressure*) Es similar al soporte de presión (PSV) más PEEP.
- PSV (ventilación con soporte de presión). Es un sistema de ventilación ciclado por flujo y limitado por presión, en la que cada inspiración puede ser disparada por el paciente, que marca la frecuencia respiratoria del dispositivo. Conceptualmente, la ventilación con soporte de presión es la diferencia de la presión existente entre los niveles establecidos de IPAP y EPAP.
- CPAP (presión positiva continúa en la vía aérea). Presión positiva continúa por encima del nivel de la presión atmosférica, aplicada durante todo el ciclo respiratorio en la vía aérea de un paciente en respiración espontánea.[3]

Recomendaciones terapéuticas

Son candidatos a recibir soporte ventilatorio no invasivo las siguientes situaciones:[4-6]

- En la reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Edema pulmonar de origen cardiogénico.
- Crisis asmática moderada.
- Deshabituación precoz de la ventilación mecánica convencional.
- Distrés respiratorio (SDRA), en pacientes inmunocomprometidos.
- Neumonías no extensas.
- Bronquiolitis aguda.
- Enfermedad intersticial pulmonar aguda.
- Cifoscoliosis.
- Malformaciones de la caja torácica.
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
- Fibrosis pulmonar.
- Posoperatorio de cirugía de tórax.
- Terapia paliativa en pacientes portadores de enfermedad terminal con indicación de intubación orotraqueal.
- Hipoventilación alveolar secundaria a afectación del sistema nervioso central:
  - Síndrome de Guillain Barre.
  - Síndrome de Arnold Chiari.
  - Síndrome de Ondina.
  - Hidrocefalia.
  - Neoplasias del sistema nervioso central.
  - Mielo meningocele, siringomielia.

- Atrofia muscular espinal.
- Poliomielitis, miastenia gravis.
- Esclerosis lateral amiotrófica.
- Distrofias musculares, miopatías.
- Lesión medular aguda.[4-6]

Criterios de aplicación. Los pacientes susceptibles a recibir soporte ventilatorio no invasivo deben cumplir necesariamente los siguientes criterios:

- Ser portador de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y/o hipercápnica:[7]
  - PO_2/FiO_2 por debajo de 300 y 250 cm de H_2O.
  - PCO_2 comprendida entre 20 y 60 mm Hg.
  - Frecuencia respiratoria menor o igual que 35 rpm.
- Capacidad para proteger la vía aérea.
- Tos eficaz.
- Secreciones moderadas
- Vigil (Glasgow 15 puntos) y cooperador.
- Estabilidad hemodinámica.
- Ausencia de condensación inflamatoria neumónica foca l (lobar) en radiografía de tórax.

Contraindicaciones:

- Presencia de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica severa con PO_2/FiO_2 menor que 200 cm de H_2O, donde se evidencie claramente la necesidad de soporte ventilatorio artificial invasivo.[8]
- Compromiso de la vigilia.
- Paciente no cooperador.
- Presencia de cirugía, trauma reciente o deformidad facial.

Selección de la mascarilla o interfase. La aplicación del tipo de máscara depende de la experiencia personal, tolerancia, y eficacia en cada paciente:

- La mascarilla puede ser nasal o facial.
- Debe ajustarse perfectamente a la cara del paciente, fijada mediante el arnés para no permitir fugas.
- Si hay alto grado de disnea, es mejor utilizar la mascarilla facial.

Selección del respirador. La ventilación mecánica no invasiva puede conseguirse de forma similar a la ventilación invasiva, es decir, con ventiladores ciclados por volumen, por presión, mixtos o, más recientemente, con el ventilador que logra presiones positivas en la vía aérea tanto en inspiración como en espiración (BPAP: *Bilevel positive airway pressure*) diseñado específicamente para la ventilación no invasiva.

Algoritmo a seguir en la implementación de la ventilación mecánica no invasiva:

- Posicionar al paciente en el lecho con Fowler a 45 °.

- Escoger el tamaño adecuado de la mascarilla facial.
- Aplicar la mascarilla a la cara del paciente en los primeros 15 a 20 min de forma manual hasta que este se sienta cómodo y muestre sincronía con el respirador.
- Ajustar la mascarilla con el arnés, cuidando los puntos de apoyo óseos.
- Prefijar el respirador en modalidad soporte de presión en espontánea, comenzando con 10 a 15 cm H_2O de asistencia inspiratoria y PEEP entre 0 y 5 cm H_2O.
- Si a los 20 a 30 min, no se ha logrado disminución de las frecuencias cardiaca y respiratoria:
  - Aumentar la presión de soporte hasta alcanzar VT espirado entre 8 y 10 mL/kg.
  - P1 menor o igual que 30 cm H_20.
  - Frecuencia respiratoria menor o igual que 25 rpm.
- Ajustar FiO_2 para obtener HbO_2 por pulsioximetría mayor que 90 mm Hg.
- Fijar las alarmas del respirador.
- Detectar y controlar las pérdidas o fugas de aire.
- El tiempo de alternancia entre la espontaneidad y la ventilación no invasiva está determinado por el juicio clínico del médico y la tolerancia del paciente.

Predictores de éxito y fracaso:

- Predictores de éxito:
  - Descenso de la frecuencia respiratoria y frecuencia cardiaca en la primera hora de su implementación.
  - Mejoría del pH, pCO_2 y frecuencia respiratoria después de la primera y segunda hora de ventilación mecánica no invasiva.
  - Adecuado nivel de conciencia
  - pH entre 7,25 y 7,35.
- Predictores de fracaso:
  - APACHE II elevado.
  - Neumonía lobar extensa en la radiografía de tórax.
  - Secreciones respiratorias excesivas.
  - Paciente sin dientes.
  - Estado nutricional deficiente.
  - Inadecuado nivel de conciencia.

Cuidados mediatos:

- Monitorización continúa de pacientes sometidos a ventilación mecánica no invasiva.
- Grado de mejoría de la disnea, confort.
- Estado mental, uso de musculatura accesoria, asincronía toraco-abdominal.
- FC, FR, tensión arterial, oximetría de pulso.
- Gases en sangre cada 1 o 2 h y después cada 6 h según evolución.
- Presencia de fugas de aire.

- Presencia de complicaciones.
- Radiografía de tórax.
- Parámetros del respirador.[8]

Criterios para su descontinuación:

- Intolerancia a la mascarilla por incomodidad o dolor.
- Disnea persistente.
- Imposibilidad de mejorar la gasometría. Acidosis o hipoxemia severas.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Encefalopatía hipercápnica cuyo estado mental no mejora en los primeros minutos de su aplicación.[9,10]

Complicaciones:

- Dolor nasal, eritema facial y ulceraciones, necrosis del puente nasal.
- Claustrofobia, congestión nasal, dolor en senos paranasales, dolor de oídos, sequedad de mucosas, irritación ocular y distensión gástrica.
- Broncoaspiración.
- Barotrauma/neumotórax.

