

Congreso Internacional de la Clínica Universitaria Bolivariana

CLÍNICA UNIVERSITARIA BOLIVARIANA

© Clínica Universitaria Bolivariana
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana

I Congreso Internacional de la Clínica Universitaria Bolivariana

Publicación anual
Número 1 - Año 2017
ISSN: 2590-7719 (En línea)
Clínica Universitaria Bolivariana

Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín: Mons. Ricardo Antonio Tobón Restrepo

Rector General: Pbro. Julio Jairo Ceballos Sepúlveda

Vicerrector Académico: Álvaro Gómez Fernández

Director Clínica Universitaria Bolivariana: Carlos Alberto Restrepo Molina

Director Científico Clínica Universitaria Bolivariana: Juan Guillermo Barrientos Gómez

Editor: Juan Carlos Rodas Montoya

Coordinadora de Producción: Ana Milena Gómez Correa

Diagramación: María Isabel Arango Franco

Corrección de Estilo: Isadora González

Directora de la Publicación: Laura María Pineda Jiménez

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2017
Correo electrónico: editorial@upb.edu.co
www.upb.edu.co
Telefax: (0057) (4) 354 4565
A.A. 56006 Medellín-Colombia

Radicado: 1626-17-08-17

Clínica Universitaria Bolivariana
Universidad Pontificia Bolivariana
Carrera 72 A número 78 B-50
Medellín, Colombia
Tel: 4455900 Ext. 621

Para la reproducción parcial o total de los artículos debe citarse la fuente.



Contenido

Prólogo	9
Introducción	11
Medicina materno-fetal	13
Síndrome antifosfolípídico	13
<i>José Alfredo Gómez Puerta, José Enrique Sanín Blair</i>	
Hemorragia obstétrica	29
<i>José Leonardo Mojica Peñaranda</i>	
Infección por el virus zika en la mujer embarazada	35
<i>Carlos Andrés Agudelo Restrepo</i>	
Intervenciones efectivas en el consultorio para prevención del parto pretérmino.....	45
<i>María Nazareth Campo Campo</i>	
Cuidado crítico neonatal	55
Las apneas y los eventos hipóxicos intermitentes en el recién nacido	55
<i>Isabel Cristina Valencia Montoya</i>	
Neurotoxicidad por bilirrubina	65
<i>Carolina Serrano Tabares</i>	
Las mucopolisacaridosis: diagnóstico y manejo neonatal... Realidad o ficción.....	81
<i>Alejandra Nova Muñoz, Gustavo Adolfo Giraldo</i>	
Hipotermia terapéutica para encefalopatía hipóxico isquémica neonatal. ¿Qué hay de nuevo?.....	91
<i>Nathalia Vélez San Juan</i>	
Nuevas aproximaciones al diagnóstico de las infecciones congénitas.....	105
<i>Álvaro Hoyos Orrego</i>	
Tamización intrauterina neonatal, implicaciones para el recién nacido	123
<i>Gustavo Adolfo Giraldo</i>	

Reumatología	135
Lupus neonatal	135
<i>Aura Ligia Zapata Castellanos</i>	
Embarazo y artritis reumatoide	145
<i>Adriana Lucía Vanegas García</i>	
Vasculitis y embarazo	153
<i>Carlos Jaime Velásquez Franco</i>	
Lupus eritematoso sistémico y embarazo: implicaciones clínicas en la madre y el feto	163
<i>Luis Fernando Pinto Peñaranda</i>	
Medicamentos reumatológicos en el embarazo y la lactancia	179
<i>Francisco Vargas Grajales, Anabel Barrera García</i>	
Vacunación en enfermedades reumatológicas.....	195
<i>María Fernanda Álvarez Barreneche</i>	
Cuidado crítico adulto	207
Neumonía adquirida en comunidad.....	207
<i>Francisco José Molina Saldarriaga</i>	
Estado epiléptico.....	215
<i>Juan Camilo Rendón Jiménez</i>	
Monitorización hemodinámica basada en parámetros dinámicos de respuesta a volumen	225
<i>Álvaro Luis Ochoa Solana</i>	
Trombo embolismo pulmonar en embarazo.....	233
<i>Jorge Eduardo Bejarano Botero</i>	
Avances en la comprensión y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda	245
<i>Carlos Mario Blandón Barreneche</i>	
Trauma encefalocraneano	261
<i>Andrés Alejandro Rivera Velásquez</i>	

La ética y el cuidado intensivo	281
<i>Stella María Navarro Estrada</i>	
Uroginecología y piso pélvico	295
Vejiga hiperactiva.....	295
<i>Juan Carlos Castaño Botero, Matilde Henao Velásquez</i>	
Infección del tracto urinario recurrente en la mujer no embarazada	313
<i>Luis Fernando Trujillo Gallego, Carlos Andrés Agudelo Restrepo, Yurani Marín Cardona</i>	
Cistitis intersticial y/o síndrome de vejiga dolorosa.....	325
<i>Mauricio Gómez Londoño, Luis Guillermo Echavarría Restrepo</i>	
Aproximación a las lesiones cerebrales/medulares y la vejiga neurogénica: fisiopatología y enfoque diagnóstico.....	341
<i>Mauricio Gómez Londoño, Luis Guillermo Echavarría Restrepo, Jessica Restrepo Acosta, Carolina Restrepo Ocampo, Anderson Pérez Muñoz</i>	
Rehabilitación del piso pélvico	357
<i>Cindy Vanessa Meneses Salazar</i>	
Investigaciones del área de medicina materno fetal.....	363
Caracterización de la preeclampsia severa remota del término (24,0 a 33,6 semanas) en la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia.....	363
<i>Eliana Maritza García, Pedro Charris, Anderson Pérez, Jorge Hernán Gutiérrez, Raúl Alejandro García, José Enrique Sanín, María Nazareth Campo, Diana Paola Cuesta</i>	
Características del comportamiento de la fase activa del trabajo de parto, parto y alumbramiento, de las gestantes atendidas en la Clínica Universitaria Bolivariana en el año 2015-2016.....	365
<i>Laura Becerra, Andrea Facio-Lince, Kelly Marisancén, María Nazareth Campo, Libia María Rodríguez</i>	
Incidencia de complicaciones neonatales en hijos de gestantes con diabetes en un centro de referencia materno-fetal de Medellín	367
<i>María Camila Peláez, Lina Marcela Laverde, Karen Cano, Jorge Luis Ferreira, Diana Paola Cuesta, María Nazareth Campo</i>	

Perfil clínico y epidemiológico de gestantes con infección del tracto urinario en la Clínica Universitaria Bolivariana entre el 2013 y 2015369
Julián Nieto, Carolina Jaramillo, Cristian Call, Christian Gil, María Nazareth Campo, Diana Marcela Marín

Investigaciones del área de cuidado crítico neonatal 371

Perfil epidemiológico de los neonatos con retinopatía de la prematuridad asistentes al programa de tamizaje de la Clínica Universitaria Bolivariana en la ciudad de Medellín, Colombia, durante los años 2011 a 2016371
Laura María Pineda, Jorge Iván Burbano, Leslie Johana Muriel, Leidy Johana Hincapié, Lucelly López, Liliana María Zuluaga

Sistema óptico para la evaluación de la ictericia en recién nacidos373
Natalia Hoyos, Carolina Sierra, Juan Manuel Gómez, Braiam Escobar, Robinson Torres, Andrés Uribe Murillo

Respuesta clínica y supervivencia en neonatos pre término con falla ventilatoria que requirieron óxido nítrico como terapia de rescate en una unidad de cuidados intensivos neonatales en Medellín, Colombia, entre 2007-2012375
Catalina Bermúdez, Carlos Mario Martínez, Julián Esteban Uribe, Mónica D'Amato Gutiérrez

Frecuencia de malformaciones renales congénitas y su relación con factores maternos y del neonato. Clínica Universitaria Bolivariana, 2015377
Pahola Atehortúa, Libia Rodríguez Padillb, Laura Arango, Santiago Carvalhc, Susana Mejía, Vanessa Morales

Características socio-familiares de los bebés de la Fundación Milagros de Vida, atendidos en la unidad neonatal de la Clínica Universitaria Bolivariana entre marzo de 2012 y diciembre de 2016379
Laura María Tobón, Laura Daniela Tapias, Daniela Alcaráz, Beatriz María Arango, Andrés Felipe Uribe

Investigaciones del área de reumatología 381

El uso de hidroxiclороquina y valores de presión arterial menores a 130/80 se asocian a remisión en nefritis lúpica: estudio anidado de casos y controles381
Pablo Villa, Javier Darío Márquez, Carolina Muñoz, Luis Fernando Pinto, Vladimir Duque, Miguel Antonio Mesa, Carlos Jaime Velásquez

Investigaciones del área de cuidado crítico adulto 383

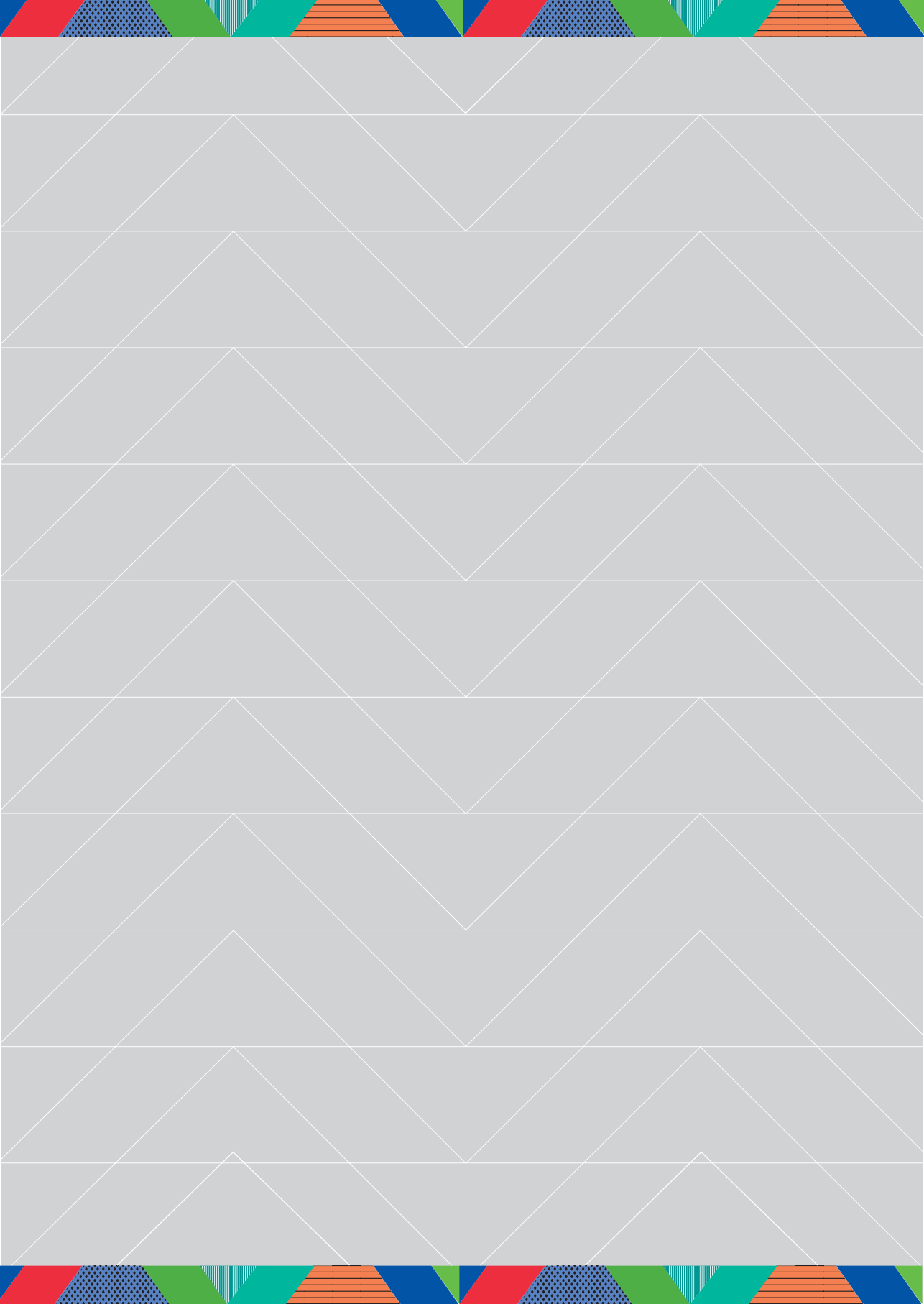
Infección por VIH/sida en una unidad de cuidado crítico:
perfil epidemiológico de una cohorte colombiana.....383
*Juan Pablo Villa, Sara Catalina Penagos, Natalia Zapata, Carlos Andrés Agudelo,
Francisco José Molina, Laura Durango, Silvana Zapata, Carlos Galeano,
Jonathan Cardona, Sebastián Rivera, Alicia Inés Hidrón, Marco Antonio González,
Juan Pablo Aristizábal, Lina María Echeverri*

Caracterización de los pacientes menores de 15 años con secuelas posteriores
a trauma encefalocraneano ingresados al hospital San Vicente
Fundación entre 2011-2015385
*Andrés David Aranzazu, Santiago Camacho, Luis Camilo Maldonado,
Blair Ortiz, Diana Marcela Marín*

Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con diabetes mellitus tipo II
que presentan cáncer, atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe,
Medellín, entre 2013-2014.....387
*Daniel Gallego, Juan Sebastián Marín, Manuela Obregón, Daniel Peña,
Daniela Urrego, Diana Marcela Marín, Mauricio Luján*

Investigaciones del área de uroginecología y piso pélvico 389

Impacto quirúrgico en el manejo de la incontinencia urinaria femenina
en términos de funcionalidad y de calidad de vida relacionada
con la salud en una clínica de la ciudad de Medellín.....389
*Luis Guillermo Echavarría, Mauricio Gómez, Juan Guillermo Barrientos,
Lucelly López, Laura Becerra Ruiz, María Alejandra Tobón,
Eliana Carolina Saldarriaga, Jackeline Andrea Delgado, Andrés Eduardo Marín*





Prólogo

VÍCTOR ALEJANDRO ACEVEDO URREGO. MD, MBA.¹

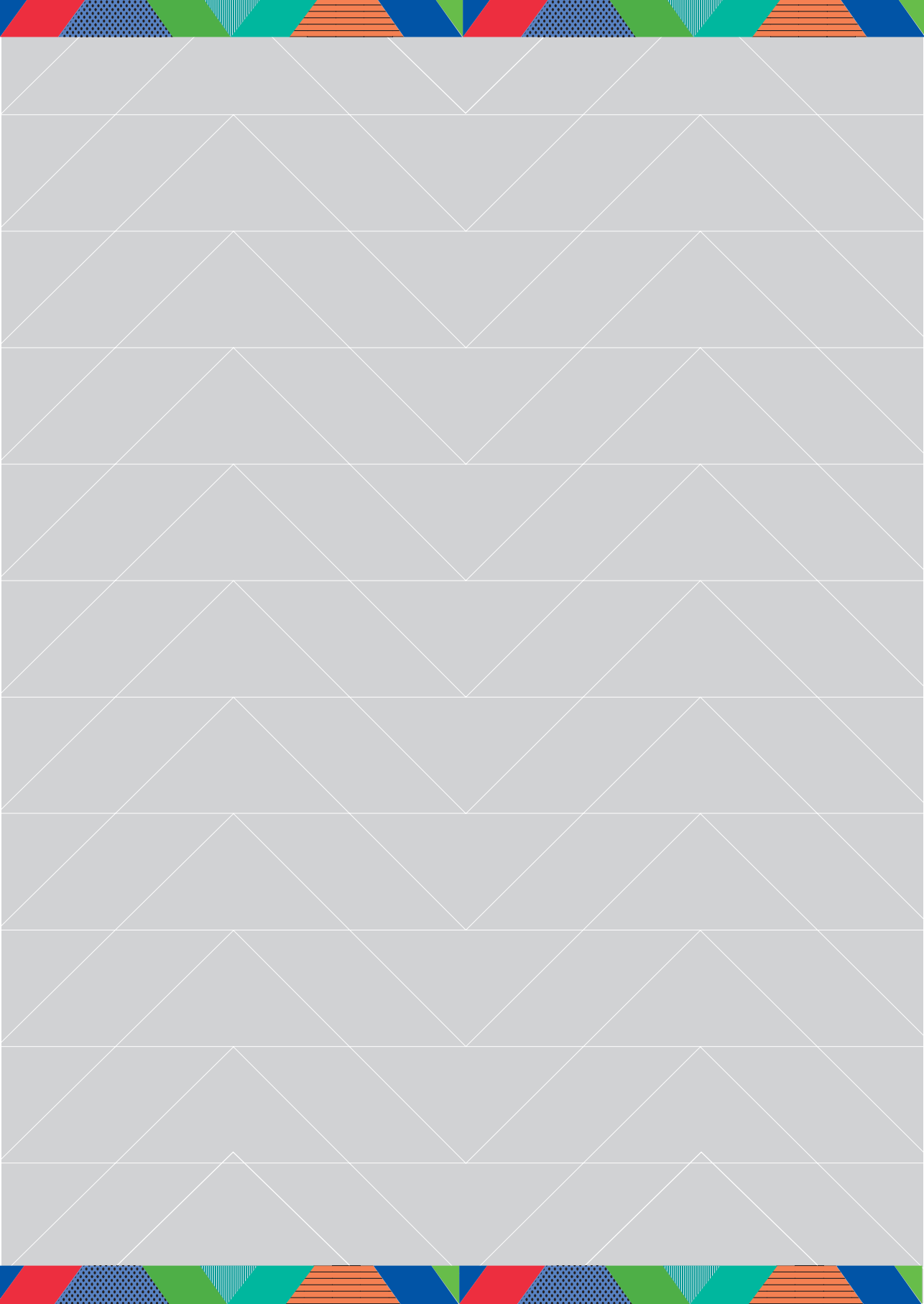
La Clínica Bolivariana es una comunidad científica universitaria que protege el don maravilloso de la vida mediante el diálogo permanente entre ciencia y humanismo. La actividad docente de diferentes áreas del conocimiento permite brindar a pacientes y familias una atención caracterizada por la excelencia académica, la honestidad, la responsabilidad, la creatividad y la solidaridad, valores esenciales en el modelo de atención. La docencia, investigación y proyección social, pilares de la educación superior, se perciben en el ámbito hospitalario de variadas formas, tales como discusión de casos clínicos, rondas docentes, staff académico, club de revistas, reuniones de altas y complicaciones, seminarios, trabajos de investigación, educación a la comunidad, publicaciones científicas, reuniones clínico patológicas, formación continua, entre otros.