Referencias bibliográficas

1. Lorencio C, Sirvent JM. Ventilación no invasiva: ¿cuándo, cómo y dónde? Med Intensiva. 2012;36(9):601-603. Disponible en: https://scielo.isciii.es/pdf/medinte/v36n9/editorial.pdf
2. Antonelli M, Conti G, Proietti R. Non-invasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. En: Yearbook of intensive care and emergency medicine. Alemania: Springer Verlag; 2001. p. 522-530.
3. Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2007;35(1):18-25. DOI: https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000251821.44259.F3
4. Besen BAMP, Park M, Ranzani OT. Noninvasive ventilation in critically ill very old patients with pneumonia: A multicenter retrospective cohort study. PLoS One. 2021;16(1):e0246072. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246072
5. Fernando SM, Tran A, Sadeghirad B, Burns KEA, Fan E, Brodie D, et al. Noninvasive respiratory support following extubation in critically ill adults: a systematic review and network meta-analysis. Intensive Care Med. 2022;48(2):137-147. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06581-1
6. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochwerg B, et al. Noninvasive oxygenation strategies in adult patients with acute respiratory failure: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev. 2020;9(1):95. DOI: https://doi.org/10.1186/s13643-020-01363-0

7. Ilieva V, Yamakova Y. Non-invasive ventilation: a safe and effective respiratory support method in hypoxemic acute respiratory failure due to pneumonia with or without acute respiratory distress syndrome. Folia Med (Plovdiv). 2021;63(3):321-328. DOI: https://doi.org/10.3897/folmed.63.e55150
8. Martín GF, González RJ, Sánchez HF. Effectiveness and predictors of failure of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. Med Intensiva. 2016;40:9-17. DOI: https://doi.org/10.1016/j.medine.2015.12.001
9. Fernando SM, Tran A, Sadeghirad B, Burns KEA, Fan E, Brodie D, et al. Noninvasive respiratory support following extubation in critically ill adults: a systematic review and network meta-analysis. Intensive Care Med. 2022;48(2):137-147. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06581-1
10. Heunks LM, de Bruin CJ, van der Hoeven JG, van der Heijden HF. Risk factors of complications during noninvasive mechanical ventilation -assisted flexible bronchoscopy. Adv Med Sci. 2021;66(2):246-253. DOI: https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.04.001.

Deshabituación de la ventilación artificial

Nora Lim Alonso, Alexis Martínez Valdés, Armando Pardo Núñez

Una vez que la condición que lleva al paciente al fallo respiratorio es resuelta, debe considerarse la interrupción del soporte ventilatorio, pues unido a sus ventajas aparecen las complicaciones vinculadas a esta.

La deshabituación de la ventilación es el periodo de transición entre esta y la ventilación espontánea. Es el periodo de retirada de la ventilación mecánica (VM) que culmina con el restablecimiento del eje faringo-laringo-traqueal mediante la extubación o separación definitiva del respirador en los traqueostomizados, o sea, el paciente asume de nuevo la respiración espontánea.[1]

Si bien para la mayoría de los pacientes esta etapa culmina en una corta fracción de tiempo, alrededor entre 20 y 25 % de ellos presentan dificultad para la desconexión del respirador. No existe en la actualidad consenso en relación a los índices predictores utilizados para decidir el momento idóneo para comenzar la deshabituación, así como tampoco para las técnicas empleadas. Ello ha conllevado a la aplicación de protocolos de deshabituación que han demostrado reducción del tiempo de ventilación y la estadía en las unidades de cuidados intensivos.

Del modo que se adopte para separar al paciente del respirador dependerán los resultados, por ello se hace necesario asumir una pauta general que minimice el asumir este proceso basado en la experiencia personal de los facultativos.

Clasificación:

- Destete simple: Se consigue la extubación sin dificultad en el primer intento tras la prueba de ventilación espontánea.
- Destete dificultoso: Fallo tras el primer intento. Extubación tras hasta tres intentos o de duración de hasta una semana después del primer intento.
- Destete prolongado: Extubación tras más de tres intentos o más de una semana tras el primero.[2]

Criterios generales para la retirada del soporte ventilatorio. Para decidir si un paciente está en condiciones de comenzar la deshabituación de la ventilación, debe cumplir los siguientes criterios (fig. 15.3):[3]

- Resolución del proceso que motivó el inicio de la ventilación.

- Estabilidad hemodinámica o al menos buena tolerancia a fármacos vasoactivos expresada en:
  - Tensión arterial mayor o igual que 70 mm Hg y menor o igual que 160 mm Hg.
  - Frecuencia cardiaca mayor o igual que 60/min y menor o igual que 120/min.
  - Ausencia de arritmias agudas.
  - Normalización de trastornos hidroelectrolíticos y metabólicos.
  - Adecuado nivel de conciencia o al menos, un nivel que permita ventilación espontánea (Glasgow mayor/igual a 8).
- Control del dolor.
- Ausencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

Pruebas diagnósticas y/o confirmatorias. Una vez corroborado que el paciente cumple con los criterios de retirada, se evalúa diariamente en el horario de la mañana los siguientes predictores o índices de deshabituación:

- Relación PaO_2/FiO_2 mayor o igual que 300 cm H_2O.
- Presión inspiratoria máxima negativa mayor o igual que 20 cm H_2O.
- Índice respiración rápida y superficial (f/VT) menor o igual que 105.
- *Compliance* estática mayor o igual que 40 mL/cm H_2O.
- Presencia del reflejo de la tos espontáneo o al aspirar al paciente.

Recomendaciones terapéuticas

Los pacientes ventilados son asignados a dos subgrupos según la causa que motivó la insuficiencia respiratoria aguda y, por tanto, la necesidad de soporte ventilatorio prolongado, así como la modalidad que presenta en el abordaje de la vía aérea artificial.[4-6]

Clasificación de los pacientes ventilados: intubados y traqueostomizados.

Acciones en paciente ventilado intubado:

- Reducción decreciente de la FiO_2 desde una concentración de 0,5.
- Reducción de PEEP de 2 en 2 cm H_2O hasta un valor de 5 cm H_2O.
- Ventilación con soporte de presión. Se disminuye de 5 en 5 cm H_2O la asistencia inspiratoria hasta un mínimo de 10 cm H_2O.
- Ensayo de espontaneidad o prueba de ventilación espontánea de 2 h de duración.
- Extubación si hay tolerancia a la prueba.
- Aerosoles a presión positiva intermitente (PPI) en los intervalos que demande el paciente.
- Fisioterapia respiratoria.

Ensayo de espontaneidad o prueba de ventilación espontánea:

- Sentar al paciente en el lecho a 45°.
- Desacoplar al paciente del respirador, colocando al extremo del tubo dispositivo con suplemento de O_2.
- Monitoreo a la cabecera del paciente de los signos de intolerancia de la ventilación espontánea.
- Espirometría con (cálculo del índice de Yang y Tobín) a los 30 min, a la hora y a la segunda hora.[7]

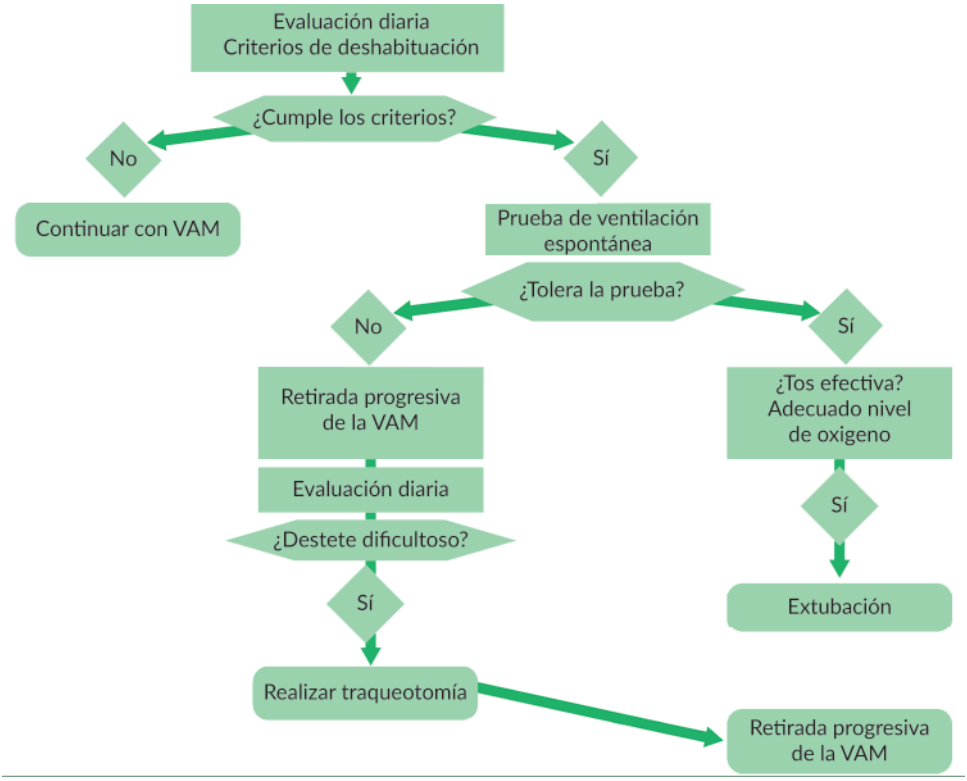


Fig. 15.3. Algoritmo de deshabituación de ventilación artificial mecánica. *Leyenda*: VAM, ventilación artificial mecánica.

Signos de intolerancia a la prueba de ventilación en espontánea:

- Apnea.
- Polipnea mayor de 35 respiraciones por minuto.
- Taquicardia mayor de 120 latidos por minuto.
- Sudoración.[7]
- Cianosis.
- Respiración paradójica.
- Caída de la saturación de la hemoglobina por debajo 90 %.[7]

Acciones en paciente ventilado traqueostomizado:

- Reducción decreciente de la FiO_2 desde una concentración de 0,5.
- Reducción de PEEP de 2 en 2 cm H_2O hasta un valor de 5 cm H_2O.
- Ventilación con soporte de presión. Se disminuye de 5 en 5 cm H_2O la asistencia inspiratoria hasta un mínimo de 10 cm H_2O.
- Ofrecer 5 min de espontaneidad con atmósfera húmeda en la primera hora. El resto de tiempo acoplar a un respirador de la serie Bird en presión asistida y con un nivel mínimo de PEEP de 5 cm H_2O.

- Aumentar el tiempo de espontaneidad a 10, 15 min en la segunda y tercera horas respectivamente.
- En las horas sucesivas incrementar el tiempo de espontaneidad hasta alcanzar los 50 min, tiempo a partir del cual el paciente permanecerá todo el tiempo en espontánea con atmósfera húmeda y recibirá aerosoles a PPI cada 1 o 2 h según necesidad en respirador presiométrico.
- Desinflar el *cuff* de la cánula de traqueostomía todo el tiempo, excepto para acto de la alimentación y terapia con aerosol.
- Retirar el respirador por ciclado mixto de la habitación del paciente.
- Fisioterapia respiratoria.
- En todos los casos si aparecen signos de intolerancia a la prueba o ensayo de espontaneidad, se interrumpe el proceso de deshabituación hasta el siguiente día, evaluándose las causas de fracaso.

Métodos de deshabituación de los enfermos con destete difícil o prolongado. Se debe:

- Evaluar y diagnosticar la presencia de las siguientes situaciones:
  - Aumento de la carga respiratoria.
  - Aumento de la resistencia (presencia de PEEP intrínseca, secreciones abundantes).
- Disminución de la fuerza muscular por:
  - Alteraciones electrolíticas
  - Sepsis
  - Malnutrición
- Fármacos (aminoglucósidos, esteroides).
- Polineuropatía del enfermo crítico.[7]
- Fracaso de los músculos respiratorios por: [8]
  - Disminución de la capacidad neuromuscular: Disfunción del centro respiratorio, disfunción del nervio frénico, disfunción de los músculos respiratorios (hiperinflación, disfunción diafragmática, fatiga muscular, malnutrición, acidosis respiratoria, alteraciones electrolíticas, aminoglucósidos, esteroides, poli neuropatía del enfermo crítico, miopatía).
  - Aumento en la carga de los músculos respiratorios.
- Aumento de las necesidades ventilatorias (aumento de la producción de CO_2, aumento del espacio muerto, aumento inadecuado del estímulo respiratorio).
- Factores cardiovasculares: Edema agudo de pulmón, arritmias, isquemia miocárdica.
- Factores no cardiopulmonares: Componentes del ventilador, de los circuitos y aspectos psicológicos.
- Conducta.
- Realización de traqueostomía.
- Sentar fuera del lecho.
- Emplear solo respiradores con *trigger* por presión (Serie Servo: 900-C, 300, Servo i).
- Entrenamiento del diafragma en pacientes portadores de fracaso de los músculos respiratorios: Ventilación en modalidad soporte de presión con incrementos progresivos del *trigger* por encima entre 6 y 8 cm H_20.[9]
- Ofrecer periodos de descanso en las noches con modalidades de ventilación controlada.

- Evaluación nutricional especializada por GAN.
- Fisioterapia especializada y rehabilitación respiratoria.[10]
- Criterios de traslado.
- Trascurridas 48 horas y ratificada la ventilación espontánea, se concluye el proceso de deshabituación de la ventilación artificial como exitoso.
- El paciente puede ser trasladado fuera de la unidad de cuidados intensivos toda vez que no necesite cuidados respiratorios.

Complicaciones potenciales. Están asociadas a la ventilación artificial mecánica.

Referencias bibliográficas

1. Esteban A, Alía I, Ibañez J, Benito S, Tobin MJ. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. Chest. 1994;106(4):1188-93. DOI: https://doi.org/10.1378/chest.106.4.1188
2. Ambrosino N, Gabbrielli L. The difficult-to-wean patient. Expert Rev Respir Med. 2010;4(5):685-692. DOI: https://doi.org/10.1586/ers.10.58
3. Leonov Y, Kisil I, Perlov A, Stoichev V, Ginzburg Y, Nazarenko A, Gimelfarb Y. Predictors of successful weaning in patients requiring extremely prolonged mechanical ventilation. Adv Respir Med. 2020;88 6):477-484. DOI: https://doi.org/10.5603/ARM.a2020.0151
4. Lim AN, Pardo NA, Matínez VA. Deshabituación de la ventilación artificial. ¿Cómo lo asumimos en la unidad? Rev Cubana Med Intensiva Emerg. 2002;1(2-8). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol1_1_02/mie02102.htm
5. Dres M, Demoule A. Diaphragm dysfunction during weaning from mechanical ventilation: an underestimated phenomenon with clinical implications. Crit Care. 2018;22(1):73. DOI: https://doi.org/10.1186/s13054-018-1992-2
6. Bernardes SCG, Torres CR, Lima Í, Resqueti VR, Fregonezi GAF. Weaning from mechanical ventilation in people with neuromuscular disease: a systematic review. BMJ. 2021;11(9):e047449. DOI: https://doi.org/10.1136/bmjopen2020-047449
7. Lim AN, Pardo NA, Martínez VA. Utilidad del cociente f/Vt como predictor de deshabituación exitosa de la ventilación artificial en la unidad de cuidados intensivos. Rev Acta Méd. 2013;14(1). Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=50367
8. Bissett B, Leditschke IA, Green M, Marzano V, Collins S, Van Haren F. Inspiratory muscle training for intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. Aust Crit Care. 2018;32(3):249-255. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aucc.2018.06.001
9. Na SJ, Ko RE, Nam J, Ko MG, Jeon K. Factors associated with prolonged weaning from mechanical ventilation in medical patients. Ther Adv Respir Dis. 2022;16:17534666221117005. DOI: https://doi.org/10.1177/17534666221117005
10. Schreiber AF, Ceriana P, Ambrosino N, Malovini A, Nava S. Physiotherapy and weaning from prolonged mechanical ventilation. Respir Care. 2019; 64(1):17-25. DOI: https://doi.org/10.4187/respcare.06280