En estos escenarios, estudiantes y docentes revisan las mejores alternativas para brindar una atención segura, confiable, cómoda, efectiva y pertinente a pacientes y familias, lo cual no sólo beneficia a la población atendida de forma directa, sino, además, al sector salud en general al difundir las prácticas de éxito y de fracaso.

Este libro es un ejemplo de la participación de un grupo de especialistas que tienen la responsabilidad de ofrecer una atención segura y confiable a las personas que sufren a causa de la enfermedad, pero que, al mismo tiempo, tienen la firme convicción de que el proceso de formación del talento humano en salud mejora la pertinencia diagnóstica, la oportunidad en la atención, la continuidad y la calidad humana y técnica. Lo anterior se logra gracias a la revisión permanente de la literatura médica mundial, la cálida atención que brindan los estudiantes a los pacientes, la completa anamnesis y examen físico que se les realiza, el seguimiento minucioso a la evolución de los mismos, la “supervisión” al cumplimiento de protocolos que hacen los estudiantes, entre otros.

Los invitamos a disfrutar esta magnífica recopilación de temas académicos en especialidades de alto prestigio en la Clínica Universitaria Bolivariana.

1 Coordinador Docencia, Investigación y Ensayos Clínicos
Clínica Universitaria Bolivariana





Introducción

VÍCTOR ALEJANDRO ACEVEDO URREGO. MD, MBA.¹

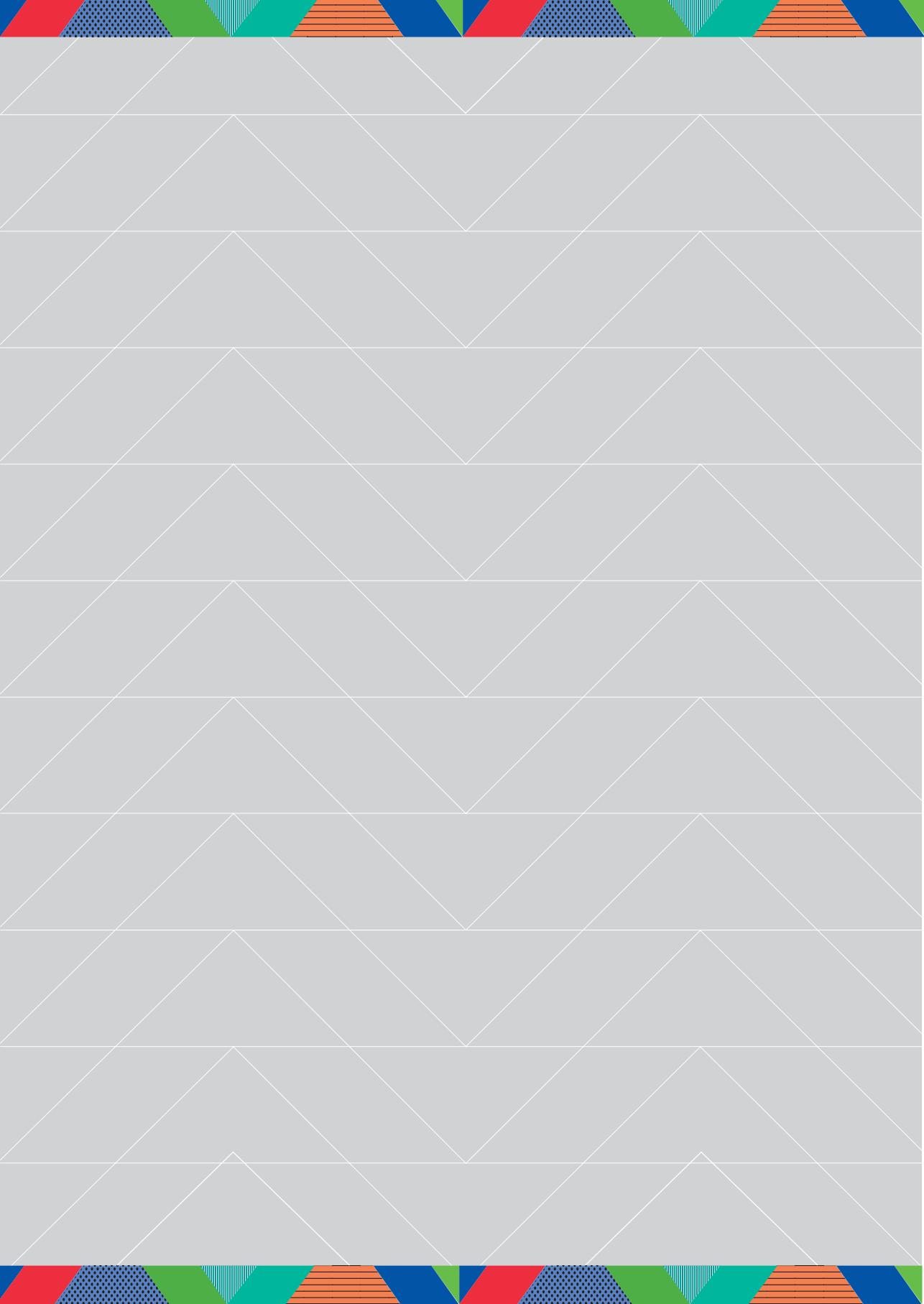
El presente libro contiene los temas que se exponen en el I Congreso Internacional de la Clínica Universitaria Bolivariana, los cuales fueron seleccionados por líderes de áreas de alta excelencia académica de la misma, quienes gozan de gran reconocimiento en el ámbito regional y nacional. Los campos de conocimiento abordados son: Cuidado Crítico Adulto, Cuidado Crítico Neonatal, Medicina Materno-fetal, Reumatología, Uroginecología y Piso Pélvico. Algunos textos se exponen de manera interdisciplinaria, por lo cual son de interés para varias especialidades, tales como síndrome antifosfolípido en el embarazo, diabetes gestacional, ITU recurrente y Zika en el embarazo. Adicionalmente, se presentan las más recientes investigaciones en cada una de las áreas descritas.

En cada capítulo los autores describen las mejores alternativas en el mundo científico occidental para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de enfermedades que son de alta frecuencia de consulta en las instituciones prestadoras de servicio de mediana y alta complejidad, las cuales, si no son atendidas de forma adecuada, generan un alto costo social y financiero a la población en general.

El libro se presenta en los mismos bloques temáticos que se desarrolla el Congreso Internacional debido a que ciertos temas pueden ser de mayor interés para un grupo de profesionales específico; sin embargo, la invitación al lector es a que revise todos los temas porque están escritos de una manera amena y clara para facilitar la comprensión, inclusive a los profesionales de salud en formación.

La Clínica Universitaria Bolivariana aporta a la comunidad académica mundial un texto de referencia para mejorar los modelos de atención en las áreas mencionadas, permitir el intercambio de conocimientos y experiencias, dar a conocer los servicios ofrecidos y hacer una invitación muy clara: proteger el don maravilloso de la vida mediante la generación, difusión y uso del conocimiento.

1 Coordinador docencia, investigación y ensayos clínicos
Clínica Universitaria Bolivariana



Síndrome antifosfolipídico

JOSÉ ALFREDO GÓMEZ PUERTA¹, JOSÉ ENRIQUE SANÍN BLAIR²

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un síndrome protrombótico autoinmune complejo el cual se asocia, en cerca de la mitad de los casos, al lupus eritematoso sistémico (LES). El SAF se caracteriza por trombosis venosas y/o arteriales, pérdidas fetales recurrentes en la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) como anticuerpos anticardiolipinas (aCL), anticoagulante lúpico (AL) y la anti Beta 2 glicoproteína 1 (aB2GP1)¹.

Hace casi cien años se describieron las primeras pruebas reagínicas como técnicas de detección de infecciones treponémicas, las cuales se fueron perfeccionando a lo largo del siglo pasado y permitieron reconocer a algunos pacientes que presentaban falsa positividad y desarrollaban enfermedades autoinmunes y trombosis².

Sin embargo, no fue hasta hace solo 33 años que el grupo del Dr. Graham Hughes describió por primera vez la asociación de manifestaciones trombóticas, abortos, enfermedad neurológica y la presencia de AL como constitutivos de un síndrome no descrito previamente. Actualmente se conoce no solo la asociación del SAF al LES, sino también a una serie de procesos tales como las infecciones crónicas, las vasculitis sistémicas o las neoplasias³⁻⁵.

-
- 1 Médico internista, subespecialista en reumatología. Docente de la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia
 - 2 Médico ginecobstetra, subespecialista en medicina maternofoetal de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la facultad de medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

Patogénesis

Se han propuesto varios mecanismos por los cuales los aCL promueven el desarrollo de trombosis. Los AAF inhiben reacciones en la cascada de la coagulación catalizadas por fosfolípidos cargados negativamente. Además, presentan interacción entre estos y activadores antigénicos sobre las plaquetas, células endoteliales y componentes de la cascada de la coagulación. Afectan la activación del factor X, la conversión protrombina-trombina, la activación de la proteína C y la inactivación del factor Va, induciendo un estado protrombótico⁶. Podrían afectar igualmente la síntesis de tromboxano por las plaquetas, inhibiendo la síntesis de prostaciclina y activando células endoteliales que regulan la expresión de moléculas de adhesión, la producción de factores tisulares por células endoteliales como la endotelina-1, la secreción de citoquinas pro-inflamatorias y la modulación del metabolismo del ácido araquidónico. La hipótesis del segundo hit postula que un defecto subyacente endotelial en la presencia de anticuerpos dispara las complicaciones trombóticas⁶. La β 2GPI es un anticoagulante natural que demuestra afinidad selectiva por estos autoanticuerpos que, al unírsele, inducen trombosis por neutralizar su efecto anticoagulante. Son los autoanticuerpos mejor caracterizados en el síndrome, al igual que aquellos dirigidos contra la protombina. En presencia de la aCL, se aumenta la captación de la LDL oxidada que es vital para el proceso aterotrombótico⁷.

El complejo integrado por los fosfolípidos aniónicos, las dos moléculas de β 2GPI y el anticuerpo es capaz de interactuar con una serie de reacciones hemostáticas y de receptores celulares (Figura 1). Diversos modelos animales inmunizados con el cofactor β 2GPI desarrollan manifestaciones clínicas de SAF que incluyen las pérdidas fetales, trombocitopenia, trastornos neurológicos y cambios en el comportamiento⁶.

Por otra parte, los AAF disminuyen las concentraciones de la anexina V (proteína I anticoagulante placentaria), favoreciendo así los eventos trombóticos. Esta proteína actúa como tromborreguladora y, al ser desplazada por los autoanticuerpos, se desencadena el proceso trombótico, lo que se traduce en una insuficiencia placentaria como resultado de la oclusión de vasos placentarios, infartos y vasculopatía de las arterias espirales. Al inicio del embarazo se altera el desarrollo del trofoblasto, siendo incapaz de establecer una efectiva circulación fetoplacentaria y en etapas tardías hay un daño de la vasculatura uteroplacentaria con porosidad en la membrana vasculo-sincitial que permite el ingreso de autoanticuerpos IgG⁸.

La similitud antigénica entre las secuencias de cadenas de aminoácidos o la conformación estructural entre los antígenos de los agentes infecciosos y los tejidos del huésped puede activar una respuesta contra las regiones específicas

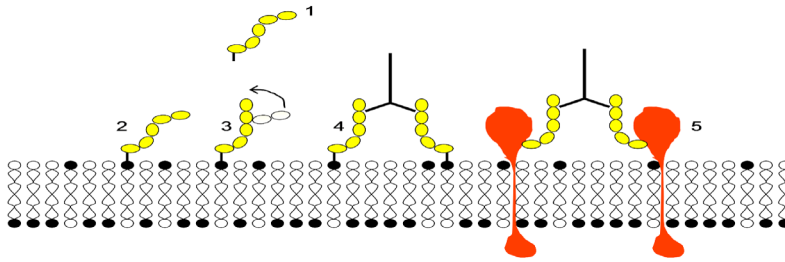


Figura 1. Mecanismos de unión de la molécula de b2GPI a los fosfolípidos de carga negativa y a los anticuerpos antifosfolipídicos

*Creación original.

1. Molécula de b2GPI circulante en el plasma formada por los cinco dominios. 2. Unión de la molécula de b2GPI a los fosfolípidos de carga negativa (marcados en negro). 3. Al realizarse esta unión, la molécula de b2GPI sufre un cambio conformacional que deja expuestos unos epítopos crípticos. 4. Los anticuerpos antifosfolipídicos se unen a estos epítopos crípticos. Además, la molécula de b2GPI se dimeriza (se une a otra molécula de b2GPI) y ello hace que la unión con el anticuerpo antifosfolipídico dé lugar a un complejo estable. 5. Finalmente, el complejo resultante formado por el anticuerpo antifosfolipídico dirigido frente al dímero de b2GPI es capaz de unirse a diferentes receptores celulares (TLR4, apoER2, LRP8) e iniciar el proceso de activación celular.

que se comparten. A esta respuesta anormal a dichos antígenos se le conoce como fenómeno de mimetismo molecular. Como resultado, se pierde la auto tolerancia a los antígenos propios y se inicia una respuesta inmunológica específica para cada patógeno, que genera una reacción cruzada contra las estructuras del huésped. Finalmente, causa daño tisular y enfermedad. El papel del mimetismo molecular en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes se ha demostrado en modelos animales como la encefalomiелitis alérgica, la miocarditis experimental y la uveítis-queratitis experimental autoinmune⁸.

Manifestaciones clínicas

El SAF es una enfermedad autoinmune caracterizada por trombosis tanto venosa como arterial, la cual puede afectar cualquier órgano y cualquier tamaño de vaso (pequeño, mediano o grande), así que el abanico de características clínicas

es extremadamente amplio. En 1999, en una reunión de expertos celebrada en Sapporo, Japón, se establecieron los primeros criterios de clasificación para el SAF que incluyen criterios clínicos caracterizados por trombosis venosas y/o arteriales y morbilidad en el embarazo acompañados de criterios de laboratorio caracterizados por la presencia de aCL y/o AL⁹. Recientemente, en Sidney, Australia, se hicieron unas modificaciones a los criterios de Sapporo, fundamentalmente en el apartado de criterios de laboratorio¹⁰. A continuación se presentan los criterios revisados de Sidney del síndrome antifosfolípido. Se considera SAF si está presente al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio¹:

- Trombosis vascular: Uno o más episodios de trombosis arteriales, venosas o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis requiere confirmación de una forma objetiva por una prueba de imagen o histopatológica. Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin una evidencia significativa de inflamación.
- Morbilidad en el embarazo:
 - Una o más muertes fetales no explicadas de un feto morfológicamente normal más allá de la semana 10 de gestación. La morfología normal necesita confirmarse mediante ecografía o tras una exploración directa fetal.
 - Uno o más partos prematuros de un neonato con morfología normal antes de la semana 34 de gestación debido a (i) eclampsia o preeclampsia grave de acuerdo a las definiciones estándar o (ii) signos de insuficiencia placentaria.
 - Tres o más abortos espontáneos antes de la semana 10 de gestación sin anomalías morfológicas u hormonales maternas ni alteraciones cromosómicas.
- Criterios de laboratorio:
 - Anticoagulante lúpico en plasma en 2 o más determinaciones con al menos 12 semanas de diferencia. El anticoagulante lúpico debe detectarse de acuerdo a las guías internacionales de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
 - Anticardiolipina IgG e IgM en suero o plasma presente a títulos medios o altos (p. ej. >40 GPL o MPL, o > del percentil 99) en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia medidos por una técnica de ELISA estandarizada.
 - Anticuerpos anti-β2GPI, IgG e IgM en suero o plasma en títulos mayores al percentil 99 en 2 o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia determinados por técnicas de ELISA estandarizadas de acuerdo a las recomendaciones internacionales.

El SAF se puede presentar asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente el LES. Cuando el SAF no se asocia a ninguna otra patología, se le conoce como SAF "primario"¹¹. Cervera *et al.* describieron una de las series más

amplias publicadas hasta la fecha, donde se estudiaron las características clínicas e inmunológicas de 1.000 pacientes europeos con SAF (Euro-Phospholipid Project Group). De estos pacientes, el 53% presentaba un SAF primario; el 36% presentaba un SAF asociado a LES; el 5%, asociado a una forma incompleta de lupus ("lupus-like disease"); un 2%, asociado a artritis reumatoide; y cerca de un 1%, a esclerosis sistémica, dermatomiositis y vasculitis sistémica¹².

Las siguientes son las manifestaciones acumuladas durante la evolución en 1000 pacientes con SAF¹²:

- Trombosis periféricas:
 - Trombosis venosa profunda: 389 (38,9%).
 - Tromboflebitis superficial en piernas: 117 (11,7%).
 - Trombosis arterial en piernas: 43 (4,3%).
 - Trombosis venosa en brazos: 34 (3,4%).
 - Trombosis arterial en brazos: 27 (2,7%).
 - Trombosis de la subclavia: 18 (1,8%).
- Manifestaciones neurológicas:
 - Migraña: 202 (20,2%).
 - Ictus: 198 (19,8%).
 - Isquemia cerebral transitoria: 111 (11,1%).
 - Epilepsia: 70 (7%).
 - Demencia multi-infarto: 25 (2,5%).
 - Corea: 13 (1,3%).
- Manifestaciones pulmonares:
 - Tromboembolismo: 141 (14,1%).
 - Hipertensión pulmonar: 22 (2,2%).
 - Microtrombosis pulmonar: 15 (1,5%).
- Manifestaciones cardíacas:
 - Engrosamiento/disfunción valvular: 116 (11,6%).
 - Infarto de miocardio: 55 (5,5%).
 - Angina: 27 (2,7%).
 - Miocardiopatía: 29 (2,9%).
 - Vegetaciones 27 (2,7%).
- Manifestaciones intraabdominales:
 - Renales: 27 (2,7%).
 - Gastrointestinal: 15 (1,5%).
 - Infarto esplénico: 11 (1,1%).
- Manifestaciones cutáneas:
 - Livedo reticularis: 241 (24,1%).
 - Úlceras: 55 (5,5%).
 - Lesiones pseudovasculíticas: 39 (3,9%).
 - Gangrena digital: 33 (3,3%).

- Manifestaciones osteoarticulares:
 - Artralgias: 387 (38,7).
 - Artritis: 271 (27,1%).
 - Necrosis avasculares óseas: 24 (2,4%).
- Manifestaciones oftalmológicas:
 - Amaurosis fugaz: 54 (5,4%).
 - Trombosis de la arteria de la retina: 15 (1,5%).
 - Neuropatía óptica: 10 (1%).
- Manifestaciones otorrinolaringológicas:
 - Perforación del septo nasal: 8 (0,8%).
 - Manifestaciones hematológicas:
 - Trombocitopenia (<100.000): 296 (26,9%).
 - Anemia hemolítica: 97 (9,7%).
- Manifestaciones obstétricas (n=590 embarazadas):
 - Preeclampsia: 9,5%.
 - Eclampsia: 4,4%.
 - *Abruptio placentae*: 2%.
- Manifestaciones fetales (n=1.580 embarazos):
 - Abortos tempranos (<10 semanas): 35,4%.
 - Muertes fetales (>10 semanas): 16,9%.
 - Nacidos vivos: 47,7%, prematuros: 10,6%

Las principales manifestaciones clínicas al inicio del SAF fueron la trombosis venosa profunda (TVP) en 31% de los pacientes, la trombocitopenia en 22%, el *livedo reticularis* en 20%, el ictus en 13%, la tromboflebitis superficial en 9%, el tromboembolismo pulmonar (TEP) en 9%, las pérdidas fetales en 8%, los accidentes isquémicos transitorios (AIT) en 7%, la anemia hemolítica en 6%, las úlceras cutáneas en 4% y la epilepsia en 4% de los pacientes. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron el infarto agudo de miocardio (IAM), la amaurosis fugaz y la gangrena digital, entre otros¹².

Durante el seguimiento, dichos pacientes desarrollaron una serie de manifestaciones clínicas propias del SAF. Las manifestaciones más frecuentes fueron la TVP en un 39%, las artralgias en un 38%, la trombocitopenia en un 30%, el *livedo reticularis* en un 24%, la migraña en un 20%, el ictus en un 20%, el TEP en un 14%, el engrosamiento o la disfunción valvular cardíaca en un 12%, los AIT en un 11% y las úlceras cutáneas en un 5%. Dentro de las manifestaciones obstétricas destacaron las pérdidas fetales tempranas (<10 semanas) en un 35% de las pacientes, las pérdidas fetales tardías (>10 semanas) en un 17%, la prematuridad en un 10%, la preeclampsia en un 9% y la eclampsia en un 4%¹².

Con respecto a las características inmunológicas, los aCL fueron detectados en el 88% de los pacientes: un 43% fue positivo solo para IgG, un 12% solo para IgM

y en un 32% para ambas. El AL fue positivo en un 53% de los pacientes: en un 12% solo y en un 41% acompañado de los aCL. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en un 60% de los pacientes; los anticuerpos anti-dsDNA, en un 29%; los anticuerpos anti-Ro, en un 14%; los anti-La, en un 6%; los anti RNP, en un 6%; el factor reumatoide, en un 8%; y las crioglobulinas, en un 4%. Cabe recordar que un 36% de los pacientes tenía un SAF asociado a LES¹².

Síndrome antifosfolípídico seronegativo

Se ha postulado la posible presencia de un SAF “seronegativo” (SAF-SN), es decir, la presencia de fenómenos trombóticos y obstétricos como aparecen en los criterios de Sídney, pero con aCL, AL y anti B2GPI negativos. Antes de plantearse este diagnóstico, deben considerarse tres posibilidades: primero, el diagnóstico de SAF es incorrecto y el paciente tiene otra coagulopatía; Segundo, hubo error de laboratorio que otorgó un falso o falsos negativos en las pruebas; tercero, en cierto momento se negativizaron los títulos de anticuerpos a causa de tratamientos inmunosupresores, consumo de autoanticuerpos en el fenómeno trombótico o en casos de una nefropatía perdedora de proteínas, entre otras¹³. No obstante, está claro que existe un grupo de pacientes con manifestaciones clínicas idénticas al SAF en los cuales las tres pruebas de laboratorio tradicionales son negativas^{14,15}. Incluso se han descrito casos de manifestaciones clínicas compatibles con Síndrome Antifosfolípido Catastrófico (SAFC) en ausencia de los criterios de laboratorio de Sidney¹⁶⁻¹⁸. Es altamente probable que estos pacientes tengan positividad para otros AAF diferentes a los mencionados hasta el momento. En este caso, no se estaría hablando realmente de un “SAF seronegativo”, sino simplemente de un SAF con resultado negativo en las pruebas de laboratorio convencionales que son criterio a la fecha, pero que pudiera detectarse si se amplían los estudios de autoinmunidad¹⁹.

Nuevos anticuerpos antifosfolípidicos

Anticuerpos antiprotrombina/antifosfatidilserina

La protrombina es una proenzima dependiente de vitamina K sintetizada por el hígado. También conocida como factor II de la coagulación, requiere la presencia de fosfolípidos de membrana cargados negativamente para su activación. Anticuerpos dirigidos contra ella como antígeno único (anti-PT) o contra el complejo fosfatidilserina/protrombina (anti-PS/PT) pueden ser detectados por

técnica de ELISA y otros métodos²⁰. Desde que se describieron por primera vez en 1988, la presencia de estos anticuerpos se ha asociado con la positividad para AL, una mayor certeza en el diagnóstico de SAF y una capacidad similar para predecir episodios trombóticos, incluso postulándose como una prueba alterna en quienes no sea posible la realización del estudio funcional²¹. Su positividad en conjunto con aCL y AL tuvo un resultado superior en la estratificación del riesgo para trombosis comparado contra otras 22 posibles combinaciones de anticuerpos en 230 pacientes con LES. En otra cohorte de pacientes con esta misma enfermedad, a un 26% se le detectó anticuerpos anti-PT, siendo el subtipo IgG más frecuente que el IgM. Los anti-PT tuvieron una sensibilidad y especificidad del 71,4% y 78,2% respectivamente para predecir eventos trombóticos durante un seguimiento medio de 108 meses²². También pueden comportarse como un factor de riesgo sumatorio para eventos clínicos trombóticos en conjunto con los demás AAF. El desempeño pronóstico no es equivalente entre anticuerpos anti-PS/PT y anti-PT, habiéndose demostrado en una revisión sistemática de más de 7.000 pacientes que los primeros se asociaban con mayor intensidad a fenómenos trombóticos (OR 5.11; 95% IC 4.2-6.3) que los segundos (OR 1.82; 95% IC 1.44-2.75), lo que apoya la necesidad y utilidad de incorporar los anti-PS/PT (más no los anti-PT) a la práctica clínica²³.

Uno de los inconvenientes de las pruebas es la gran variabilidad en los resultados obtenidos en población con eventos trombóticos, donde su prevalencia ha sido tan baja como el 5%. Esta quizás pueda ser explicada por la falta de estandarización de los métodos de medición u otros confusores no detectados²⁴. Contrario a la intuición y lo que su nombre pudiera señalar, los anti-PT pudieran tener por sí solos actividad de pro-trombinasa, lo que explicaría su relación mucho mayor con fenómenos trombóticos que con hemorrágicos²⁵. La presencia de estos auto anticuerpos también se ha relacionado con una historia obstétrica adversa²⁶ y manifestaciones neuropsiquiátricas en LES²⁷.

Anticuerpos contra dominios específicos de la B2GP1

La B2GP1 tiene 5 dominios homólogos, el dominio N-terminal, conocido como dominio I, es de particular interés, ya que múltiples estudios han sugerido que son los anticuerpos dirigidos contra este dominio (y no contra los otros) los que son realmente importantes en la patogenia del SAF. Cada uno de los cinco dominios de la B2GP1 puede funcionar como un autoantígeno por separado. Desde hace más de veinte años se han descrito anticuerpos dirigidos contra cada uno de ellos, con un predominio de los orientados contra dominio I y V de la molécula. Con el paso del tiempo también se hizo clara la asociación entre estos autoanticuerpos (especialmente contra el dominio I) la presencia de AL y el desarrollo de fenómenos trombóticos y otras manifestaciones no criterio de SAF²⁸⁻³⁰. Tanto es así que

se ha propuesto, como un potencial tratamiento del síndrome, el desarrollo de moléculas recombinantes similares al dominio I pero incapaces de iniciar la cascada de coagulación o inflamatoria³¹. Actualmente se está intentando emplear la medición de anticuerpos contra este primer dominio de la B2GP1 como una medida para cuantificar el riesgo de eventos clínicos adversos en la población con SAF. La presencia de los mismos por sí solos pudiera servir como herramienta de segunda línea para el diagnóstico de la enfermedad, pero más probablemente se emplearán como apoyo para la estratificación del riesgo de pacientes previamente diagnosticados³²⁻³⁵.

Algunos estudios han explorado la asociación de los anticuerpos anti-dominio 1 de la B2GP1 con manifestaciones clínicas. Un estudio en pacientes positivos para anti-B2GP1, encontró que los pacientes que eran IgG antidominio 1 positivos tenían mayor riesgo de trombosis (OR 3,5, 95%CI 2.3 a 5,4) y morbilidad obstétrica (OR 2.4, 95% CI 1.4 a 4.3) que aquellos que eran negativos. En este estudio, la positividad para anti-dominio 1 fue del 55%. Este estudio sugiere que los anti-dominio 1 están presentes en una proporción significativa de los pacientes con SAF y que su medición da información más allá de la que se puede obtener midiendo los anti-B2GP1³⁶. Datos similares han sido documentados por otros grupos, quienes han encontrado que la positividad para anti-D1 está más fuertemente relacionada con las manifestaciones clínicas que la positividad para anti-B2GP1³⁷.

Es posible que con la cantidad de información disponible respecto a estos autoanticuerpos, especialmente los anti PS/PT, se decida en un futuro incluirlos en los criterios de clasificación del SAF, o como criterios auxiliares para casos especiales o dudosos, junto con algunas de las manifestaciones clínicas no clásicas previamente mencionadas.

Síndrome antifosfolípídico: implicaciones obstétricas

El abordaje de la gestante con un SAF o con presencia de aCL es un reto para obstetras y reumatólogos por su conocida asociación con resultados adversos del embarazo, incluyendo abortos recurrentes y complicaciones asociadas a la placentación, tales como restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), preeclampsia (PE), partos pretérminos por insuficiencia placentaria y muerte fetal. La presencia de estas complicaciones obstétricas sin otros eventos trombóticos sumada a criterios de laboratorio ha denominado la entidad como el SAF obstétrico^{38,39}.

En la clasificación del consenso del SAF en Sidney1, se establece que se deben excluir las causas comunes de pérdida temprana del embarazo (genéticas,

hormonales) como criterio diagnóstico y como causa de aborto recurrente. Esto no está muy extendido en la práctica clínica y lleva, en algunos casos, a sobrediagnosticar el SAF en pacientes con un aborto del primer trimestre, entendiendo que los abortos del primer trimestre son comunes (10%-30%), así como la presencia de anticuerpos aCL en la población general (1%-2%)⁴⁰. Sin embargo, el SAF es un factor de riesgo para resultado adverso del embarazo que tiene el potencial de ser tratado y, por tanto, amerita el estudio en muchos casos clínicos. En una serie se encontró asociación de un 26,4% de aborto recurrente con la presencia de AAF^{40,41}, mientras que la preeclampsia, el parto pretérmino y la pérdida fetal se asociaba al 10%-20% de pacientes con SAF. Sin embargo, es importante aclarar que podrían existir factores de confusión debido a la presencia de SAF secundario, particularmente en pacientes con Lupus, lo cual podría sobreestimar el impacto obstétrico de este síndrome^{12,42}.

Anticuerpo antifosfolípidos y abortos tempranos: pérdida recurrente de la gestación

Como se había mencionado previamente, la gestación humana puede tener una alta tasa de pérdidas tempranas de la gestación (10%-30%)⁴³. La correlación de la presencia de AAF y estas pérdidas se ha estudiado mucho con resultados variables. La asociación con aborto recurrente varía del 5% al 20%. Este amplio rango se debe a la definición de embarazo utilizada (prueba de embarazo vs. clínica), el número de pérdidas del embarazo requeridas para la inclusión del estudio, las variables de otras enfermedades concomitantes y los cofactores del aborto, así como el tipo de AAF utilizado como criterio de inclusión. Un metaanálisis de la asociación entre AAF en mujeres sin evidencia de enfermedad autoinmune y con pérdida gestacional recurrente en embarazos de menos de 13 semanas demostró una asociación positiva (OR 3.56) entre anticuerpos anticardiolipinas tipo IgG a títulos moderados o altos, y no se encontró asociación con anticuerpos anti B2GP1, pero solo dos estudios pudieron ser incluidos en el metaanálisis⁴⁴. Estudios posteriores demuestran resultados no concluyentes. En una serie de una clínica de fertilidad con pérdida gestacional recurrente, de 2.257 pacientes solo 5 pacientes presentaron AL positivo y experimentaron pérdida recurrente de la gestación⁴⁵. Por otro lado, un grupo francés encontró que la presencia de AAF fue más común en pacientes con dos o más pérdidas (30,9% vs. 12,7%), y encontraron una asociación con pérdida recurrente del primer trimestre en pacientes con AL positivo o con aCL tipo IgM, pero no con aCL tipo IgG o con anti-B2GP1⁴⁶. En conclusión, parece existir una asociación entre algunos AAF y abortos tempranos, pero faltan más estudios, mejor diseñados, que puedan elucidar claramente esta relación. Por ahora, y desde el punto de vista clínico, es común que diferentes autoridades en el área sugieran la utilización de ASA desde las fases preconceptionales a dosis bajas en este grupo de pacientes⁴⁰. En casos de pérdidas

fetales, a pesar del tratamiento con ASA, se recomienda tratamiento concomitante con heparinas de bajo peso molecular^{46,47}.

Anticuerpos antifosfolípidos y riesgo de muerte fetal

Existe una asociación entre muerte fetal, particularmente aquella que ocurre conjuntamente con insuficiencia placentaria y presencia de AAF. Un metaanálisis que incluyó 28 estudios encontró asociación de AL, aCL tipo IgM e IgG y anti-B2GP1 con las muertes fetales tempranas (>10 semanas) y tardías de la gestación⁴⁸. Esto justifica que, ante la muerte fetal, se realicen estudios para descartar un SAF obstétrico. Es digno de notar, sin embargo, que el único estudio poblacional que demostró la asociación entre AAF (aCL y anti-B2GP1) con un aumento de 3 a 5 veces de tasa de muertes fetales no realizó test de aCL y no midió la persistencia de las AAF 12 semanas después, como lo sugieren los criterios de Sidney⁴⁹. La recomendación terapéutica en pacientes con antecedente de muerte fetal y presencia de AAF es dar ASA a dosis bajas y utilizar heparinas a dosis profilácticas. Sin embargo, la evidencia es de baja calidad⁴⁰.

Preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y anticuerpos antifosfolípidos

La revisión sistemática de Abou-Nassar *et al.*, ya mencionada previamente⁴⁸, encontró una asociación entre AAF (AL, aCL, anti-B2GP1) y preeclampsia, y RCIU solo en estudios de casos y controles. Un estudio japonés de cohorte prospectivo en 1.100 mujeres encontró que el riesgo global de preeclampsia y preeclampsia severa aumentaba en pacientes con aCL y, específicamente, con aCL tipo IgG⁵⁰, sugiriendo que debería siempre valorarse en pacientes con este antecedente. Recientemente se publicó un estudio multicéntrico en 750 mujeres embarazadas con SAF primario⁵¹: 54 mujeres (7,2%) fueron positivas solo para AL, 458 (61,0%) fueron positivas para aCL, 128 (17,1%) fueron positivas para anti-B2GP1, 90 (12,0%) fueron doblemente positivas con aCL negativo, y 20 (2,7%) fueron triple positivas. El resultado primario del estudio fue tener un hijo vivo. En las diferentes categorías fue 79,6%, 56,3%, 47,7%, 43,3%, y 30,0% respectivamente. Al comparar mujeres con solo un test positivo y mujeres con varios test positivos, existió diferencia en la tasa de hijos vivos al nacer (40,9% vs. 56,6%). También aumentó el riesgo de preeclampsia (54,5% vs. 34,8%), de RCIU (53,6% vs. 40,8%) y de muerte fetal (36,4% vs. 21,7%). En las mujeres con solo un anticuerpo positivo, el más asociado con complicaciones adversas del embarazo fue la anti-B2GP1. Al comparar el grupo

de dos test positivos y tres test positivos, existió mayor tasa de complicaciones obstétricas. Es importante notar que todas estas pacientes recibieron terapia con ASA a dosis bajas y heparinas de bajo peso molecular⁵¹.

A la fecha, solo hay un estudio aleatorizado controlado para la prevención de la preeclampsia y el RCIU en pacientes con trombofilia utilizando ASA a dosis bajas y heparinas. El estudio fue finalizado antes de concluir, después de un análisis interino donde se demostraba una baja tasa de eventos adversos relacionados con la placenta. No se encontró diferencia entre la utilización de la ASA sola a dosis bajas o la ASA en combinación con heparinas de bajo peso molecular. Dado que la evidencia es de baja calidad, pero que existe una plausibilidad biológica en estos casos, los expertos han recomendado que se utilice la ASA a dosis bajas y se utilicen las heparinas a dosis profilácticas cuando exista este antecedente, pero definitivamente faltan más estudios que avalen este uso generalizado⁵².

Vigilancia materna y fetal de las gestantes con síndrome antifosfolípido

Estas gestantes serán consideradas como gestantes de alto riesgo obstétrico y requieren manejo conjunto con el obstetra especializado en materno fetal y el reumatólogo con experiencia en gestantes. La vigilancia va encaminada a la prevención y detección temprana de anormalidades asociadas a la insuficiencia placentaria, tales como la preeclampsia y el RCIU. El ultrasonido *doppler* de los flujos placentarios y fetales es indispensable en la detección y seguimiento de estas alteraciones. Se debe prestar particular atención a las pacientes con un SAF secundario o aquellas que tengan resultados perinatales adversos. Los pacientes con SAF obstétrico y presencia de AAF triple positivos (AL, anti-B2GP1 y aCL) solo presentaron una posibilidad del 30% de tener un hijo vivo, a pesar del tratamiento con ASA y heparinas. Este dato sirve no solo para establecer la vigilancia cuidadosa, sino para ser tenido en cuenta en la consejería prenatal de estas pacientes⁵¹. Recientemente se ha propuesto la utilización de nuevas alternativas terapéuticas en casos de SAF obstétrico refractario. Existen resultados iniciales promisorios con el uso de hidroxiclороquina y de las estatinas, teniendo las primeras una mayor evidencia científica y mejor seguridad para su uso durante el embarazo^{54,55}.