Protocolización
DE LA ASISTENCIA MÉDICA
ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Capítulo 16

Tratamiento con oxigenación hiperbárica

Enfermedad descompresiva

Solerme Morales Cudello, Genma Salas Cruz, Luis Alberto Morales Magón, Soleil Morales Díaz

Las necesidades del hombre de explorar y conquistar el fondo de los mares tienen diferentes objetivos: económicos, alimentarios, militares, recreativos. Esto ha llevado, a través de la historia, a ir perfeccionando los métodos de penetración e incrementar la profundidad y la estancia en dicho medio, parte de lo que ha dado lugar a la aparición de enfermedades vinculadas a la actividad subacuática. Son conocidas como enfermedades profesionales o accidentes de buceo, que pueden presentarse tanto en buceadores aficionados, deportivos o profesionales, y en buceos en apnea o con equipos.[1]

La actividad subacuática se desarrolla en un contexto ambiental diferente totalmente al habitual y entraña un riesgo potencial para el humano, hay cambios importantes de temperatura, de la densidad del medio acuático, de la trasmisión de la luz, los sonidos, y, por encima de todo, los cambios de la presión ambiental. No obstante, la tecnología moderna ha permitido resolver parte de estos problemas y permitir que el hombre subsista y trabaje en estas condiciones. Otro problema importante se debe al hecho de que el hombre no puede extraer el oxígeno del agua, por lo que se encuentra en una situación de anaerobiosis relativa, y para desarrollarse en esta situación el organismo debe poner en funcionamiento una serie de mecanismos de adaptación, que suelen ser ignorados no solo por la población en general, sino también en ocasiones por los propios médicos.

El hombre está dotado de la posibilidad de adaptaciones fisiológicas a las variaciones de presión barométrica que se producen en el medio en que habita, la superficie terrestre, donde esta varía lentamente. Cuando se eleva en el aire o se somete a grandes e inevitables cambios de presión del medio ambiente, como ocurre en el buceo, estas pueden llegar a ser muy peligrosas cuando fallan los mecanismos de adaptación y se producen las enfermedades

disbáricas, que dependen fundamentalmente de la presión ambiental elevada y la presión parcial de los gases respirables, que forman parte de los accidentes de buceo.[2]

Durante la práctica del buceo, el cuerpo humano experimenta cambios en la fisiología respiratoria, el equilibrio hemodinámico, el volumen y el comportamiento de los gases orgánicos. En estas condiciones, un percance pequeño que acontezca en el medio acuático puede producir resultados catastróficos. El cumplimiento estricto de las normas y reglamentos de la actividad subacuática permiten que se desarrolle con un alto nivel de seguridad. Investigaciones señalan que el 95 % de los accidentes ocurridos durante el buceo son debidos a imprudencias o errores humanos.[3,4]

El buceador que sufre un accidente de buceo se convierte en un enfermo con síntomas que oscilan desde leves hasta muy graves, que en ocasiones llegan a críticos, con peligro para la vida. La peculiaridad de los accidentes justifica que este tipo de urgencias, en su mayoría, se deriven primariamente a los hospitales con cuerpos de guardia, donde se les deben realizar análisis complementarios. Un demorado procedimiento o el diagnóstico no acertado, afecta irreversiblemente el estado de salud de estos pacientes en general.[5]

Para que se presente una enfermedad descompresiva, los buzos deben respirar una mezcla gaseosa que contenga uno o más gases inertes (por ejemplo, nitrógeno, helio, hidrógeno), deben permanecer un tiempo y a una profundidad determinada para que se produzca una saturación considerable de gases en los tejidos. En esas condiciones es imprescindible realizar, durante el ascenso, paradas estáticas para eliminar el sobrante del gas que se acumula en los tejidos.

Si se omiten estas paradas, se producirá una sobresaturación excesiva del gas, que puede alcanzar el punto crítico de sobresaturación, a partir del que el gas cambia de estado y forma burbujas, que pueden ser intravasculares o extravasculares, que son las responsables del cuadro sintomático de la enfermedad descompresiva.

Este es un síndrome embólico gaseoso multifocal, lo que suma, además del proceso isquémico, todo un conjunto de alteraciones físicoquímicas, a partir de las que se desarrollan alteraciones hemodinámicas y reológicas importantes, secundarias a la presencia de burbujas de nitrógeno en el torrente circulatorio. Dan lugar a una auténtica enfermedad sistémica, que precisa de un protocolo de actuación que permita establecer el algoritmo de trabajo ante una enfermedad descompresiva.

Clasificación

Desde hace mucho tiempo, la enfermedad descompresiva se ha clasificado en dos tipos, I y II. La primera incluye la forma menor, donde aparecen los síntomas cutáneo-musculares, y en el tipo II, la forma mayor, predominan los síntomas neurológicos.

Enfermedad descompresiva tipo I:

- Síntomas músculoesqueléticos: los dolores articulares son los más frecuentes, como en las rodillas, codos, tobillos, muñecas, manos, caderas y hombros. Suelen aparecer dentro de las primeras 6 a 12 horas, después de una inmersión.

- Síntomas cutáneos: lo más común es la comezón en la piel.
- Síntomas linfáticos: provocan dolor localizado en los nódulos linfáticos comprometidos por obstrucción.

Enfermedad descompresiva tipo II:

Es la forma grave que implica la posibilidad de afectación del sistema nervioso central y periférico (aunque en la mayoría de las series es englobado en el mismo grupo que las manifestaciones medulares), de los sistema cardiovascular, respiratorio o gastrointestinal. Esta clasificación, además de simple es incompleta, pues a menudo los síntomas se sobreponen y no permite diferenciar la gran variedad de formas clínicas que se observan.

Las medidas iniciales pasan por los primeros auxilios, dentro de los que se incluyen el rescate del accidentado, valoración y soporte vital.

Tratamiento

El tratamiento por excelencia ante una enfermedad descompresiva es la recompresión e hiperoxigenación del buzo, sometiéndolo a presiones superiores a la normal mediante las cámaras hiperbáricas.

Objetivo del tratamiento hiperbárico:

- Frenar la formación de burbujas embolizantes.
- Disminuir el tamaño y/o eliminar las ya formadas.
- Desaturar los tejidos de gas inerte.
- Detener la cadena de trastornos reológicos y hemodinámicos en la sangre.
- Mejorar la encefalopatía hipóxica.
- Aumentar la perfusión y oxigenación de los tejidos.

El empleo de la oxigenación hiperbárica no se actúa sobre el diámetro de la burbuja, ya que en la mayoría de los casos, por el retraso en comenzar el tratamiento en cámara hiperbárica, no habrá una burbuja de aire sino más bien un trombo ya organizado. Sobre este, la acción de la presión no tendrá demasiado efecto para reducir su tamaño.