Prevención del riesgo de eventos tromboembólicos en la gestante

Las embarazadas tienen un riesgo elevado de fenómenos tromboembólicos, más aún si presenta una trombofilia heredada o adquirida como el SAF. La sola presencia de anticuerpos sugiere que se realice tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular en el postparto, pero la presencia establecida de un SAF hace mandatorio la profilaxis durante la gestación y en el caso de pacientes que ya han tenido eventos trombóticos está indicada la anticoagulación⁵⁶. A pesar de que la adherencia a las guías de tromboprofilaxis para estas pacientes de alto riesgo es escasa, debe recordarse que la evidencia disponible sugiere la utilización en todos estos casos de heparinas de bajo peso molecular a diferentes dosis de acuerdo a las necesidades individuales de la paciente⁵⁷.

Bibliografía

1. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48-49:20-25.
2. Wassermann A, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische reaktion bei syphilis. *Dtsch Med Wochenschr.* 1906;32:745-6.
3. Cervera R, Asherson R, Acevedo M, et al. Antiphospholipid syndrome associated with infections: clinical and microbiological characteristics of 100 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2004;63(10):1312-1317.
4. Rees JD, Lança S, Marques PV, et al. Prevalence of the antiphospholipid syndrome in primary systemic vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006;65(1):109-111.
5. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Aguilo S, Bucciarelli S, Ramos-Casals M, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35(5):322-32.
6. Espinosa G, Gómez-Puerta, JA. Mecanismos de acción de los anticuerpos antifosfolipídicos. En: Espinosa G R-IG, editor. *Avances en enfermedades autoinmunes. Síndrome antifosfolipídico.* Barcelona: Marge Books; 2009. p. 45-61.
7. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Gomez-Puerta JA, Font J. Laboratory studies on pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6(2):68-71.
8. Ardila-Suarez O, Gómez-Puerta JA, Khamashta MA. Laboratory and diagnosis of antiphospholipid syndrome: From an historical perspective to the emergence of new autoantibodies. *Med Clin (Barc).* 2016;S0025-7753(16)00019-1.
9. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1309-11.

10. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306.
11. Gómez-Puerta JA, Martin H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)* 2005;84(4):225-30.
12. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):1019-27.
13. Hughes GR, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1127.
14. Rodríguez-García JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):242-244.
15. Xu N, Zhang Y, Zhang W, Zhao Y, Zeng XF. Classification and clinical analysis of 165 patients with antiphospholipid syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2009;48(11):904-7.
16. Losonczy LI, Johnson B, Sidhu J, Li J, Feeney CM. Seronegative catastrophic antiphospholipid syndrome in a young female presenting with a headache. *J Emerg Med.* 2015;48(3):294-297.
17. Joalland F, de Boysson H, Darnige L, et al. Seronegative antiphospholipid syndrome, catastrophic syndrome, new anticoagulants: learning from a difficult case report. *Rev Med Interne.* 2014;35(11):752-756.
18. Shreders A, Bar M. A case of seronegative catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. *Conn Med.* 2013;77(2):81-83.
19. Cervera R, Conti F, Doria A, Iaccarino L, Valesini G. Does seronegative antiphospholipid syndrome really exist? *Autoimmun Rev.* 2012;11(8):581-584.
20. Sciascia S, Khamashta MA, Bertolaccini ML. New tests to detect antiphospholipid antibodies: Antiprothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16:415-25.
21. Heikal NM, Jaskowski TD, Malmberg E, Lakos G, Branch DW, Tebo AE. Laboratory evaluation of anti-phospholipid syndrome: A preliminary prospective study of phosphatidylserine/prothrombin antibodies. *Clin Exp Immunol.* 2015;180:218-26.
22. Pengo V, Denas G, Bison E, et al. Prevalence and significance of anti-prothrombin (aPT) antibodies in patients with Lupus Anticoagulant (LA). *Thromb Res.* 2010;126(2):150-153.
23. Bizzaro N, Ghirardello A, Zampieri S, et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(6):1158-1164.
24. Hoxha A, Ruffatti A, Mattia E, et al. Relationship between antiphosphatidylserine/prothrombin and conventional antiphospholipid antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(8):1265-1270.
25. Heikal NM, Jaskowski TD, Malmberg E, Lakos G, Branch DW, Tebo AE. Laboratory evaluation of anti-phospholipid syndrome: a preliminary prospective study of phosphatidylserine/prothrombin antibodies in an at-risk patient cohort. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(2):218-226.
26. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Anti-prothrombin (aPT) and anti-phosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2014;111(2):354-364.
27. Sanfelippo MJ, Joshi A, Schwartz S, Meister JA, Goldberg JW. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin complex in suspected antiphospholipid syndrome in the absence of antibodies to cardiolipin or Beta-2-glycoprotein I. *Lupus.* 2013;22(13):1349-1352.

28. Singh NK, Yadav DP, Gupta A, Singh U, Godara M. Role of anti-annexin A5 in pathogenesis of hypercoagulable state in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(3):325-330.
29. Hanly JG, Smith SA. Anti-Beta2-glycoprotein I (GPI) autoantibodies, annexin V binding and the anti-phospholipid syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2000;120(3):537-543.
30. Hiddink L, de Laat B, Derksen RH, de Groot PG, van Heerde WL. Annexin A5 haplotypes in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2015;135(2):417-419.
31. Hunt J, Krilis S. The fifth domain of beta 2-glycoprotein I contains a phospholipid binding site (Cys281-Cys288) and a region recognized by anticardiolipin antibodies. *J Immunol.* 1994;152(2):653-659.
32. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(11):1767-1773.
33. Cieřla M, Wypasek E, Undas A. IgA Antiphospholipid Antibodies and Anti-Domain 1 of Beta 2 Glycoprotein 1 Antibodies are Associated with Livedo Reticularis and Heart Valve Disease in Antiphospholipid Syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(5):729-733.
34. Ioannou Y, Rahman A. Domain I of beta2-glycoprotein I: its role as an epitope and the potential to be developed as a specific target for the treatment of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010;19(4):400-405.
35. Mondejar R, González-Rodríguez C, Toyos-Sáenz de Miera FJ, et al. Role of antiphospholipid score and anti-β2-glycoprotein I Domain I autoantibodies in the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Clin Chim Acta.* 2014;431:174-178.
36. De Laat B, Pengo V, Pabinger I, Musial J, Voskuyl AE, Bultink IE, et al. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1767-73.
37. De Laat B, de Groot PG. Autoantibodies Directed Against Domain I of Beta2-Glycoprotein I. *Current Rheumatology Reports.* 2011;13(1):70-76.
38. García-Carrasco M, Galarza C, Gómez-Ponce M, Cervera R, Rojas-Rodríguez J, Espinosa G, et al. Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients. *Lupus.* 2007;16(5):366-73.
39. Mesa M, Saldarriaga C, Aguilar V, Builes C, Quiroga A, Aristizábal N, et al. Síndrome antifosfolípido: descripción de una cohorte de pacientes colombianos y evaluación de los factores de riesgo para trombosis. *Rev Col Reumatol* 2012;19:208-217.
40. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):780-788.
41. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al. Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10(8):2001-2005.
42. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1011-1018.
43. Gris JC, Bouvier S, Nouvellon E, Lissalde-Lavigne G, Mercier E, Balducci JP, Marès P. Antiphospholipid antibodies and the risk of pregnancy complications. *Thromb Res.* 2017;151 Suppl 1:S34-S37.
44. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2214-21.
45. Clark CA, Davidovits J, Spitzer KA, Laskin CA. The lupus anticoagulant: results from 2257 patients attending a high-risk pregnancy clinic. *Blood.* 2013;122(3):341-7.

46. Chauleur C, Galanaud JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducchi JP, Marès P, et al. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):699-706.
47. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014;123(3):404-413.
48. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(1):77-85.
49. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):641-657.
50. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol.* 2009;79(2):188-95.
51. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):525.e1-525.e12.
52. Van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JJ; et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 2016;197:168-173.
53. Kaplan YC, Ozsarfati J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(5):835-848.
54. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42(7):780-788.
55. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest.* 2016;126(8):2933-40.
56. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. [Internet]. Green-top Guideline No 37a; 2015. [citado 20 abril de 2017]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
57. Silva-Herrera J, Duque-Giraldo M, Torres-Chaparro C, Sanín-Blair J, Niño-Peña M, Higuera-Rendón A. Profilaxis tromboembólica en pacientes posparto. Estudio de corte transversal en tres instituciones en Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2016;67(1):20-25.



Hemorragia obstétrica

JOSÉ LEONARDO MOJICA PEÑARANDA¹

La hemorragia obstétrica sigue siendo la principal causa de muerte materna en un gran número de países, en especial en aquellos con pobreza y con necesidades básicas insatisfechas en los cuales se presenta aproximadamente en un 25% del total de las muertes maternas¹.

Definición de hemorragia obstétrica

No es fácil estimar o cuantificar las pérdidas, pero se aceptan aquellas en las que se produce un sangrado superior a 500 cc en parto vaginal o a 1.000 cc en caso de cesárea durante las primeras 24 horas del nacimiento. Otra definición es la pérdida mayor que el 15% del total del volumen sanguíneo o una caída de 10% de la hemoglobina. Definiciones más recientes incluyen cambios clínicos como: debilidad, palpitaciones, diaforesis, confusión, síncope, hipotensión e hipoxemia, entre otros².

La gravedad del sangrado la definen algunos parámetros como: requerimiento transfusional de al menos 4 unidades de glóbulos rojos, caída mayor o igual a 4 gr/dl, pérdida superior a 1.500 ml o el requerimiento de intervención quirúrgica o de embolización vascular¹. La coagulopatía puede ocurrir en forma temprana y puede darse por hipoperfusión, que conduce a que los receptores endoteliales de trombomodulina se expresen en forma masiva (Up-regulation), activando la proteína C, que es un anticoagulante natural³.

La mayoría de las mujeres embarazadas sanas no mostrarán signos o síntomas de inestabilidad hemodinámica hasta no perder más de 1.200 ml, lo cual obliga al grupo asistencial a tener una mayor agudeza y juicio clínico en la evaluación para evitar retrasos en el control del sangrado, así como la reposición de la volemia con

1 Médico Internista, subespecialista en Medicina crítica y Cuidado intensivo de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

productos sanguíneos. Es importante resaltar el hecho de que la aplicación masiva de cristaloides favorece la aparición de la coagulopatía de consumo, al igual que la transfusión exclusiva de glóbulos rojos en volúmenes importantes⁴.

Prevención de las complicaciones derivadas por hemorragia obstétrica mayor

1. Derivación de pacientes de riesgo una vez detectadas en el control del embarazo a un mayor nivel de complejidad. Revisión permanente de las medidas ya implementadas a través del código rojo en las instituciones, con retroalimentación frecuente y luego de que un evento ocurra²⁻³.
2. Identificación de placenta anormal: placenta previa y acretismo placentario (acreta, increta y percreta) mediante el *doppler* de placenta y la resonancia que evalúe su extensión en la atención prenatal para pacientes con factores de riesgo. Dichos factores son: edad, fertilización in vitro, antecedente de cesárea e implantación anormal de placenta. La interpretación de la resonancia va a depender de la experiencia del radiólogo en este tipo de pacientes. Podría mejorarse la precisión con contraste; no obstante, atraviesa la placenta y se desconoce el efecto del gadolinio en el feto. El parto en este grupo de pacientes se debe programar en forma individual y planear su terminación desde la semana 34 y antes de la semana 38. En caso de acretismo placentario, el abordaje será interdisciplinario con anestesiología, urología, cirugía general, pediatría y radiología intervencionista, dependiendo de la extensión y de los órganos comprometidos. También es preciso contar con la reserva de los productos sanguíneos y de la disponibilidad de cuidado intensivo³.
3. Manejo activo del tercer estadio del trabajo de parto (tracción sostenida del cordón y uso de oxitocina 10 u IM o IV) y carbetocina (100 u) en la prevención de la hemorragia post parto a pacientes de riesgo (polihidramnios, embarazo general, entre otros), para pacientes que van a cesárea. La administración de oxitocina no es efectiva si hay retención de placenta. En este caso, se debe realizar extracción manual de la misma²⁻³.
4. Identificación temprana y corrección de la causa del sangrado. Las causas de la hemorragia obstétrica y su respectiva incidencia son⁴:
 - Atonía uterina: 70%.
 - Trauma, laceraciones o desgarros: 20%.
 - Restos ovulares y anomalía placentaria: ≈10%.
 - Alteración de la coagulación, disfunción o disminución de plaquetas, coagulación intravascular diseminada (CID): 1%.
5. Cesárea electiva en acretismo placentario con planeación multidisciplinaria según el alcance de la infiltración placentaria (cirujano, urólogo, radiología intervencionista). El uso conservador con preservación uterina mediante el uso

de metotrexato para pacientes con interés obstétrico (que acelera la regresión placentaria) tiene un nivel bajo en la evidencia².

6. Frecuencia en el monitoreo de los signos vitales y palpación del fondo uterino postparto. El Índice de choque: Frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica (peor pronóstico en trauma si es mayor de 0.9), fue evaluado en este grupo poblacional y podría ser útil para el diagnóstico temprano. Sin embargo, se requieren mayores estudios en este grupo poblacional. Los signos de alarma para evento adverso en hemorragia obstétrica son⁴:
 - Frecuencia cardíaca: >110 latidos/min.
 - Presión arterial: <85/45 mmHg.
 - Saturación de oxígeno: <95%.

Manejo de la hemorragia obstétrica mayor

El enfoque y el manejo han de ser siempre multidisciplinarios. Se debe intentar identificar tempranamente la causa para actuar en consecuencia (placenta retenida, desgarro, etc.). Una vez identificado un sangrado masivo, se deben solicitar paquetes transfusionales o negativo sin cruzar sin esperar resultados de laboratorio. La transfusión se realiza según estudios retrospectivos en relación 1:1:1 (glóbulos rojos, plasma, plaquetas) por tener un mejor resultado al disminuir la mortalidad y disminuir el requerimiento transfusional al frenar la aparición de la coagulopatía temprana. Se debe evitar el uso masivo de cristaloides, pues empeora el sangrado antes de alcanzar el control quirúrgico de la hemorragia debido al incremento de la presión hidrostática intravascular y desplaza el coágulo en la injuria endotelial^{1,3}.

El uso de coloides, en particular los sintéticos (hidroxietilstarch), puede alterar la formación del coágulo e incrementar la pérdida sanguínea. El fibrinógeno es el primer parámetro que disminuye durante el sangrado masivo por incremento de su consumo o por dilución. Por tanto, el uso de crioprecipitado o de concentrados de fibrinógeno debería ser utilizado en caso de encontrar un fibrinógeno menor de 2 gr/litro o ante la evidencia de coagulopatía de consumo con sangrado refractario^{1,3}. La administración temprana de fibrinógeno puede ser beneficiosa en hemorragia postparto¹.

El WOMAN trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial) es un estudio (aún no terminado) en el cual se utiliza el ácido tranexámico en sangrado obstétrico comparándolo con placebo para evaluar el impacto en la mortalidad y en la histerec-tomía obstétrica. Este estudio se realiza basado en los resultados del CRASH II (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage-2), con el cual se redujo la mortalidad en trauma. Su utilización se basa en el efecto anti-

fibrinolítico del ácido tranexámico al bloquear la conversión del plasminógeno y reducir el sangrado⁵.

Como parte de las medidas básicas se incluye: canalizar venas de buen calibre con Jelcos gruesos 16-18, suplementar oxígeno y evitar la hipotermia^{3,4}.

En caso de atonía uterina (principal causa)^{3,4}:

1. Vaciar la vejiga con sonda vesical, inicio de masaje uterino bimanual, descartar desgarros.
2. Oxitocina: actúa a través de receptores acoplados a proteínas G, activando la vía de los inositoles con un aumento de la concentración del calcio intracelular. Dosis: 5-10 mg IV o IM. Puede usarse en infusión (máximo 10 u/h) con una dosis total no mayor de 40 unidades, por encima del cual posiblemente no tenga acción por agotamiento de los receptores.
3. Ergometrina y derivados (methergin): acción mediante el estímulo directo del músculo liso y vasoconstricción predominantemente venosa, su efecto dura entre 3 y 6 horas. Dosis 0,2-0,4 mg IV o IM. Contraindicado en: hipertensión arterial, enfermedad coronaria y trastornos hipertensivos asociados al embarazo.
4. Prostaglandinas: las de interés obstétrico son: E1 (misoprostol), E2 y F2a como sulprostona o carboprost en sangrado refractario a otros fármacos aún sin constituir una recomendación fuerte. El mecanismo de acción es a través de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. El misoprostol 800 ug sublingual no se recomienda como segunda línea de tratamiento, ni el uso simultáneo con oxitocina. Sin embargo, puede ser usado como una medida desesperada.
5. Ácido tranexámico: 1 gr bolo y luego 1 gr para 8 horas en sangrado refractario a uterotónicos. El uso de antifibrinolítico pudiese servir para reducir el sangrado, aunque faltan estudios que soporten su uso con una recomendación fuerte⁵.
6. Medidas mecánicas: los balones uterinos de Bakri y Rüschi han sido utilizados en hemorragia post parto, bien sea o no por atonía. Tienen una evidencia basada en reportes de casos. Sin embargo, pueden disminuir el requerimiento de cirugía y por tanto deberían ser usados antes de llevar a la paciente al quirófano o a intervención². Otras medidas mecánicas usadas son las suturas mecánicas (B Lynch, Hayman) que pueden ser útiles para disminuir la incidencia de histerectomía periparto.
7. Dentro de las medidas mecánicas ha surgido en los últimos años el empleo de la radiología intervencionista. Estas técnicas han demostrado un éxito clínico de 95%, con una tasa baja de complicaciones de 4,5%. La existencia de un trastorno de la coagulación no es una contraindicación para la embolización. Existen algunas desventajas, como por ejemplo la falta de experiencia, el riesgo de falla renal por contraste, un sangrado de origen venoso que no logre ser advertido en imágenes o el cese transitorio del sangrado (el cual puede pasar inadvertido en imagenología). La histerectomía periparto (total o parcial) debe

ser la última medida y utilizada en caso de persistir el sangrado, luego de haber agotado las medidas anteriores. Esta es considerada un procedimiento morbido y el peor escenario para realizarlo⁶.

Tromboelastografía en obstetricia

Es una medida rápida, disponible en varios centros, en la cual se mide la retracción del coagulo, representándolo desde el inicio del mismo hasta completar la fibrinólisis. Con ello se identifican trastornos específicos de la coagulación. Se ha evaluado la tromboelastografía en hemorragia obstétrica, encontrando correlación, aunque débil, en la amplitud máxima y la pérdida sanguínea. También se ha observado una moderada reducción de la hipercoagulabilidad en el postparto inmediato. La hipofibrinogenemia podría ser identificada tempranamente con esta prueba. Se recomienda si está disponible para guiar la terapia transfusional, aunque no existen puntos de corte predefinidos en tromboelastografía en obstetricia^{1,3}.