Existen numerosas tablas de recompresión terapéutica de diferentes países, que difieren en los tiempos y en las profundidades de tratamiento, en el tipo de gas para respirar, lo que constituye un problema adicional a la hora de aplicar un tratamiento. Se propone el uso de las Tablas de Recompresión 5, 6 y 6A USNAVY, según los síntomas y evolución del paciente.

No existe evidencia de un protocolo de actuación que abarque el procedimiento a seguir en la atención médica ante un accidente disbárico, que incluya a buzos aficionados, deportivos y profesionales. Por tanto, se realiza una propuesta que incluye qué hacer desde el lugar del hecho, la atención intrahospitalaria, el tratamiento hiperbárico y su seguimiento hasta el alta (fig. 16.1).[6,7]

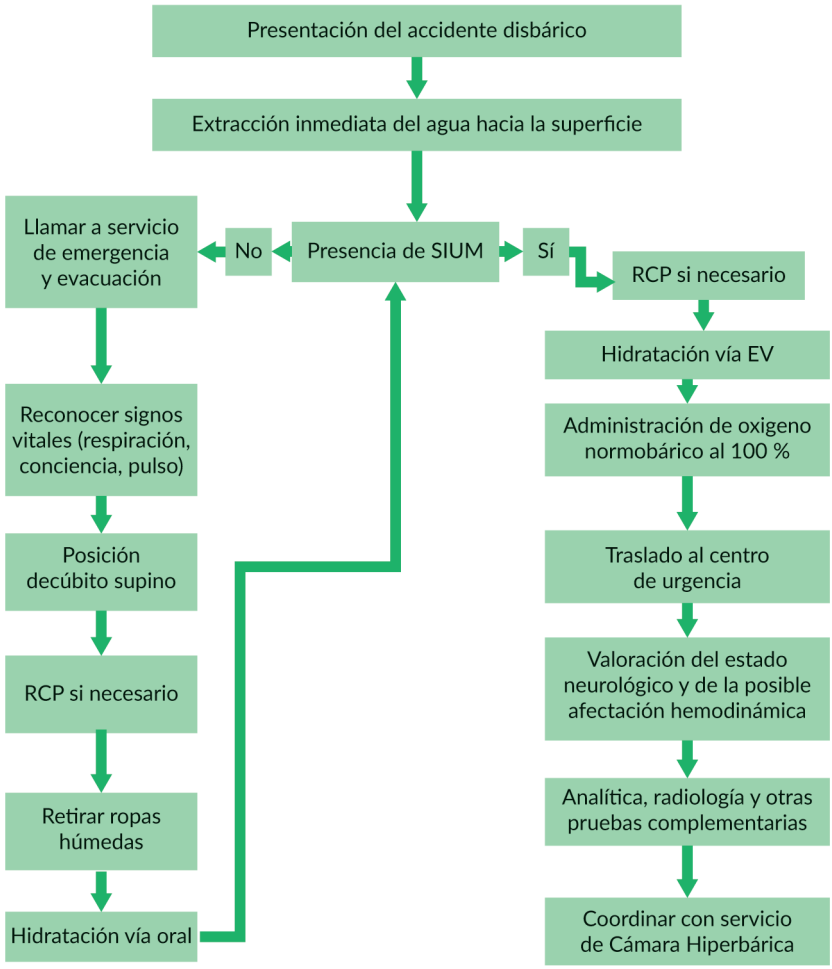


Fig. 16.1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en la enfermedad descompresiva. *Leyenda:* RCP, reanimación cardiopulmonar. EV, endovenoso.

Asistencia intrahospitalaria:

- Estudios iniciales:[8]
  - Radiografía de tórax (portátil).
  - Hemograma con diferencial, hematocrito, conteo de plaquetas).
  - Coagulograma (TP, TPTa).
  - Velocidad de sedimentación globular.
  - Ionograma /gasometría arterial.
  - Grupo y factor.
  - Electrocardiograma.
  - Pruebas básicas de función renal y hepática.
  - Ácido láctico.

– Estudios evolutivos:[8]
  - Imagenológicos: radiografía de tórax, tomografía axial computarizada de cráneo, ultrasonidos abdominal y torácico, ecocardiograma transtorácico y transesofágico.
  - Hematológicos: hematocrito, conteo de plaquetas, velocidad de sedimentación globular, coagulograma.
  - Estudios de oxigenación y perfusión tisular (ácido láctico, gasometría).
  - Pruebas básicas de función orgánica (renal, hepática, músculo).
  - Electrofisiológicos: potenciales evocados somato-sensoriales, electrocardiograma.

Este protocolo permite evitar que un paciente con enfermedad descompresiva tenga que acudir a varios hospitales y especialistas para ser atendido por sus diferentes signos y síntomas. Garantiza un inicio rápido del tratamiento adecuado con ahorro de recursos personales y estatales, evitando sobre todo el empeoramiento del cuadro clínico.

Referencias bibliográficas

1. Comisión Nacional de Medicina Hiperbárica. Programa de desarrollo de la medicina subacuática e hiperbárica. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 1986.
2. Desola AJ. Mecanismos fisiológicos de adaptación al médico subacuático. JANO Med Hum. 2008; 1706:15-20. Disponible en: http://wwwCCCMH.Com.Revista_OHB.htm
3. Desola AJ. Enfermedad por descompresión. JANO Med Hum. 2008; 1706:43. Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2705101
4. Desola AJ. Casuística de los accidentes de buceo. Enfermedad descompresiva. Med Clin. 1990; 95:147-156. Disponible en: https://www.cris-uth.cat/wp-content/uploads/2021/10/Med-Clin-ED.pdf
5. Ministerio de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. Manual para trabajos submarinos. La Habana: Centro de Información para la Defensa; 2004.
6. Desola AJ, Sala SJ. Accidentes disbáricos de buceo, guía de actuación inicial. Rev Virtual Med Hiperbárica. 2001; 135:5-19. Disponible en: https://www.cccmh.com/REVISTA-OHB/ADB-Prot-Apunts-ROHB.pdf
7. Martín MS. Primeros auxilios en buceo: actuación sanitaria. En: Olea GAD. Medicina subacuática hiperbárica: Prevención y tratamiento de las patologías disbáricas. Universidad Internacional del Mar, Universidad de Murcia; 2017. p.89-93. Disponible en: https://docplayer.es/79393276-Medicina-subacuatica-e-hiperbarica.html
8. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth european consensus conference on hyperbaric medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. Diving Hyperb Med. 2017;47(1):24-32. DOI: https://doi.org/10.28920/dhm47.1.24-32



Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Solerme Morales Cudello, Genma Salas Cruz, Yoisis Noa Oms

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, más conocida como enfermedad de Perthes, es la necrosis aséptica idiopática de la epífisis capital del fémur, con nombre común de necrosis avascular.[1] Es la osteocondrosis más frecuente, se caracteriza por una alteración del desarrollo de la articulación de la cadera, normalmente unilateral. Afecta en la primera infancia con una incidencia máxima entre los 5 y 10 años, más frecuente en varones y se diagnostica a través de la historia de la enfermedad, exploración, cambios imagenológicos y gammagráficos. La búsqueda de bibliografía no proporciona evidencia sistemática de publicaciones acerca de su diagnóstico y tratamiento, pero hay algunos estudios poblacionales que pueden ayudar a pensar sobre la frecuencia que se puede esperar y la tendencia temporal.[2,3] en Cuba no hay estudios al respecto.

La etiología de la enfermedad de Perthes no se conoce[4,5], pero está demostrado que se produce por impedimento de la irrigación sanguínea a la cabeza del fémur. El único aporte vascular al núcleo cefálico en edades tempranas es a través de ramas epifisárias de la arteria circunfleja posterior, que es la vía de aporte sanguíneo al núcleo óseo capital; la supresión de este aporte produce la falta de irrigación de esa área y la correspondiente necrosis. De aquí la importancia de realizar el diagnóstico temprano y tratamiento precoz, con el fin de evitar las fases subsiguientes de la enfermedad y su larga evolución. Estas pueden comprender de 2 a 5 años, según la edad de comienzo y el grado de afectación, sin apoyo de la articulación y con el riesgo de dejar secuelas o conllevar a una cirugía.[1]

La oxigenación hiperbárica es conocida desde hace más de un siglo. Ya en 1830, en Francia, se introdujo el oxígeno hiperbárico como método terapéutico, aunque sólo se utiliza con propiedad y bases científicas a partir de los trabajos del cirujano vascular holandés, Ite Boerema[6], 1960. En ellos queda demostrado el incremento significativo del contenido de ese gas en

los medios líquidos del organismo, especialmente en el plasma sanguíneo, siguiendo las leyes de los gases.

En 1976 fue constituida la Sociedad Médica de Oxigenación Hiperbárica (*Undersea Hyperbaric Medical Society*)[7], que ha promovido amplios estudios controlados para precisar las indicaciones. En las últimas décadas se han producido cifras realmente importantes de publicaciones que establecen con rigor las bases reales de la utilidad de la oxigenación hiperbárica en un número importante de enfermedades.

La estancia en una cámara hiperbárica permite respirar oxígeno a una presión superior a la atmosférica, con fines terapéuticos produce ciertos efectos físicos y fisiológicos en toda persona que lo realiza. Los efectos volumétricos dependen del aumento de la presión y los solumétricos, del aumento de la presión parcial de oxígeno (mecánicos o físicos, por las leyes de los gases). Estos últimos se producen por una hiperoxia arterial, venosa y tisular, y sobre todo el gran aumento de la difusión, transporte y disponibilidad de oxígeno plasmático, que proporciona un efecto terapéutico en las enfermedades en que existe un fenómeno de hipoxia tisular o un cortejo fisiopatológico oxigeno dependiente.

Haciendo un análisis de la fisiopatología reproducido en el trabajo de Kawashima[1], donde la isquemia es un factor importante de la necrosis avascular, independiente de su etiología; se decidió someter a tratamiento con oxigenación hiperbárica a un grupo de pacientes adultos portadores de necrosis de la cabeza femoral. Se logró al final del tratamiento mejoría funcional y resolución de las lesiones demostrado radiográficamente. Estos resultados esperanzadores, junto a otros encontrados en la literatura[1-3], motivaron al equipo de trabajo de la institución a iniciar en el año 1986 un estudio de un grupo de pacientes adultos portadores de necrosis aséptica de la cadera. Fueron sometidos a tratamiento con oxigenación hiperbárica 46 pacientes adultos diagnosticados como enfermos de necrosis aséptica de la cabeza femoral. Todos los casos obtuvieron desaparición de la sintomatología dolorosa entre las sesiones de tratamiento 7 y 10. La evolución clínica satisfactoria permitió el inicio de la fisioterapia.

La oxigenación hiperbárica como un método de tratamiento en la enfermedad de Perthes no tiene precedentes. Con el conocimiento de que la etiología más aceptada es la interrupción de la vascularización de la porción superior del fémur[8] y los resultados reportados con esta terapéutica en la necrosis aséptica de la cadera en adultos, se decide tratar un grupo de niños con la enfermedad. El objetivo fue encontrar una terapéutica que acortara el tiempo de evolución y prevenir complicaciones, para la integración del paciente a las actividades normales, con una mejor calidad de vida. Los beneficios logrados incluyen no sólo al paciente, sino también a sus familias y la sociedad, desde el punto de vista psíquico, económico y social.[3,4]

El oxígeno es necesario para la viabilidad del hueso, la cicatrización y remodelación. Los osteocitos, las células de restauración del hueso, tienen menores requerimientos de oxígeno; por tanto, ellos toleran la isquemia traumática hasta 12 horas. Los osteoblastos, las células formadoras de hueso, tienen un requerimiento intermedio de oxígeno. Esto se refleja en un incremento del flujo sanguíneo en ocho veces o más en el foco de

cicatrización de las fracturas. Finalmente, los osteoclastos, las células de reabsorción ósea, tienen los mayores requerimientos de oxígeno. Su actividad metabólica puede ser hasta 100 veces tan grande como la de los osteocitos.[5]

Se plantea que el efecto de la oxigenación hiperbárica en las necrosis avasculares es por dos vías:[6-8]

- Primero, incrementa la tensión de oxígeno en los fluidos tisulares que se encuentran en el sitio de la necrosis del hueso. Esto previene el incremento del hueso muerto, que se cree ocurre por el edema y la isquemia precoz y difusa.
- Segundo, la vasoconstricción inducida por la oxigenación hiperbárica disminuye el edema, lo que permite una mejor perfusión en el sitio de la lesión como se esperaría si se trata de un síndrome compartimental. Esto puede explicar por qué se produce el alivio del dolor desde las primeras sesiones de oxigenación hiperbárica. Con vasoconstricción más hiperoxigenación, el sitio de la lesión mantiene niveles de oxigenación adecuados que estimulan los procesos reparativos, favorecidos por la función osteoclástica, la neovascularización y la osteogénesis.[9,10]

El hecho de encontrar un método de tratamiento que acorta el tiempo de evolución de la enfermedad, previene las secuelas y evita la cirugía; que permite la incorporación del paciente y sus familiares a las actividades sociales con una mejor calidad de vida y menor afectaciones económicas, aporta elementos para identificar a la oxigenación hiperbárica como un método de tratamiento eficiente en la enfermedad de Perthe. Permite proponer su generalización e inclusión dentro de las indicaciones mayormente aceptadas, como un aporte de la medicina cubana a las indicaciones de la oxigenación hiperbárica, ya que no hay antecedentes del tratamiento de la enfermedad con esta terapéutica, ni existen otros métodos hasta el momento, que logren resultados mejores o similares.

El protocolo de tratamiento planteado comprende evitar el apoyo y administrar una dosis terapéutica de oxigenación hiperbárica con presión de 2,2 ATA. Fue seleccionada por constituir la presión de tratamiento en la que se logra la mayor oxigenación con la menor vasoconstricción, es un valor intermedio del rango terapéutico (1,5 a 3 ATA) y logra una disolución de oxígeno de 4,2 volúmenes por ciento, superior en 14 veces al valor normal (0,3 Vol/%).

El tiempo de exposición es de 50 minutos de isopresión; o sea, el tiempo real en el cual permanece el paciente respirando oxígeno a la presión seleccionada. Para llegar a ello, se emplean 10 minutos en lo que se denomina compresión, a razón de 0,1 ATA por minuto, que es una velocidad aceptable para el paciente, sin producirle molestias ni posible barotrauma ótico. Se escogió este tiempo de isopresión por ser el de mayor eficiencia, ya que a partir de él comienza un lento y progresivo descenso de la oxigenación tisular producto de los mecanismos de adaptación y defensa del organismo ante la hiperoxia (estrés oxidativo).