Comportamiento de la hemorragia obstétrica en la Clínica Universitaria Bolivariana

El comportamiento de la hemorragia obstétrica en los últimos 7 años (2010-2016) en la clínica ha sido en general estable. La principal causa de hemorragia es la amenaza de aborto (88% del total), seguida de hemorragia ante parto y postparto (2,3% cada una). El sangrado durante el tercer periodo del parto es en promedio del 0,7%. Con respecto a las transfusiones, un promedio de 4% de las pacientes ha requerido la administración de productos sanguíneos. Se ingresó en los siete años un total de 33 pacientes a las unidades de cuidados especiales y de terapia intensiva, con una mayor proporción (78%) de esta última. No se registraron casos de mortalidad por hemorragia obstétrica en la clínica en el mismo periodo.

Conclusiones

La hemorragia obstétrica sigue siendo una causa importante de mortalidad materna, en especial en los países en vías de desarrollo. La implementación de protocolos, así como el diagnóstico y la intervención temprana manejada conjuntamente con equipos multidisciplinarios pueden cambiar desenlaces duros en la morbi-mortalidad materna. Desde hace algunos años, la radiología intervencionista ha ganado terreno en el campo de la obstetricia con la disminución en el tiempo del control del sangrado.

Bibliografía

1. De Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(7):426-35.
2. Ducloy-Bouthors AS, Susen S, Wong CA, Butwick A, Vallet B, Lockhart E. Medical advances in the treatment of postpartum hemorrhage. *Anesth Analg* 2014;119(5):1140-7.
3. Pacheco LD, Saade GR, Gei AF, Hankins GD. Cutting-edge advances in the medical management of obstetrical hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):526-32.
4. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, Perel P, Blum J, Winikoff B, et al. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PLoS ONE* 2013;8(3),e57594.
5. Cook L, Roberts I. WOMAN Trial Collaborators. Post-partum haemorrhage and the WOMAN trial. *Int J Epidemiol.* 2010;39(4):949-50.
6. Yoong W, Ridout A, Memtsa M, Stavroulis A, Aref-Adib M, Ramsay-Marcelle Z, et al. Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade for postpartum Hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol. Scand* 2012;91(1):147-151.



Infección por el virus zika en la mujer embarazada

CARLOS ANDRÉS AGUDELO RESTREPO¹

Antes de la epidemia de las Américas se consideraba que el cuadro clínico de la infección por el Zika era generalmente leve y pocos fallecimientos atribuibles a la infección habían sido reportados. Sin embargo, esta epidemia develó complicaciones inesperadas y catastróficas, principalmente las alteraciones neurológicas en los hijos de madres infectadas y el síndrome de Guillain-Barré. En poco tiempo pudo ser demostrada la asociación entre la infección congénita por el virus Zika y el compromiso neurológico en el feto, haciendo de esta la única infección declarada teratogénica por los Centros para el Control de Enfermedades en los últimos 50 años. En las Américas, hasta mayo de 2017 se habían reportado más de 1.000.000 de pacientes afectados, más de 3.200 casos de microcefalia confirmados y 48 territorios con transmisión autóctona¹.

Etiología y transmisión

El virus del Zika es un virus ARN de la familia Flaviviridae estrechamente relacionado con los virus del dengue, Oeste del Nilo y fiebre amarilla. Es transmitido por varios mosquitos del género *Aedes* (principalmente *Aedes aegypti* y *A. albopictus*), ambos extensamente distribuidos en las zonas tropicales y subtropicales del mundo. Aunque en algunas zonas de África el virus puede tener un ciclo de transmisión selvático que incluye primates no humanos, en las zonas urbanas y suburbanas de América la transmisión se sostiene mediante un ciclo mosquito-humano-mosquito. El *A. aegypti* se alimenta principalmente de sangre humana, puede picar a varios humanos en una misma comida, su picadura es casi imperceptible y habita en asociación estrecha con los humanos, por lo que su capacidad para transmitir

¹ Médico Internista, subespecialista en Infectología de la Clínica Universitaria Bolivariana Magíster en Epidemiología
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

el virus es muy alta. Tanto *A. aegypti* como *A. albopictus* se alimentan predominantemente durante el día^{2,3}.

Además de la transmisión a través del vector, el virus puede transmitirse menos frecuentemente de la madre al feto por vía transplacentaria o al momento del parto, por relaciones sexuales y por transfusión de hemoderivados. La transmisión de la madre al feto fue demostrada recientemente debido a los casos de microcefalia detectados en los recién nacidos de madres infectadas con Zika durante el embarazo. El virus ha sido detectado en el líquido amniótico, la placenta y en tejido cerebral de fetos y niños nacidos con microcefalia⁴.

La transmisión sexual del virus también ha sido demostrada por casos de viajeros a zonas endémicas que han infectado a sus parejas durante el período de incubación de la enfermedad, durante la enfermedad o inmediatamente después de la resolución de los síntomas. La transmisión puede darse tanto de hombre a mujer como de mujer a hombre, siendo más frecuente la primera. El virus ha sido detectado en el semen hasta 62 días después del inicio de los síntomas y también ha sido hallado en orina, saliva y aspirado nasofaríngeo^{5,6}.

Aunque no se han reportado aún casos de transmisión de Zika por transfusiones de sangre, existe el riesgo potencial, dadas las infecciones por otros flavivirus a través de esta ruta. La detección de partículas virales en la leche materna sugiere un riesgo potencial de transmisión a través de la lactancia³.

Epidemiología

Luego del descubrimiento del virus en Uganda, en 1947, varios estudios serológicos demostraron la existencia de anticuerpos hasta en el 20% de los habitantes de un estrecho cinturón en la zona ecuatorial que se extendía entre Asia y África. A pesar de esta alta prevalencia de anticuerpos, solo una docena de casos sintomáticos fueron reportados durante los primeros 60 años posteriores a su descubrimiento^{6,7}.

En el año 2007 se produjo la primera gran epidemia asociada a Zika en la isla de Yap, perteneciente a la Federación de Estados de Micronesia, en el noroeste del océano Pacífico. El virus infectó al 73% de los habitantes de la isla, produciendo solamente en el 18% de ellos una infección relativamente leve. Después de esta epidemia, solo se reportaron casos esporádicos de Zika en algunos países del Sudeste Asiático hasta el año 2013, cuando una nueva epidemia emergió en la Polinesia Francesa, donde afectó al 11% de sus 250.000 habitantes. Un brote de esta magnitud ocurrió gracias a la alta densidad del vector y bajo nivel de protección inmune

existentes en la región. Aunque la mayoría de los casos fueron leves, los diagnósticos de Guillain-Barré aumentaron 20 veces su valor basal en la zona afectada. A partir de la Polinesia Francesa, el virus se diseminó a otras islas del Pacífico Sur⁶.

A principios de 2015, el primer caso de transmisión autóctona del virus fue detectado en el noreste de Brasil durante los estudios de un brote de una enfermedad exantemática aguda. Para finales de 2015, el virus del Zika se había expandido a 14 estados del país y había afectado entre 440.000 y 1.300.000 habitantes. En octubre de 2015, Colombia reportó el primer caso de transmisión autóctona en las Américas fuera de Brasil y para marzo de 2016 ya contabilizaba 51.473 casos sospechosos y 2.090 casos demostrados de la infección. La rápida diseminación del virus a lo largo de Latinoamérica y el Caribe llevó a la Organización Mundial de la Salud a declarar la "Emergencia de salud pública de interés internacional" entre marzo y noviembre de 2017. Para noviembre de 2016, 48 países y territorios en las Américas habían reportado transmisión autóctona del virus. Actualmente el virus circula en las Américas, en las islas del Pacífico y el Sudeste Asiático. El número de casos en zonas no endémicas asociados a viajeros ha aumentado de forma progresiva desde 2015 y por la misma razón se espera que pueda producir nuevas epidemias al ser introducido en nuevas áreas con presencia del vector y bajos niveles de inmunidad en su población⁶.

Fisiopatología

Hasta el momento se conoce poco de la fisiopatología de la infección por el virus Zika, pero se sabe que, de forma semejante a otros flavivirus, puede invadir los fibroblastos y queratinocitos de la piel, así como las células dendríticas, donde se replica y se disemina a los ganglios linfáticos y al torrente sanguíneo. El virus atraviesa la placenta, donde se ha demostrado persistencia y replicación, y alcanza luego el sistema nervioso del feto, donde infecta y destruye células madre neuronales. La destrucción de las células madre conduce a una pérdida del volumen cerebral fetal, microcefalia y colapso de la bóveda craneana. Se ha observado que las malformaciones pueden aparecer incluso después del parto. Infecciones ocurridas tan tardíamente como en la semana 27, pueden continuar produciendo daño cerebral hasta los 6 meses de vida, incluso en niños con un perímetro cefálico normal durante la gestación y al momento del parto, sugiriendo que el daño neurológico asociado al Zika es un fenómeno continuo que se extiende más allá del embarazo^{2,8-11}.

Se ha postulado un trasfondo autoinmune subyacente en los casos de síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por el virus Zika, inducido por un mecanismo de mimetismo molecular y reacción cruzada entre el virus Zika

y gangliósidos presentes en los nervios periféricos de los pacientes, aunque el mecanismo fisiopatológico exacto no ha sido dilucidado¹².

Manifestaciones clínicas

La infección por Zika adquirida por una vía diferente a la transmisión madre-hijo tiene un período de incubación desconocido, pero se estima que puede ir de varios días a 2 semanas. Hasta el 80% de los pacientes son asintomáticos y la mayoría de los pacientes que presentan una infección clínicamente manifiesta experimentan un cuadro clínico leve de exantema maculopapular y pruriginoso, fiebre, conjuntivitis no purulenta y artralgias que dura típicamente entre 2 y 7 días. Otros síntomas incluyen cefalea, dolor retroocular, vómito, edema de miembros inferiores y mialgias. La presencia de conjuntivitis y edema de miembros inferiores ayudan a diferenciar el cuadro de Zika del dengue y Chikungunya. Los síntomas pueden durar hasta 7 días, pero las artralgias pueden extenderse por un mes. Las manifestaciones más severas pueden ocurrir en algunos pacientes con hematospermia, alteraciones auditivas, trombocitopenia y sangrado subcutáneo. Aparte de los casos de infección congénita, las muertes asociadas a infección por el virus Zika son raras, pero han sido reportados tanto en adultos como en niños, muchos de ellos acompañados de trombocitopenia severa^{3,6,8}.

La infección por el virus Zika se ha asociado con un aumento de la incidencia de síndrome de Guillain-Barré, tanto en la epidemia ocurrida en la Polinesia Francesa como en la ocurrida en las Américas. Esta asociación se sustenta en el aumento del número de casos de Guillain-Barré durante ambas epidemias de Zika y un mayor número de pacientes con Guillain-Barré positivos para anticuerpos contra el virus de Zika en comparación con los controles. El síndrome de Guillain-Barré se ha presentado como neuropatía motora axonal aguda y polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, en la gran mayoría, ocurriendo de forma transitoria y recuperación neurológica completa^{6,9,12}.

Otras manifestaciones reportadas en casos no congénitos de infección por Zika incluyen mielitis transversa, meningoencefalitis, convulsiones, encefalopatía y un posible caso de encefalomielitis aguda diseminada (ADEM)⁹.

Efectos sobre el feto y el recién nacido

La infección por el virus Zika durante el embarazo se ha asociado con diferentes manifestaciones en el feto, la gran mayoría de ellas neurológicas, pero también

con restricción del crecimiento y muerte fetal. Aunque las infecciones que ocurren antes de la semana 18 parecen tener más riesgo de un síndrome congénito asociado al Zika, no se puede afirmar que los períodos más tardíos de embarazo estén ausentes de riesgo. Más de un 46% de los casos en los que la infección por el virus Zika ocurrió durante el embarazo tuvieron un desenlace negativo. Las anomalías congénitas se detectaron en 42% de los fetos. Se produjo pérdida fetal en el 7% de los casos y parto por cesárea en 24%. El riesgo de infección congénita por el virus Zika no depende de la severidad de los síntomas y es semejante en mujeres con infección asintomática y con infección sintomática^{8,11}.

Microcefalia

En septiembre de 2015, durante la epidemia de Zika en Brasil, se notó un aumento inusual de los casos de microcefalia, principalmente en hijos nacidos de madres expuestas al virus Zika. Un estudio retrospectivo de la epidemia ocurrida en la Polinesia Francesa también demostró un incremento temporal de los casos de microcefalia en la región. Posteriormente, la presencia de partículas virales fue documentada en el líquido amniótico de mujeres embarazadas, en las placentas de casos de abortos ocurridos por infección congénita del virus, en el líquido cefalorraquídeo y en el cerebro de dos niños fallecidos tempranamente después del parto. La revisión de la evidencia disponible llevó a los a establecer el nexo de causalidad entre la infección por el virus Zika en el embarazo y microcefalia y a declarar al virus como teratogénico. Aunque los datos de las epidemias de virus Zika y microcefalia en la Polinesia Francesa, Brasil y Colombia sugieren que los hijos de madres infectadas durante el primer y segundo trimestre tienen el mayor riesgo de sufrir microcefalia y otras complicaciones neurológicas, actualmente no puede asegurarse que exista un período del embarazo sin riesgo o con menor riesgo que otro^{13,14}.

Aunque la mayoría de los casos de microcefalia se manifiestan durante el embarazo, algunos niños pueden desarrollar microcefalia luego del parto. Esta forma de desarrollo de microcefalia tiene las mismas implicaciones para el niño que la desarrollada *in utero*. Los niños con microcefalia tienen una disfunción cognitiva y motora importante, disminuyendo sus capacidades de aprendizaje. En casos severos se asocia con epilepsia y retardo en el desarrollo del lenguaje y actividades motoras básicas, como sentarse, pararse o caminar, afectando el funcionamiento normal en la vida diaria^{9,15}.

Las manifestaciones radiológicas de la microcefalia incluyen calcificaciones intracerebrales, disminución sustancial del parénquima cerebral, atrofia cortical y/o subcortical, ventriculomegalia y diferentes alteraciones del desarrollo del cuerpo calloso, sustancia blanca, tallo cerebral y corteza. Estas alteraciones fetales pueden

encontrarse hasta en el 29% de las mujeres con infección por virus Zika durante el embarazo (Tabla 1)^{3,9}.

Tabla 1. Anomalías reportadas en fetos de madres infectadas con el virus Zika durante el embarazo:

Ventriculomegalia.	Crecimiento de la confluencia de los senos venosos duros.
Tabicaciones en cuernos occipitales.	
Agenesia del tálamo.	Hundimiento del cráneo.
Anormalidades de la fosa posterior.	Microcefalia/disminución del perímetro cefálico.
Hipoplasia/atrofia del tallo cerebral.	
Agenesia/disgenesia del cuerpo caloso.	Defectos oculares (microftalmía asimétrica, cataratas y herniación de la grasa ocular).
Aumento del espacio subaracnoideo.	
Atrofia cerebral con aumento de los espacios extraaxiales.	Restricción del crecimiento asimétrico o simétrico.
Calcificaciones en parénquima cerebral.	Oligohidramnios.
Alteraciones del desarrollo de la corteza: retraso en formación de surcos, lisencefalia, polimicrogiria, paquigiria.	Artrogriposis.
	Pie equinovaro.

*Creación original

Otras lesiones en el feto

Además de la microcefalia, la infección congénita por el virus Zika se ha asociado con alteraciones oculares, pérdida de la audición, epilepsia, artrogriposis y pie equinovaro. Las alteraciones oculares ocurren en el 35% de los niños con infección congénita por Zika. Las más frecuentes son los cambios focales de la pigmentación, la atrofia coriorretiniana y las alteraciones del nervio óptico, como hipoplasia o cambios en el disco óptico^{3,6,9,10}.

Diagnóstico

El ARN viral del Zika puede ser detectado por una prueba de reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa (PCR-RT), examen de diagnóstico de elección para confirmar el diagnóstico de la infección. En suero, la detección del virus alcanza su mayor sensibilidad entre el segundo y el quinto día después de la aparición

de los síntomas. En orina, el ARN viral aparece de forma más tardía que en suero, pero puede ser detectado hasta 20 días después de iniciados los síntomas. La detección del ARN viral en saliva por PCR-RT también tiene alta sensibilidad dentro de los primeros cinco días de inicio de los síntomas. En los casos de infección por el virus Zika, generalmente las viremias son de bajo nivel, haciendo la detección del ARN viral en suero, dentro de los primeros cinco días de la enfermedad, la prueba de más baja sensibilidad en comparación con las pruebas en saliva y orina (95% para orina vs. 56% en suero). Esta sensibilidad cae aún más cuando la muestra se obtiene después de los cinco días. En semen y en secreciones vaginales el ARV viral puede ser detectado hasta dos meses después de la infección. Las muestras adecuadas para detectar infección en el recién nacido incluyen líquido cefalorraquídeo, orina y suero obtenido dentro de los dos días posteriores al parto^{8,11}.

La detección de anticuerpos IgM contra Zika es otra prueba (no disponible en Colombia) útil para el diagnóstico de infección por el virus Zika. No se conoce el momento preciso en el que los anticuerpos IgM pueden ser detectados luego de la infección por el virus, pero parece ocurrir dentro de la primera semana luego de la infección y pueden persistir elevados durante varios meses. Las pruebas para la detección de IgM para Zika pueden tener reacciones cruzadas con otros flavivirus y en algunos de los casos, como en las infecciones por West Nile virus, la IgM puede persistir positiva hasta 12 meses después de la infección. Una prueba de IgM para virus Zika puede indicar una infección aguda, una infección por otro flavivirus o un falso positivo. Una prueba negativa indica un paciente que no se ha expuesto, una prueba realizada muy temprano en la evolución de la enfermedad o realizada tardíamente cuando los anticuerpos han disminuido^{3,11}.

Debe realizarse una amniocentesis para detectar ARN viral con una prueba de PCR-RT en madres con hallazgos ecográficos sugestivos de infección por Zika o en las que se haya demostrado infección por virus Zika con IgM o PCR-RT. Sin embargo, debe tenerse presente que el rendimiento diagnóstico de la PCR-RT en líquido amniótico es desconocido¹¹.