Al finalizar el tiempo de isopresión, se realiza el proceso de descompresión, para llevar al paciente a la presión ambiental con las mismas características del proceso anterior. La frecuencia de tratamiento planteada fue de una sesión diaria, de lunes a viernes, con

descanso los fines de semana para evitar procesos de adaptación del organismo y mantener el estímulo de los cambios de normoxia e hiperoxia, fundamentales para el logro de los efectos planteados y evitar posibles efectos de las especies reactivas del oxígeno.

El tratamiento se dividió en tres ciclos de 20 sesiones cada uno, con un período de descanso interciclo de 60 días. Se tiene en cuenta que los efectos de los ciclos tienen una duración de hasta 90 días y este sería un valor medio, lo que permite la reactivación y mantenimiento de los efectos durante la duración de todo el tratamiento. Siempre que fue posible, se indicaron ejercicios de fortalecimiento de cuádriceps y natación. La evaluación imagenológica sólo se hace al inicio y después de 60 días de concluido el último ciclo; de no lograrse la curación, se puede planificar un ciclo complementario, teniendo en cuenta que el proceso reparador del hueso es lento según los resultados reportados en la literatura.

La evaluación se realiza en base a la comparación de los hallazgos imagenológicos, gammagráficos y clínicos del inicio con los del final. Es decir, el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el final.

Los resultados serán evaluados según los siguientes criterios:

- Satisfactoria. Cuando al final del protocolo de tratamiento se logra el restablecimiento de la vascularización, reparación del daño óseo y desaparición de los síntomas, confirmado por estudios imagenológicos y gammagráficos.
- Regular. Cuando al final del tratamiento se encontró mejoría en los estudios imagenológicos y gammagráficos y con ciclos complementarios se logra la solución de la enfermedad en menos de 2 años.
- No satisfactoria. Cuando el paciente no muestra cambios imagenológicos y gammagráficos, aun con la aplicación del ciclo complementario, y el tiempo se extiende más allá de 2 años, pues se tiene en cuenta que la evolución natural de la enfermedad es de 3 a 5 años.

Referencias bibliográficas

1. Enfermedades óseas y del tejido conjuntivo infantiles. Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. Pediatría. Tomo IX. En: El Manual Merck. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 2633-2638.
2. Kealey WD, Moore AJ, Cook S, Cosgrove AP. Deprivation, urbanisation and Perthes disease in Northern Ireland. J Bone Joint Surg Br. 2000;82(2):167-71. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755420/
3. Margetts BM, Perry CA, Taylor JF, Dangerfield PH. The incidence and distribution of Legg-Calvé-Perthes disease in Liverpool, 1982-95. Arch Dis Child. 2001;84(4):351-354. DOI: https://doi.org/10.1136/adc.84.4.351
4. Mihran O, Tachdjian MS. Pediatric orthopedics. Montreal: W.B. Saunders Company; 1990. p. 933-971.
5. Steinberg PN, Hesinger DL. La cadera, diagnóstico y tratamiento de su patología. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2000. p. 468-487.
6. Boerema I, Kroll J, Meijine NG, Lokin E, Kroon B, Huiskes JW. Life without blood. J Cardiovasc Surg. 1960;1(1):133-146.

7. Weaver LK, editor. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. 13th ed. Maryland, USA: Undersea and Hyperbaric Medical Society; 2014. Disponible en: https://www.uhms.org/images/indications/UHMS_HBO2_Indications_13th_Ed._Front_Matter__References.pdf
8. Amako T, Kawashima M, Torisu T, Hayashi K. Bone and joint lesions in decompression sickness. Semin Arthritis Rheum. 1974;4(2):151-90. DOI: https://doi.org/10.1016/0049-0172(74)90002-x
9. Kawashima M, Torisu T, Hayashi K, Kitano M. Pathological review of osteonecrosis in divers. Clin Orthop Relat Res. 1978;(130):107-17. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/639382/
10. Crensaw AH, editor. Campbell, M. Operative orthopeadics. 8th ed. Boston: Mosby Yeark Book; 1980. p. 1180-92



Heridas isquémicas y/o sépticas complicadas

Solerme Morales Cudello, Genma Salas Cruz, Idalberto Vega Bayard

Una herida es una lesión producida habitualmente por un traumatismo contuso o cortante que puede dañar piel, grasa subcutánea, músculos, nervios y vasos sanguíneos. Lo habitual es que con el tiempo cicatrice, unas se demoran pocos días y otras necesitan más tiempo, pero hay veces en que, simplemente, no ocurre.[1]

El conocimiento del proceso de cicatrización normal y patológica es fundamental para todas las especialidades médicas y quirúrgicas que tratan heridas agudas y crónicas, ya que del efecto de estos procesos dependerá el resultado final del tratamiento quirúrgico.[2]

La cicatrización es el proceso por el que el organismo repara un tejido dañado, como una herida. Consta de cuatro etapas:

- Hemostasia: proceso que busca detener el sangramiento.
- Formación de escara o costra para sellar la herida.
- Regeneración de matriz elástica, piel más fina y clara que se observa al desprenderse la costra.
- Remodelación, donde se forma el tejido definitivo lo más parecido al que existía previamente.

Una herida que se demora en cicatrizar es una puerta de entrada a infecciones. Estas pueden ser locales, es decir, que solo afectan a la zona del traumatismo, o convertirse en sistémicas, invadiendo tejidos blandos más profundos hasta terminar en un cuadro generalizado, incluso en una septicemia, que compromete a todo el organismo, con riesgo de muerte. Por eso es muy importante tomar las medidas adecuadas a tiempo.[3] Las heridas isquémicas y/o sépticas complicadas presentan el mismo problema de fondo, que es la hipoxia tisular, y sus secuelas como común denominador. Se encuentra bien documentada la relación entre la hipoxia tisular de la herida, infecciones y problemas de la cicatrización.

Las heridas crónicas o lesiones de difícil cicatrización suponen un problema, tanto para el paciente y cuidador, como para el propio sistema de salud en todos sus niveles, afecta desde la calidad de vida del paciente que las sufre, hasta el gasto sanitario que generan.

Se incluyen:

- Pie diabético y heridas complicadas del diabético.
- Úlceras por estasis venoso.
- Úlceras por decúbito.
- Úlceras por insuficiencia arterial.

El tratamiento de las heridas es costoso, representa aproximadamente el 2,4 % de los presupuestos sanitarios. En los sistemas de salud de todo el mundo es un problema importante el tema de la curación de las heridas.

El proceso de cicatrización de una herida demanda energía. Los neutrófilos y los fibroblastos dejan de funcionar apropiadamente con bajos niveles de oxígeno. Las reducciones en la tensión de oxígeno se correlacionan con resultados desfavorables. La disminución de la tensión subcutánea del oxígeno resulta en tasas más altas de infección de la herida y el depósito de colágeno está directamente relacionado con la tensión del oxígeno de la herida y la perfusión tisular. La clave del suministro de oxígeno y nutrientes a la herida es la presión arterial parcial del oxígeno, no el contenido de oxígeno, que a menudo puede mantenerse por medio de modificaciones en la vasodilatación, el gasto cardíaco y la permeabilidad capilar.