La evaluación ecográfica para buscar anomalías en el feto está indicada en todos los casos de Zika durante el embarazo y debe realizarse al momento del diagnóstico y cada 4-6 semanas. Se recomienda la realización de neurosonografía y la resonancia magnética cerebral del feto en los sitios donde se encuentra disponible. El objetivo principal es la detección de microcefalia, definida como un perímetro cefálico con más de 3 desviaciones estándar por debajo del promedio para la edad gestacional, aunque un gran número de anomalías ha sido descrito (Tabla 1)^{11,15}.

Tratamiento

Al igual que las otras infecciones por flavivirus transmitidas por mosquitos, no existe tratamiento específico para la infección por virus Zika, no hay forma de prevenir la transmisión al feto una vez la madre se infecta y tampoco existe una vacuna contra el virus, por lo que los esfuerzos deben dirigirse principalmente a prevenir la infección.

El tratamiento de los síntomas debe incluir hidratación y acetaminofén. La aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos deben evitarse tanto en la mujer embarazada como en los demás pacientes por el riesgo de síndrome de Reye.

Las medidas de prevención deben dirigirse a evitar las picaduras del mosquito, disminuir la transmisión sexual y eliminar el vector, incluyendo¹⁶:

- Evitar viajes innecesarios a zonas de mayor transmisión de la infección durante el embarazo.
- Evitar relaciones sexuales sin preservativo con contactos potencialmente en riesgo de haber adquirido la infección.
- Usar repelentes contra mosquito, principalmente durante el día, debido a que es cuando pican los mosquitos. Los repelentes recomendados deben contener DEET (N,N-Dietil-meta-toluamida), picaridina o icaridina, IR3535 o 2-undecano-mentoglicol (para-mentano-diol). Estos últimos no deben usarse en niños menores de 3 años.
- Usar pantalones, camisas de manga larga y mosquiteros, idealmente impregnados de permetrina.
- Usar mallas en ventanas y puertas o el aire acondicionado en caso de estar disponible.
- Eliminar cualquier elemento que acumule agua, tanto dentro como fuera de la casa.

Conclusión

Aunque el virus del Zika es semejante en muchos aspectos a otros flavivirus, la capacidad para transmitirse por vía sexual y la capacidad de infectar al feto y producir anomalías congénitas son hallazgos que se descubrieron durante la reciente epidemia en las Américas. Sin embargo, de esta misma epidemia surgieron preguntas cuyas respuestas aún se desconocen, especialmente en lo relacionado con la infección congénita. Aunque se ha demostrado la transmisión sexual, se desconoce la frecuencia con la que esta puede ocurrir. Se ignora la probabilidad de ocurrencia de las anomalías congénitas en el feto una vez que la mujer embarazada

se infecta y aún no ha podido ser claramente definido el período del embarazo en el que existe más riesgo de presentarse estas anomalías. Aunque en los últimos meses el virus Zika ha dejado de ser una epidemia, el número de casos ha disminuido y tiende a estabilizarse, convirtiéndose en una infección endémica de la región, muchos niños afectados durante la epidemia padecerán las consecuencias por toda su existencia.

Bibliografía

1. Pan American Health Organization / World Health Organization. Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas Cumulative cases, 2015-2017. [Internet]. Washington, D.C: PAHO/WHO; 2017; Pan American Health Organization. [citado 25 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://goo.gl/cs3bly>
2. Sharma A, Lal SK. Zika virus: Transmission, detection, control and prevention. *Front Microbiol.* 2017;8:110.
3. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. *N. Engl J Med.* 2016;374:1552-1563.
4. Brasil Martines S, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:159-160.
5. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, et al. Zika virus infection among U.S. pregnant travelers — August 2015–February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:211-214.
6. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *J Neuroimmunol.* 2017. Epub ahead of print.
7. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:1347-1350.
8. Relish RF, Loeffelholz M. Zika virus. *Clin lab Med.* 2017;37:253-267.
9. Duca LM, Beckham JD, Tyler KL, Pastula DM. Zika virus disease and associated neurological complications. 2017;19:4.
10. Nugent EK, Nugent AK, Nugent R, Nugent K. Zika virus: Epidemiology, pathogenesis, and human disease. *Am J Med Sci.* 2017;353:466-473.
11. Eppes C, Rac M, Dunn J, et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am J Obst Gynecol.* 2017;216:209-225.
12. Pinto-Díaz CA, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. Autoimmunity in Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection and beyond. *Autoimmun Rev.* 2017;16:327-334.
13. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – Reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016;374:1981-1987.
14. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, et al. Zika virus disease in Colombia – Preliminary report. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-2334.
15. Rather IA, Lone JB, Bajpai VK, Park YH. Zika virus infection during pregnancy and congenital abnormalities. *Front Microbiol.* 2017;8:581.
16. Centers for Disease Control and Prevention. El virus del Zika y embarazo. [citado 17 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/zika/pregnancy/index.html>.



Intervenciones efectivas en el consultorio para prevención del parto pretérmino

MARIA NAZARETH CAMPO CAMPO¹

El parto prematuro es aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación. La mortalidad y morbilidad son inversamente proporcionales a la edad gestacional del nacimiento. Representa aproximadamente un 7%-9% de los partos y es la principal causa de muerte neonatal. Representa el 70% de la mortalidad perinatal y 36% de las muertes infantiles¹⁻⁴. Los niños nacidos pretérmino tienen 10 veces mayor riesgo de parálisis cerebral y discapacidad en la infancia en comparación con los que nacen a término^{2,3,5}. El embarazo múltiple, con una prevalencia de 1,5% de los embarazos, es responsable del 25% de los prematuros².

Se define amenaza de parto prematuro como la aparición de contracciones uterinas regulares que generan cambios cervicales. El objetivo del avance en tecnología en unidades de prematuridad plan canguro es la Identificación del grupo de pacientes que tienen un riesgo potencial de presentar un parto pretérmino por sus antecedentes de parto prematuro previo, ruptura prematura de membranas en gestación anterior, abortos del segundo trimestre o el hallazgo de un cérvix corto^{1,6-11}. Su seguimiento obstétrico óptimo –con la adecuada identificación en el inicio del control prenatal, la valoración del cérvix, el estudio microbiológico para infecciones del tracto genitourinario y la evaluación del bienestar fetal– permite ofrecer alternativas terapéuticas en el caso de presentarse una situación con riesgo de prematuridad¹²⁻¹⁶.

Actualmente, el diagnóstico ha tenido importantes avances como el ultrasonido trasvaginal para la medición cervical (cervicometría). Es un examen objetivo, no invasivo, sencillo y fácilmente reproducible. Es considerada una prueba con

1 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Medicina Maternofetal de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

un alto valor predictivo negativo. Permite descartar las falsas amenaza de parto prematuro, disminuyendo los ingresos hospitalarios, la necesidad de tratamiento y el gasto hospitalario. En gestaciones únicas, la presencia de un cérvix superior a 25 mm en la semana 16-24, manifiesta una mínima probabilidad de tener un nacimiento en la siguiente semana, valores inferiores a esta exige un estudio dirigido para determinar una conducta preventiva, diagnóstica y terapéutica¹⁶.

Identificar un cérvix corto permite estrategias de prevención secundarias que han demostrado reducción de los nacimientos pretérmino y morbilidad neonatal a través de múltiples estudios RCT, como el uso de la progesterona micronizada vía vaginal en pacientes con embarazo único y un cuello corto¹⁷⁻¹⁹, así como el uso del pesario en pacientes con cérvix corto y antecedente de prematuridad^{5,8,20}. El cerclaje ha demostrado ser benéfico en un subgrupo específico de pacientes: gestaciones únicas, pérdidas repetidas del segundo trimestre, cérvix corto y antecedente de parto prematuro^{1,6,10,21}. Estos resultados aún son controvertidos en gestaciones múltiples^{1,3,5}.

Todas estas acciones generan beneficios al prolongar el embarazo y reducir la morbimortalidad perinatal, dependiendo de la edad gestacional de su diagnóstico¹⁶:

- Entre la semana 24-28: la prolongación del embarazo se asocia con un descenso de la morbilidad y mortalidad perinatal.
- Entre la semana 28-34: se produce un descenso principalmente de la morbilidad.
- Después de la semana 34: es mínimo el beneficio y debe manejarse de manera individualizada.

Acciones efectivas en el consultorio

Identificación de factores extrínsecos que aumentan el riesgo de parto pretérmino espontáneo

1. Desnutrición: IMC bajo incrementa el riesgo de parto pretérmino. Se considera significativa una disminución del IMC >5 kg/m² de lo esperado al inicio del embarazo^{1,9-11,15,22}.
2. Tabaco: Se relaciona con la respuesta inflamatoria. La reducción del hábito, o idealmente la supresión del consumo de tabaco, durante la gestación disminuye el riesgo de parto pretérmino^{1,9-11,15,22}.
3. Raza: Más frecuente en raza negra (tiene tres veces más riesgo de parto pretérmino)^{1,9-11,15,22}.

4. Enfermedad periodontal: Posible transmisión hematológica. Es controvertida la relación con el parto pretérmino, aún faltan estudios randomizados, pero debe ser un factor a controlar durante el control prenatal^{1,9-11,15,22}.
5. Período intergenésico: <6 meses^{1,9-11,15,22}.
6. Stress laboral: Controversias al respecto. Las jornadas laborales pueden ser orientadas con educación y medidas conductuales de hábitos sanos^{1,9-11,15,22}.

Factores intrínsecos que aumentan el riesgo de parto pretérmino espontáneo

La presencia de estos factores de riesgo clasifica a la gestante como de alto riesgo y debe tener una alarma de búsqueda de riesgo de prematuridad mediante la realización de cervicometría periódica (2-3 semanas) desde la semana 16. Deben ser manejadas de manera integral en un servicio de alto riesgo obstétrico⁹⁻¹¹.

1. Pretérmino anterior: es el factor de riesgo más potente relacionado con la prematuridad. El riesgo de recurrencia en gestantes con historia de parto pretérmino anterior es del 15%-50%, dependiendo del número y la edad gestacional de los partos pretérminos anteriores. Si el antecedente del parto es <28 semanas, el riesgo de presentar un nuevo parto pretérmino se multiplica por 10 (RR 10.5). Si el parto pretérmino espontáneo fue antes de las 35 semanas, tiene un 15% de riesgo de parto pretérmino en una nueva gestación. Si tuvo dos prematuros previos, el riesgo es del 41%. Si fueron 3, el riesgo se eleva a 67%.
2. Ruptura prematura de membranas ovulares en gestación anterior aumenta 15% de recurrencia en gestación posterior.
3. Factores uterinos:
 - Cirugía uterina previa (conización).
 - Malformaciones uterinas (tratamiento médico con dietilestilbestrol, miomas uterinos que deformen la cavidad endometrial, malformación Mulleriana).
 - Antecedente o historia obstétrica sugestiva de incompetencia cervical.
 - Hallazgos ecográficos de acortamiento y/o modificaciones cervicales en pacientes asintomáticas sin antecedentes obstétricos.

Etiología

Cuando se establece un cuadro clínico de síndrome de parto pretérmino en una paciente, tener presente que la etiología puede ser multifactorial^{1,10-12}:

1. Parto pretérmino espontáneo: Representa el 31%-40% de los partos pretérmino
 - Infección:

- Tracto genitourinario: El tratamiento con antibióticos en las mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática es efectivo en la reducción del riesgo de pielonefritis, bajo peso al nacer y parto pretérmino (OR 0.60 95% CI 0.45-0.80).
 - Intraamniótica: Responsable del 10%-12% de los casos de parto pretérmino sin ruptura de membranas.
 - Causa vascular: Isquemia (trombofilia hereditaria o adquirida) o hemorrágica (placenta previa, abrupcio de placenta).
 - Sobredistensión uterina: La gestación múltiple es responsable del 25% de los partos pretérmino.
2. Ruptura prematura de membranas: Aparece en un 3%-5% de las gestaciones. Representa un 30%-40% de los partos pretérmino.
 3. Finalización electiva (iatrogénica) por patología materna y/o fetal (hipertensión gestacional, RCIU). Representa el 20%-25% de los partos pretérmino.

Diagnóstico

Es necesario tener en cuenta que las acciones preventivas inician idealmente desde la consulta preconcepcional e inicio del control prenatal. Como se describió anteriormente se deben identificar los factores de riesgo, realizar prevención primaria y secundaria cuando es necesario^{1,19,23}.

Cuando se presenta ya un cuadro de manifestaciones típicas de un síndrome de parto pretérmino (dinámica uterina, dilatación cervical y/o acortamiento cervical), además de intervenir los factores de riesgo, se debe iniciar la búsqueda de causas de parto prematuro: estudio de infecciones, principalmente del tracto genitourinario; identificación de antecedentes de parto prematuro y/o ruptura prematura de membranas en gestación anterior; conocimiento de anomalía anatómica (Mulleriana); o intervención cervical (conización). Estas condiciones exigen una búsqueda de cérvix corto (cervicometría)^{6,7,11,23}. Además se deben identificar los signos de infección intramniótica según manifestaciones clínicas de la gestante, como la presencia de sludge en el ultrasonido, definido como un sedimento de detritos que puede ser secundario a infección y/o reciente sangrado. La intervención se realiza en función de la edad gestacional en la que se realiza el diagnóstico.

A continuación, se presentan las definiciones de prematuridad según la edad gestacional y el porcentaje de los prematuros que estas representan^{16,19}:

- Extrema: <28 semanas (5%).
- Severa: 28-31,6 semanas (15%).

- Moderada: 32-33,6 semanas (20%).
- Leve: 34-36,6 semanas (60%).

Descripción de la valoración cervical ecográfica (cervicometría)

Hay evidencia de que la medición ecográfica de la longitud cervical es un método eficaz para detectar la población de riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas. En pacientes asintomáticas, la presencia de un cérvix <25 mm entre la semana 20-28 de gestación (percentil 10 para esta edad gestacional) incrementa el riesgo de parto pretérmino antes de las 34 semanas en un 35%. En edades gestacionales >28-34 semanas, un percentil 10 para la medición del cérvix corresponde a 15 mm, es el corte para determinar la interpretación de la prueba. Para la interpretación de la cervicometría positiva es necesario comprender que lo importante de la prueba es su alto valor predictivo negativo: 97%-99%. Solo el 1% de las mujeres con una prueba negativa tendrán el parto en los 7 días siguientes^{7,12,15,16}.

Pruebas complementarias para el diagnóstico

Fibronectina fetal: es una glicoproteína de la matriz extracelular que se localiza entre el corion y la decidua, y es marcador de disrupción coriodecidual. En condiciones normales está ausente en las secreciones cervicovaginales por encima de las 24 semanas de gestación. Su detección en las secreciones tiene predicción de parto pretérmino del 48%. Es una prueba sencilla que puede realizarse en el consultorio. Aun no disponible en nuestro medio⁹.

Condiciones especiales

Siempre se deben realizar estudios de infección, según este indicado, ambulatorios u hospitalarios. En los casos de sospecha de infección intramniótica debe considerarse la búsqueda de gérmenes como la Chlamydia Trachomatis, Ureaplasma y Streptococco B agalactiae de manera hospitalaria⁹.

Se debe instaurar tratamiento uteroinhibidor mientras se realiza el estudio infeccioso, se espera el efecto de los esteroides y no existe una contraindicación para ello. Se da usualmente en las pacientes que requieren estudios iniciales intrahospitalarios. Los medicamentos utilizados son⁹:

- Bloqueadores de los canales del calcio: Nifedipina a la dosis de 10 mg cada 6 horas por 48 horas. Se puede utilizar una dosis de ataque de 10 mg cada 20 min

por 3-4 monitorizando continuamente los signos vitales maternos. Presentación: cápsulas de 10 mg, cápsulas de 30 mg de acción prolongada.

- Atosibán: Se utiliza en los casos refractarios de trabajo de parto pretérmino cuando existe una contraindicación o ausencia de respuesta al manejo usual con bloqueadores de los canales del calcio. Presentación: Tractocile viales Ó a una concentración de 7.5 mg/ml.
- Beta-miméticos: Uso actual restringido por sus efectos colaterales cardiovasculares e hiperglicémicos principalmente. Ritrodrina no está disponible en nuestro medio y la terbutalina aún no está aprobada por la FDA para su uso como uteroinhibidor.
- Inhibidores de las prostaglandinas (indicados entre la semana 20 y 28): Se utiliza la indometacina en dosis 100 mg/12 horas. Efecto máximo a las dos horas de administración. Se debe realizar control de la diuresis y del balance hídrico. Está contraindicado después de la semana 32 por el riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso, alteraciones de la coagulación, neuropatía o alteración de la función renal.

Plan estratégico de seguimiento

La evidencia actual, si no se ha generalizado la cervicometría universal, es claro que a las siguientes pacientes se les debe garantizar un control prenatal con énfasis en prevención de la prematuridad después de diagnosticar normalidad alrededor de las 13-14 semanas^{1,11,13,20,22}.

Grupo 1:

- Tres o más pérdidas fetales en el segundo trimestre o inicio del tercero (APP, RPM, corioamnionitis), antecedentes que orientan a una incompetencia cervical.
- Dos pérdidas fetales en el segundo trimestre o inicio del tercero documentadas como sugestivas de incompetencia cervical
- Una pérdida fetal en el segundo o inicio del tercer trimestre después de una conización.

En este grupo de pacientes se ofrecerá la opción de un *cerclaje electivo* entre las 13-16 semanas, previos exámenes de infección negativos del tracto genito urinario. Deben tener un seguimiento en la Unidad de Prematuridad de forma periódica cada 2-3 semanas hasta la semana 26; luego, cada mes, hasta la semana 37, cuando se retira el cerclaje de manera electiva.

Grupo 2:

- Una o dos pérdidas fetales de 2.º o 3.º trimestre no documentadas.
- Antecedente sugestivo de incompetencia cervical.
- Antecedentes de pretérmino anterior o rotura prematura de membranas antes de las 34 semanas.
- Diagnóstico incierto de incompetencia cervical (HSG o tallos de Hegar).
- Otro riesgo de prematuridad (Malformación Mulleriana).
- Se debe realizar un control ecográfico cada 2 semanas desde la semana 16 hasta la semana 26. Vigilancia de la presencia o no de progresividad en el acortamiento de la longitud cervical. Si existe acortamiento, la progesterona debe ser considerada como primera línea terapéutica.

Grupo 3:

- Pacientes asintomáticas sin antecedente de prematuridad con hallazgo de cérvix corto (longitud cervical ≤ 25 mm) antes de la semana 26 sin acortamiento progresivo durante el seguimiento obstétrico. Se recomienda reposo relativo. Existen algunos estudios de evidencia A y B con el uso de la progesterona o aplicación del pesario como medida de intervención y vigilancia periódica (cada 2-3 semanas). Aún no existe normatividad en el uso del pesario de Arabin, pero, en presencia de estos hallazgos, su aplicación y seguimiento con resultados estables solo exige un control periódico.
- Detección de longitud cervical ≤ 25 mm antes de la semana 26 con acortamiento progresivo. A pesar de que no existen estudios randomizados que valoren tal situación clínica, se debe considerar el uso del pesario de Arabin o uso de progesterona. En condiciones donde se evidencia que no se estabiliza el acortamiento cervical, se debe considerar el cerclaje.
- Hallazgo de longitud cervical ≤ 15 mm antes de la semana 26, estable (sin acortamiento progresivo).

En este subgrupo de pacientes, algunos estudios demuestran que la progesterona vaginal 200 mg/noche reduce el riesgo de parto pretérmino comparado con la conducta expectante. El pesario puede ser considerado en estas pacientes con resultados favorables. El cerclaje en estas pacientes no ha demostrado mejorar el resultado perinatal. Se recomienda reposo relativo en casa.

Es importante recordar que:

- Si la longitud cervical es superior a 25 mm antes de la semana 28, superior a 20 mm entre 28-32 semanas o superior a 15 mm más allá de las 32 semanas de gestación, y la paciente está estable, se considerará que el riesgo de presentar un parto pretérmino es bajo y se hará un control obstétrico convencional.

- En el resto de casos, se individualizará el seguimiento obstétrico y se deben realizar los controles cada 2-3 semanas valorando la medición ecográfica del cérvix y la realización de los exámenes correspondientes.
- Se valorará la aplicación de corticoides en todos los casos donde se realizó una intervención cuando la edad gestacional supera la semana 24 hasta la 34+6 semanas.
- Los tocolítics se usan mientras se espera el efecto de esteroides o se controla una causa aguda desencadenante, no se aplican con el objetivo de ser profilácticos (nifedipino).
- En embarazo múltiple aún no hay evidencia de medidas de prevención efectivas

Medidas preventivas

Reposo y relaciones sexuales

No hay diferencias en el reposo domiciliario vs. hospitalario en el riesgo de parto pretérmino. No se ha estudiado el efecto del reposo o de las relaciones sexuales en gestantes con cérvix corto. Parece prudente recomendar la baja laboral a gestantes con cervix <25 mm antes de las 28 semanas^{1,9,13,20}.

Tabaco y otras drogas

Se ha demostrado una asociación entre el uso de tabaco u otras drogas (heroína, cocaína) y malos resultados perinatales. Según un metaanálisis de la Cochrane, la introducción de programas de desintoxicación en el abuso del tabaco se ha asociado a una reducción del riesgo de parto pretérmino (RR 0.84, 95% CI 0.72-0.98), así como a una reducción del porcentaje de bajo peso al nacer^{1,9,13,20}.

Progesterona

Ha demostrado su utilidad en gestantes con historia de pretérmino anterior (reducción aproximada de un 14% del riesgo de pretérmino recurrente) y en pacientes asintomáticas con cérvix muy corto <15 mm (reducción del 40% del riesgo de parto pretérmino). Se recomienda el tratamiento con progesterona vaginal 200 mg/día alrededor de las 16-24 semanas y hasta la semana 34.

Pesario

En gestantes con embarazo único, antecedente de parto pretérmino previo y cérvix menor de 25 mm entre las 20-28 semanas^{1,9,13,20}.

Conclusión

En prematuridad hay que resaltar que la educación y prevención –mediante la identificación y modificación de los factores de riesgo en las pacientes, una adecuada optimización del control prenatal y la realización de intervención apropiada– impactarán de una manera importante en la morbilidad perinatal y neonatal.

Los avances actuales definen una prevención prenatal primaria (identificación y modificación de factores de riesgo); prevención secundaria cuando se encuentra antecedentes relevantes y/o cérvix corto (uso de la progesterona, pesario, cerclaje según esta indicado); el uso de corticoides y de antibióticos en las infecciones diagnosticadas; y en la ruptura prematura de las membranas ovulares, el manejo del neonato en un nivel de atención con la complejidad avanzada que permita el uso del surfactante, de terapias ventilatorias y la nutrición neonatal. Todas estas estrategias han mejorado la supervivencia y han disminuido la morbilidad y resultados adversos perinatales y neonatales.

Bibliografía

1. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2008;112(4):963-5.
2. Births in England and Wales by Characteristics of Birth 2: 2013. Home births and multiple births in England broken down by mothers' age group. [Internet]. Office for National Statistics: 2014. [citado 22 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/livebirths/bulletins/characteristicsofbirth2/2014-11-17>.
3. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):3.e1-9.
4. Kodjebacheva GD, Sabo T. Influence of premature birth on the health conditions, receipt of special education and sport participation of children aged 6-17 years in the USA. *J Public Health Oxf Engl.* 2016;38(2):e47-54.
5. Goya M, Cabero L. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):301-2.

6. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography: Meta-Analysis of Trials Using Individual Patient-Level Data. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):181-9.
7. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007235.
8. Goya M, Pratorcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2012;379(9828):1800-6.
9. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):964-73.
10. D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, Larsson H, Långström N, Lichtenstein P. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(11):1231-40.
11. Servicio de Medicina Maternofetal del Hospital Sant Joan de Déu. Manejo de la paciente con riesgo de parto pretérmino. [Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona, 2013;1-13. [citado 22 de abril de 2017]. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/manejo%20de%20la%20paciente%20con%20riesgo%20de%20parto%20prematuro.pdf.
12. Sinno A, Usta IM, Nassar AH. A short cervical length in pregnancy: management options. *Am J Perinatol.* 2009;26(10):761-70.
13. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl.* 2008;371(9608):261-9.
14. Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse D, Lim A, Norman J, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122(1):27-37.
15. Suhag A, Berghella V. Short cervical length dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(2):241-54.
16. Berghella V. Universal cervical length screening for prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(10):653-8.
17. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9.
18. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31.
19. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):124.e1-19.
20. Dharan VB, Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol.* 2009;33(5):338-42.
21. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):663-71.
22. Servicio de Medicina maternofetal del Hospital Sant Joan de Déu. Indicaciones Del Cerclaje. [Internet]. Barcelona: Universidad de Barcelona, 2013;1-8. [citado 22 de abril de 2017]. Disponible en: https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/cerclaje%20hpc_hsjd.pdf.
23. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD007235.



CUIDADO CRÍTICO NEONATAL

Las apneas y los eventos hipóxicos intermitentes en el recién nacido

ISABEL CRISTINA VALENCIA MONTOYA¹

La apnea en los recién nacidos clínicamente significativa es definida como el cese de la respiración por más de 20 segundos o por más de 10 segundos si está asociada a palidez, cianosis o desaturación, bradicardia (frecuencia cardíaca <100 latidos por minuto) o hipotonía¹⁻³. Estas características clínicas permiten diferenciar la apnea de los estados benignos, como la respiración periódica, de la apnea con causas más problemáticas. Aunque la significancia de los episodios de apnea permanece no clara, sus consecuencias a largo plazo son preocupantes ya que los episodios recurrentes de hipoxia están asociados con retinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrozante, alteraciones electroencefalográficas, leucomalacia periventricular y dificultades en el neurodesarrollo. Además, los episodios recurrentes y prologados de apnea en el recién nacido pueden resultar en falla respiratoria, llevando a la intubación orotraqueal y necesidad de ventilación mecánica³.

La apnea tradicionalmente se clasifica en 3 categorías, en base al esfuerzo respiratorio y flujo de aire³⁻⁴:

1. Central: Hay un cese simultáneo del flujo de aire a través de la vía aérea y del esfuerzo respiratorio por una pérdida de la vía motora respiratoria eferente desde el tronco cefálico.
2. Obstructiva: La apnea obstructiva ocurre cuando hay esfuerzo respiratorio, pero no hay flujo de aire a través de la vía aérea, principalmente a nivel faríngeo. Los prematuros tienen más riesgo de apnea obstructiva que los niños a

¹ Médica Pediatra, subespecialista en Neonatología de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

término, debido al menor tamaño de las vías aéreas, el mayor occipucio y la mayor hipotonía de los músculos del cuello.

3. Mixta: Ocurre cuando hay pausas centrales prolongadas asociadas a obstrucción de la vía aérea. Este es el tipo más común de apnea en los recién nacidos pretérmino, aportando cerca del 50% de todas las causas, mientras que la apnea central pura u obstructiva son responsables de cerca de 20% cada una.

Monitoreo y evaluación del recién nacido con apnea

El diagnóstico diferencial de la apnea en los neonatos es amplio y comprende muchos trastornos que son específicos del recién nacido. Es más frecuente la apnea de la prematuridad, aunque también hay eventos descritos en los recién nacidos a término. En estos casos, siempre están asociadas a causas graves y patológicas; pueden ser la manifestación de patologías del sistema nervioso central, desordenes metabólicos (hipocalcemia, hipoglicemia, desbalance electrolítico, acidosis metabólica), infecciones sistémicas, empeoramiento en la oxigenación o reflejos inhibitorios⁵ (Tabla 1).

Todos los recién nacidos con menos de 35 semanas de gestación deben ser monitoreados para eventos apnéicos al menos en la primera semana de vida por el alto riesgo de apnea en este grupo. El monitoreo debe continuar hasta que no haya eventos apnéicos significativos durante al menos 5 días. En el caso de la apnea de la prematuridad, la mayoría de los recién nacidos responde al estímulo táctil. Aquellos recién nacidos en quienes falla la respuesta al estímulo deben ser ventilados durante el episodio con bolsa y máscara (ambú), generalmente con una concentración de fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) por debajo del 40% o igual a la FiO₂ que estaba recibiendo antes del evento para evitar elevaciones marcadas de la presión arterial de oxígeno⁵.

Después del primer episodio de apnea, los recién nacidos deben ser evaluados para identificar una posible causa de base (Tabla 1), con el ánimo de poder iniciar un tratamiento específico. Se debe estar alerta principalmente a la posibilidad de causas precipitantes de apneas en recién nacidos con más de 34 semanas de gestación⁵.

El abordaje diagnóstico genera retos en el personal clínico ya que no existe un consenso en relación con una valoración recomendada estandarizada. Un interrogatorio minucioso y una exploración física detallada siguen siendo los elementos diagnósticos decisivos. Múltiples expertos coinciden en que las pruebas posteriores dependen de los antecedentes y de la exploración física visto que al menos el 50% de los casos de episodios apnéicos tienen una causa identificable⁶.

Tabla 1. Condiciones asociadas con el incremento en la prevalencia de apnea en el recién nacido.

Causa potencial	Enfermedades	Signos y evaluación
Infección	Sistémica o localizada, bacteriana o viral.	Intolerancia a la alimentación, letargia, inestabilidad térmica. Evaluar: hemoleucograma, cultivos.
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico, enterocolitis necrozante.	Distensión abdominal, intolerancia a la alimentación, rectorragia. Evaluar: HLG, reactantes, rayos X.
Sistema nervioso central	Hemorragia intracraneal, convulsiones, encefalopatía hipoxico-isquémica, malformaciones congénitas intracraneales.	Examen neurológico anormal, convulsiones. Evaluar: examen neurológico, imágenes diagnósticas del SNC.
Cardíaco	Ductus arterioso persistente, falla cardíaca, hipovolemia, hipotensión.	Taquicardia, hipotensión, soplo, mala perfusión. Evaluar: ecocardiografía, gases arteriales, química sanguínea.
Metabólico	Desbalance electrolítico, hipoglicemia, hipocalcemia, acidosis metabólica.	Nerviosismo, pobre alimentación, letargia, depresión del SNC, irritabilidad. Evaluar: electrolitos séricos, glicemia.
Respiratorio	Obstrucción o malformación de la vía aérea, displasia broncopulmonar, aspiración.	Cianosis, taquipnea, síndrome de dificultad respiratoria. Evaluar: monitoreo continuo de sO ₂ , gases arteriales, rayos X de tórax.
Medicamentos	Opioides, prostaglandinas (PGE1), magnesio, anestesia general.	Depresión del sistema nervioso central, hipotonía, historia materna. Evaluar: Magnesio, tamizaje para sustancias tóxicas.
Otros	Anemia.	Palidez, intolerancia a la alimentación.

*Creación original

La Figura 1, descrita a continuación, demuestra el algoritmo que hace referencia al abordaje diagnóstico de la apnea del recién nacido y los eventos amenazantes de la vida, acorde a los hallazgos en la anamnesis, los antecedentes y el examen físico.

Apnea de la prematuridad

La academia americana de pediatría define la apnea de la prematuridad como el cese de la respiración por más de 15-20 segundos, acompañado por desaturación

(saturación de oxígeno $\leq 80\%$ por ≥ 4 segundos) y bradicardia (frecuencia cardíaca $< 2/3$ de la base por ≥ 4 segundos), en menores de 37 semanas de gestación⁶.

La incidencia de la apnea recurrente incrementa conforme disminuye la edad gestacional. Esencialmente todos los recién nacidos menores de 28 semanas de gestación son diagnosticados con apnea. Más allá de las 28 semanas, la proporción de recién nacidos con apnea disminuye de 85% en los recién nacidos de 30 semanas; y a 20% en los nacidos de 34 semanas⁶.

La apnea de la prematuridad generalmente inicia entre el primer y segundo día después del nacimiento. Si no ocurre después de 7 días de nacimiento, es poco probable que ocurra como etiología primaria y debida a prematuridad. La duración de los eventos apnéicos es variable y se resuelve en el 92% a 98% de los recién nacidos entre la semana 36 a la 40 de edad gestacional corregida respectivamente en niños que nacieron con más de 28 semanas de gestación. Aquellos neonatos que nacieron entre las 24 y las 26 semanas de gestación o que tienen antecedente de displasia broncopulmonar pueden presentar apneas y eventos cardiorrespiratorios más allá de la semana 38 de edad postconcepcional, y retornan a la base normal cerca de las 43 o 44 semanas de edad postconcepcional, ya que estas dos condiciones retardan en 2 a 4 semanas la maduración del control respiratorio^{3,5}.

Aunque la patogénesis de la apnea de la prematuridad es pobremente conocida, es, probablemente, una manifestación de la inmadurez fisiológica del control respiratorio más que de un desorden patológico que afecta todos los niveles del control respiratorio incluyendo los siguientes factores^{4,7-8}:

Mecanismos centrales:

- Disminución de la quimio sensibilidad central.
- Depresión ventilatoria hipóxica.
- Hipersensibilidad del cerebro a neurotransmisores reguladores inhibitorios (GABA, adenosina, endorfinas, dopamina, prostaglandinas).
- Pobre mielinización del tronco encefálico y reducción en el número de conexiones sinápticas y arborización dendrítica.

Vías reflejas periféricas:

- Disminución de la actividad del cuerpo carotideo.
- Incremento en la actividad del cuerpo carotideo.
- Reflejo quimioflejo laríngeo.
- Excesiva respuesta bradicárdica a la hipoxia.

Otros factores:

- Predisposición genética.
- Sepsis y citoquinas.
- Bilirrubinas.

La inmadurez en la respuesta respiratoria a la hipoxia y la hipercapnia y el exagerado reflejo inhibitorio pulmonar en los prematuros contribuye a la ocurrencia o severidad de la apnea en este grupo etario⁸. Las respuestas a la respiración fetal inmadura resultan en un esfuerzo respiratorio irregular, apnea, bradicardia e hipoxemia. La actividad respiratoria neonatal está caracterizada por cambios irregulares en el patrón respiratorio, alternando entre eupnea, apnea, respiración periódica y taquipnea. La frecuencia respiratoria es inversamente proporcional al peso. Los periodos de frecuencia respiratoria baja en neonatos son secundarios a la prolongación del tiempo espiratorio, la prolongación extrema de este resulta en pausas respiratorias y apnea, la cual ocurre frecuentemente en los pretérmino, siendo menos extensa en los recién nacidos a término⁹.

Tratamiento de la apnea en los recién nacidos

Los principales objetivos del tratamiento son reducir los episodios hipóxicos severos por medio de la mejoría en el control respiratorio y reducción del trabajo respiratorio con el ánimo de prevenir consecuencias neurológicas a largo plazo. La mayoría de los episodios de apnea del prematuro son autolimitados y no requieren tratamiento específico (farmacológico y no farmacológico); sin embargo, siempre se deben considerar las condiciones asociadas que potencian los episodios de apnea y tratarlos de acuerdo a la etiología⁸⁻¹⁰. Desde ese punto de vista, las estrategias de manejo van encaminadas a identificar las causas principales que generan apnea dentro de las que se mencionan:

Identificación de sepsis neonatal y condiciones que aumentan la liberación de citoquinas

La sepsis neonatal como un potencial estimulante de la apnea en el pretérmino está explicada a través de la liberación de citoquinas que pueden aumentar la vulnerabilidad del control respiratorio neonatal mediada por prostaglandinas, las cuales inhiben la actividad respiratoria y la respuesta a la hipoxia. El desarrollo de la apnea mediada por este mecanismo pudiera verse afectado y bloqueado mediante el uso de indometacina como parte del tratamiento coadyuvante de la apnea cuando esta es generada por sepsis. Esta investigación se encuentra en curso⁸.

Presión continua de la vía aérea y ventilación nasal intermitente

Varias formas de soporte ventilatorio invasivo y no invasivo han sido utilizadas para el tratamiento de la apnea clínicamente significativa. La presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) entre 4-6 cmH₂O ha sido usada en forma segura y efectiva, teniendo en cuenta que la mayoría de los episodios de apnea involucran un componente obstructivo. El CPAP actúa estabilizando la vía aérea superior y evitando el colapso faríngeo y laríngeo, además de incrementar la capacidad residual funcional, llevando a la mejoría en la oxigenación con la consecuente disminución de los períodos de hipoxia durante el cese de la respiración y por ende disminución en la presencia de bradicardia. La terapia con oxígeno por cánula nasal de alto flujo está propuesta como equivalente al CPAP una vez que provee una interface más confortable y menos traumática para el paciente. La ventilación nasal mandatoria intermitente ha demostrado ser efectiva en el manejo de las apneas y en la disminución del fallo de la extubación principalmente en pretérminos extremos^{2,10}.

Terapia con xantinas

La terapia con metilxantinas han sido el pilar del tratamiento farmacológico de la apnea de la prematuridad por más de 30 años. Actualmente, el citrato de cafeína se presenta como la medicación de elección sobre las metilxantinas por varias características positivas a mencionar: amplia ventana terapéutica, larga vida media, pocos efectos adversos y mejor penetración al flujo cerebroespinal. Está disponible para administración intravenosa y oral, y, aunque hay varios esquemas de dosis de administración, el esquema de dosis de impregnación de 20 mg/kg seguido de dosis de mantenimiento de 5-10 mg/kg cada día en una dosis diaria es el más ampliamente usado, demostrando menos efectos secundarios, principalmente en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral e intestinal, que se ven afectados con mayores dosis a las ya mencionadas^{4,11}.