Se ha evidenciado un retraso en la cicatrización a niveles por encima de 103 bacterias por mililitro. El inóculo exacto necesario para el diagnóstico cuantitativo de la infección es de 105 unidades formadoras de colonias por gramo de tejido para la mayoría de las bacterias. La excepción son los estreptococos betahemolíticos, cuya simple presencia en una herida puede indicar infección.[3,4]

Si la infección se trata a tiempo no tiene por qué haber complicaciones graves. Pero no prestar atención a una herida sin cicatrizar puede provocar que la infección se propague y puede llegar a provocar una infección sistémica o gangrena. En el peor de los casos, la forma de frenar la infección suele ser la amputación.

El oxígeno es un elemento fundamental para el metabolismo celular. Es necesario tanto para la generación de adenosina trifosfato (ATP) en la cadena transportadora de electrones, como para la beta oxidación de ácidos grasos. La oxigenación hiperbárica es un recurso terapéutico que significa respirar oxígeno 100 %, a presiones de 1,5 a 3 ATA, en una cámara hiperbárica. Con ello se logra un aumento significativo del oxígeno disuelto en los medios líquidos del organismo y, en especial, en el plasma sanguíneo; para lo que es necesario el uso de las cámaras hiperbáricas. Está demostrado que es capaz de evitar las alteraciones bioenergéticas de la célula y posee la mayor acción antihipóxica conocida. El tratamiento con oxigenación hiperbárica es un tipo de terapia no invasiva. La dosificación debe ser indicada en función de la condición médica a tratar, su gravedad y el tiempo de evolución.[5,6]

Se indica en estos casos para modificar el medio ambiente de la herida y restablecer el ambiente celular, al incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos hipoperfundidos. Estimula la multiplicación del fibroblasto, la síntesis de colágeno, la angiogénesis local en la herida y los factores de crecimiento. Reduce el riesgo de infecciones y restablece la lisis oxidativa de neutrófilos o macrófagos (reducida por la hipoxia), estimula la actividad bactericida de los polimorfonucleares y el efecto letal directo sobre los anaerobios. Potencia la acción de ciertos antibióticos y disminuye la necesidad y altura de las amputaciones; lo que reduce significativamente la estancia hospitalaria. Es un tratamiento muy eficaz y con un elevado costo-beneficio.[7-10]

Los pacientes recibirán tratamiento 1 o 2 veces el primer día, si el caso es grave, a régimen de 2 a 2,5 ATA, durante 60 a 90 minutos de isopresión. Después, continuar con una sesión diaria de tratamiento de oxigenación hiperbárica, a un régimen de 2 a 2,5 ATA, por 50 o 60 minutos de isopresión, según sea isquémica o séptica complicada respectivamente, hasta completar 20 sesiones. El tratamiento debe ser combinado con antibióticos, cirugía y/o cirugía reconstructiva, según las necesidades de cada caso, hasta lograr tejido de granulación útil. Se añade ciclo complementario como apoyo, en caso de reconstrucción con injerto o colgajos.

Los resultados serán evaluados según los siguientes criterios:

- Satisfactoria: cuando al final del tratamiento se normalizaron los síntomas en correspondencia a la clínica y se logra la cicatrización de la herida independiente del proceso empleado.
- Regular: cuando al final del tratamiento se encuentra mejoría del cuadro y se mantienen algunos síntomas clínicos, sin llegar a la cicatrización.
- No satisfactoria: cuando el paciente no muestra mejoría clínica ni cicatrización.

El control del tratamiento se hará diariamente, con valoraciones semanales y evaluación al final del ciclo y al mes de finalizado. Los datos de la evolución serán recogidos en la historia clínica del paciente, se programarán nuevos ciclos de tratamiento con iguales características y se indicarán las reconsultas que se consideren necesarias.

Referencias bibliográficas

1. Las heridas: tipos y cómo tratarlas. Blog de Ilerna online. 2019. Disponible en: https://www.ilerna.es/blog/aprende-con-ilerna-online/sanidad/tipos-de-heridas/
2. Palacio HC. Intervención de la enfermería en la cámara hiperbárica [tesis]. España: Escuela Universitaria de Enfermería, Universidad de Cantabria; 2015. Disponible en: https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/7470/PalacioHerreroC.pdf;sequence=1
3. Arcos CA, Wagner RM, Serna ECH, Arcos Ch A, Gaucin IE, Combina LN. Cicatrización normal y patológica: una revisión actual de la fisiopatología y el manejo terapéutico. Rev Argent Cir Plást. 2019;25(1):11-16. Disponible en: https://www.sacper.org.ar/revista/2019-001.pdf#page=13

4. Baldiris KL, Borráez SBA, Jaramillo JB. Heridas y cicatrización. En: Borráez SBA, Díaz RMC, Ramírez ICE. Fundamentos de cirugía general. Colombia: Editorial Universidad Tecnológica de Pereira; 2020. p 41-48. Disponible en: https://core.ac.uk/download/pdf/288158026.pdf#page=43
5. Bilevich E, Mengarelli R. Propuesta para un nuevo abordaje para la evaluación y manejo integral y dinámico de las heridas: "Acrónimo LIBERTAD". Cómo abordar un paciente con heridas complejas. Rev Cicat AR. 2019;5(8):6-22. Disponible en: https://www.studocu.com/co/document/universidad-de-antioquia/medicina/aconimo-libertad-n8-1-unlocked/16750466
6. Berner JE, Vidal P, Will P, Castillo P. Uso de oxígeno hiperbárico para el manejo de heridas: bases físicas, biológicas y evidencia. Rev Med Chile. 2014;142:1575-83. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v142n12/art11.pdf
7. Álvarez SJA. Morales CS. La oxigenación hiperbárica en angiología. Revista Cubana de Angiología y Cirugía: 2000;1(2):125-31.
8. Carreres CA. Aplicación de la oxigenoterapia hiperbárica en la cura de heridas: revisión bibliográfica [tesis]. Valencia: Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir", 2020. Disponible en: https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/1256/
9. Desola AJ. Indicaciones actuales de la oxigenación hiperbárica. FMC. 2009;16(8):507-23. Disponible en: https://www.fmc.es/es-indicaciones-actuales-oxigenoterapia-hiperbarica-articulo-13141670
10. Desola AJ. Oxigenoterapia hiperbárica en el siglo XXI. Análisis crítico y reflexiones. FMC. 2017;25(3):116-33. Disponible en: https://www.fmc.es/es-oxigenoterapia-hiperbarica-el-siglo-xxi--articulo-S1134207216304030

Protocolización DE LA **ASISTENCIA MÉDICA**

ESPECIALIDADES CLÍNICAS

Esta obra surge con el propósito de sintetizar la experiencia acumulada en la práctica clínica y quirúrgica de los protocolos que se aplican en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Mantiene una visión práctica y actualizada de los recursos diagnósticos y terapéuticos de los que dispone la institución, enriquecidos por la evidencia científica y la experiencia de sus autores.

El tomo I incluye los protocolos de actuación en el área de atención clínica, estructurado en 16 capítulos que incluyen 141 temas. Resume los algoritmos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades y problemas de salud de difícil solución, con el empleo de las herramientas clínicas que se han estandarizado en el hospital.

Reúne a un colectivo de autores con representación de todos los servicios, especialidades y perfiles profesionales de salud con los que cuenta el centro. Trabajo en equipo que se actualiza y renueva para cumplir con el encargo de dar a la población cubana un servicio de salud de excelencia.

ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

ISBN 978-959-316-168-8

9 789593 161688

www.ecimed.sld.cu