El principal mecanismo de acción de esta terapia es el bloqueo no específico de subtipos de receptores de adenosina, disminuyendo la inhibición respiratoria, lo cual resulta en la mejoría de la función de los músculos respiratorios, el incremento de la ventilación minuto, la estimulación general del sistema nervioso central, la mejoría de la sensibilidad quimio receptora al dióxido de carbono (CO₂), la disminución de la depresión hipóxica de la respiración, la promoción de la bronco dilatación, la mejoría de la actividad del diafragma y la disminución de la respiración periódica^{4,11}.

El tiempo óptimo para el inicio de la terapia con cafeína en neonatos con riesgo de apnea no es claro y supone una administración acorde a la incidencia que tienen los pretérmino de desarrollar apneas de acuerdo a la edad gestacional, siendo de elección en aquellos menores de 28 semanas y en quienes están en ventilación mecánica como parte de la prevención de fallo en la extubación por apneas y prevención en el desarrollo de displasia broncopulmonar. El dilema se plantea en aquellos mayores de 28 semanas, quienes no requieren algún tipo de soporte ventilatorio. Un abordaje razonable sería esperar la presencia de apnea antes de considerar el inicio de la terapia. Tampoco hay consenso sobre cuándo discontinuar el tratamiento con xantinas en neonatos pretérmino previo al alta del hospital, esto debido a la variabilidad en la edad gestacional en la que se resuelve la apnea. Varios estudios proponen un enfoque práctico acorde a la vida media de la cafeína (50-100 horas), considerando un periodo libre de apnea clínicamente significativa definido entre 5 y 7 días libres de eventos o más de 33 o 34 semanas de edad postconcepcional luego de la suspensión de la medicación, lo que ocurra primero³. Es importante tener en cuenta que el tiempo libre de apneas posterior a la suspensión de la medicación es inversamente proporcional a la edad gestacional de los pacientes evaluados. Cerca del 94%-96% de los recién nacidos entre 30 y 34 semanas de gestación requieren, al nacimiento, solo 5 o 7 días libres de apnea luego de la suspensión de cafeína para considerar segura la suspensión de la medicación, mientras que este período de tiempo llega a duplicarse (>13 días) en aquellos nacidos entre las 27 y 28 semanas de gestación^{4,11}.

Otros enfoques terapéuticos

Otras terapias que disminuyen los episodios de apnea incluyen la posición prono, en la cual se estabiliza la pared torácica y se reduce la asincronía toraco-abdominal, el cuidado canguro (contacto piel con piel) y la suplementación con oxígeno para evitar la depresión respiratoria hipóxica –otra estrategia adjunta al manejo farmacológico de la apnea con límites de saturación acordes la edad gestacional–. Una nueva terapia es la suplementación con aire medicinal con muy baja concentración de dióxido de carbono para incrementar el estímulo respiratorio¹².

El mecanismo por el cual la transfusión de glóbulos rojos reduce la frecuencia y profundidad de la apnea es controversial y está descrito por el incremento en la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre y el incremento de la oxigenación tisular que lleva a aumento en el control respiratorio. Los resultados de los estudios sugieren que la anemia puede incrementar la probabilidad de apnea de la prematuridad y que las transfusiones de glóbulos rojos pudieran resultar en reducción de la apnea a corto plazo; sin embargo, no hay datos que indiquen que la transfusión de glóbulos rojos resulte en la reducción de la apnea a largo plazo¹².

En cuanto al tratamiento concomitante para el reflujo gastroesofágico como potenciador de apnea, los recién nacidos pretérmino tienen una respuesta quimio refleja laríngea hiperactiva que precipita la apnea cuando es estimulada. En adición, la mayoría de los pretérmino tiene algún grado de reflujo gastroesofágico. Estas 2 observaciones llevan a especular que el reflujo gastroesofágico puede precipitar apnea de la prematuridad y que el tratamiento farmacológico del mismo pudiera disminuir la incidencia o severidad de las apneas. A pesar de la coexistencia de apnea y reflujo gastroesofágico en pretérmino, hay estudios que determinan que los episodios de reflujo y apnea raras veces están relacionados entre sí. Adicionalmente, los datos indican que el reflujo no prolonga o empeora la apnea recurrente. No hay evidencia de que el tratamiento farmacológico para el reflujo gastroesofágico con agentes que disminuyen la acidez gástrica o promueven la motilidad gástrica disminuya el riesgo de apnea recurrente en pretérmino¹².

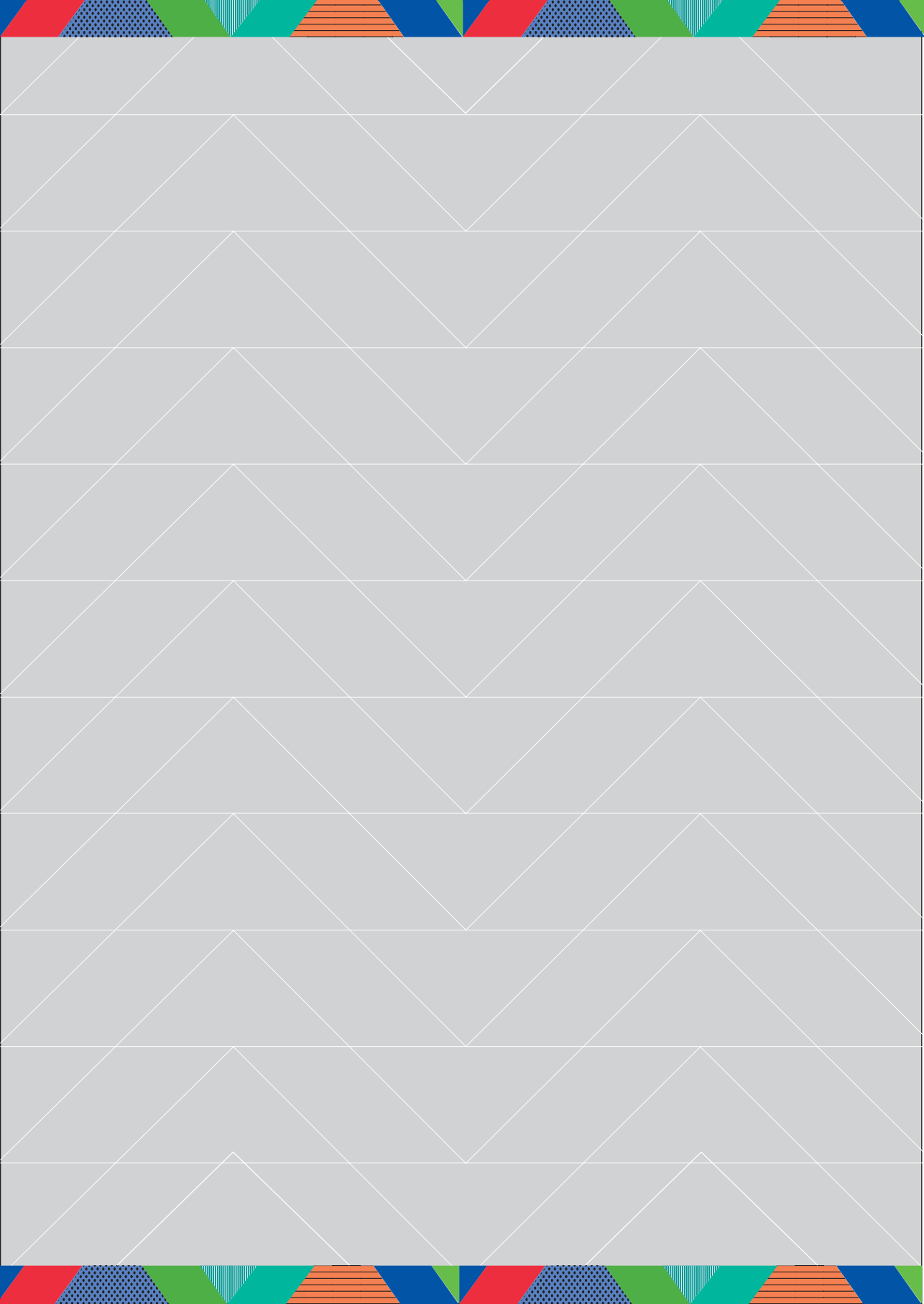
Conclusión

Los episodios recurrentes de apnea son frecuentes en el prematuro, la incidencia y gravedad aumentan a medida que disminuye la edad gestacional. Es un evento crítico que requiere inmediata investigación y, en casos prolongados, puede requerir maniobras de reanimación, intubación y uso de ventilación asistida. La persistencia de los eventos asociada a hipoxemia podría presentar consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo¹⁻³.

Bibliografía

1. Pomeranz AJ, Sabnis S, Busey SL, Kliegman RM. Estrategias diagnósticas en pediatría. Apnea. [Internet]. 2 ed. Elsevier; 2016. [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <http://edimeinter.com/catalogo/pediatricyneonatalogia/pomeranz-a-j-estrategias-diagnosticas-en-pediatria-2-ed-2016/>.
2. P Millman GC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant. Chapter 75: Neonatal apnea and the foundation of respiratory control [Internet]. 9 ed. Elsevier; 2014. [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/fanaroff-and-martins-neonatal-perinatal-medicine-2-volume-set/martin/978-1-4557-5617-9>.
3. Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, Eichenwald EC, Goldsmith J, et al. Apnea of prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1). e20153757.
4. Garg S, Lal M, Tin W. Apnoea in premature infants and caffeine therapy. *Infant*. 2013;9(1):9-12.
5. Eichenwald EC, Martin CR, Stark AR, Hansen AR. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care. Capítulo 31: Apnea [Internet]. Octava edición. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <https://shop.lww.com/Cloherty-and-Stark-s-Manual-of-Neonatal-Care/p/9781496343611>.

6. Balain M, Oddie S. Management of apnoea and bradycardia in the newborn. *Paediatrics and child health*. 2013;24(1):17-22.
7. Sheldon S, Kryger M, Ferber R, Gozal D. Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. Capítulo 24: Apnea of Prematurity. Segunda edición. Elsevier; 2014. [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/principles-and-practice-of-pediatric-sleep-medicine/sheldon/978-1-4557-0318-0>.
8. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal Apnea: What's New?. *Pediatric Pulmonology*. 2008;43:937-944.
9. Martin RJ. Fetal and neonatal physiology. Capítulo 157: Pathophysiology of Apnea of Prematurity. Cuarta edición. Elsevier; 2011. [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/fetal-and-neonatal-physiology/polin/978-1-4160-3479-7>.
10. Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, Castellano C, Mariani C, Campelli M, et al. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP)? A randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2015;100:F17–F23.
11. Armanian AM, Iranpour R, Faghihian E, Salehimehr N. Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants. *Pediatrics and Neonatology*. 2016;57(5):408e-412.
12. Poets CF. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity--coincidence, not causation. Commentary on L. Corvaglia, et al. A thickened formula does not reduce apneas related to gastroesophageal reflux in preterm infants. *Neonatology*. 2013;103(2):103-4.





Neurotoxicidad por bilirrubina

CAROLINA SERRANO TABARES¹

Las lesiones a nivel del Sistema Nervioso Central producidas por el exceso de bilirrubina en sangre que se manifiestan durante la vida neonatal habían dejado de cobrar importancia en la literatura en el momento en que se comenzó a utilizar la exanguinotransfusión. Sin embargo, con el aumento de la sobrevivencia de los prematuros más extremos, la presencia de secuelas agudas y crónicas por hiperbilirrubinemia en niveles que se consideraban seguros ha generado un incremento en la preocupación por determinar el momento adecuado y el tratamiento que genere menos morbilidad¹.

En esta revisión nos centraremos en los puntos más controvertidos y de mayor importancia en la actualidad. Muchos de los conceptos tradicionales y que se siguen aplicando el día de hoy no serán tratados a profundidad, pero sí se le otorgará al lector la bibliografía sugerida para que se remita a ella en caso de que requiera hacerlo.

Generalidades

Definición clásica de ictericia

Elevación de la bilirrubina sérica por encima de 2,5 mg/dl que se manifiesta con una coloración amarilla de la esclera, la superficie mucosa y la piel¹.

Kernicterus

Término patológico referido a la coloración amarilla de los núcleos basales¹.

¹ Médica Pediatra, subespecialista en Neurología pediátrica de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

Encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia

Signos clínicos presentes durante la elevación de la bilirrubina¹.

Encefalopatía crónica por hiperbilirrubinemia

Signos clínicos presentes de forma crónica como secuelas, ya con niveles normales de bilirrubina, generalmente asociado a lesiones en neuroimagen y alteraciones en las respuestas auditivas avocadas de tallo¹.

Trastornos neurológicos inducidos por la bilirrubina

Alteraciones más sutiles del neurodesarrollo en niños que no cumplen todos los criterios de secuelas crónicas clásicas o con manifestaciones más leves. Sus siglas en inglés son BIND (bilirubin-induced neurologic disorders)¹.

Trastorno del espectro kernicterus

Rango de secuelas secundarias a neurotoxicidad por bilirrubina (BB)².

Metabolismo de la bilirrubina

Se remite al lector a las referencias 3 y 4

Fisiopatología y mecanismos de neurotoxicidad

Los mecanismos de toxicidad de la bilirrubina sobre el sistema nervioso central han sido dilucidados en su mayoría por los modelos de ratas, a quienes se les induce un fallo genético de la enzima UGT1. A continuación, haremos una lista de los mecanismos fisiopatológicos que más relevancia han cobrado en los últimos 5 años, que han sido demostrados *in vitro* e *in vivo* y que son la fuente de la mayoría de la investigación en farmacología del Kernicterus⁵.

A diferencia de lo que ocurre en los lactante y preescolares, en el recién nacido hay un incremento del intercambio de la población de glóbulos rojos inmediatamente después del nacimiento, lo que configura un factor de riesgo

para la presencia de hiperbilirrubinemia (HB) temprana⁵. Sin embargo, son otros los mecanismos que potencialmente pudieran ser intervenidos⁵:

1. Retardo en la expresión de la UDP-glucuroniltransferasa hepática 1 A 1 (UGT1A1)⁵: La actividad de la UGT1A1 es influenciada por polimorfismos genéticos y es regulada a nivel transcripcional a través de un número de mecanismos durante el proceso de desarrollo.
 - La UGT isoforma 1 A 1 es el paso limitante más relevante de la excreción y detoxificación biliar de la bilirrubina; de hecho, independientemente de los factores que lleven a la producción de hiperbilirrubinemia, la detoxificación de la bilirrubina está principalmente regulada por los eventos que controlan la expresión del gen *UGT1A1*⁵.
 - Existen actualmente 40 mutaciones del gen UGT1A1. La severidad de la hiperbilirrubinemia depende del grado de deficiencia de la actividad enzimática. Sin embargo, formas de actividad enzimática solo levemente alteradas pueden asociarse a hiperbilirrubinemia muy severa cuando otras condiciones como hemólisis o sepsis están asociadas⁵.
 - El transportador Glicoproteína P-gp, que se expresa abundantemente en los capilares de la barrera hematoencefálica, es un transportador de bilirrubina tipo bomba de eflujo, por lo que tiene un papel neuroprotector recientemente descrito, pero aún no se conoce muy bien su funcionamiento⁶.
 - La leche materna contribuye al desarrollo de hiperbilirrubinemia al suprimir la expresión de la UGT1A1 en el intestino delgado (suprime la I κ B quinasa intestinal alfa y beta, inactivando el receptor nuclear NF- κ B y prácticamente aboliendo la expresión intestinal de la enzima⁷.
2. Cuando la bilirrubina sérica supera un valor límite de aproximadamente 2 mg/dl, la capacidad de unión a las proteínas que la transportan se ve superada, lo que genera un incremento de la bilirrubina no unida a proteínas capaz de ingresar al tejido neuronal. Sin embargo, el nivel sérico total de bilirrubina –el parámetro que tradicionalmente se ha evaluado para manejar la ictericia– no ha sido un marcador exitoso para predecir con sensibilidad y especificidad los desenlaces neurológicos. Lo anterior se debe a que múltiples factores bioquímicos y fisiológicos están relacionados con la patogénesis de la toxicidad neuronal por bilirrubina^{8,9}.
 - Normalmente la bilirrubina sérica no conjugada viaja en la sangre unida a Albúmina, pero esta última tiene un límite de afinidad a la bilirrubina dependiente de su capacidad de unión; aproximadamente, 1 gramo de albúmina adulta se une a 8 mg de bilirrubina. Esta afinidad de unión disminuye en presencia de sepsis, acidosis, hipoxia, ácidos grasos libres (presentes en la Nutrición Parenteral Total) y medicamentos que se unen a la albúmina y desplazan la bilirrubina¹⁰.
 - Algunos estudios han intentado determinar las formas prácticas de estimar de manera indirecta la bilirrubina libre (no unida a albúmina). Por ejemplo, se ha descrito un radio bilirrubina/albumina (mg/g) como un marcador con

un 100% de sensibilidad y 94% de especificidad, pero en este estudio en particular el número de pacientes fue muy bajo¹¹. Sin embargo, un estudio con 193 pacientes realizado en el 2014 propone que aunque el ratio bilirrubina/albumina puede predecir el desarrollo de encefalopatía por bilirrubina, no parece ser un marcador superior a la bilirrubina sérica total que tradicionalmente se ha utilizado¹². Recientemente se publicaron los resultados de un estudio con 72 RNPT <32 semanas que demostró que, a pesar de no desarrollar hiperbilirrubinemia severa, en general, el ratio de bilirrubina no libre/total era mucho más alto en los bebés más pequeños¹³.

- El estudio BART (Bilirubin Albumin Ratio Trial) intentó demostrar si la medición de esta variable mejora el desenlace neurológico. En este caso, se incluyeron 615 paciente de <32 semanas, asignando el tratamiento a bebés que cruzaran el límite del ratio bilirrubina/albumina establecido por consenso o el nivel de BT tradicional. La conclusión final fue que no había un beneficio adicional con el uso de este parámetro¹⁴.
3. Muerte celular y necrosis inducida por estrés oxidativo: aunque aún no se conoce muy bien este mecanismo, los poderes antioxidantes de la biliverdina y su papel protector cardiovascular parecen estar alterados por un ciclo redundante bilirruina-biliverdina-bilirrubina¹⁰.
 4. Otros factores como activación de la vía del glutamato y la alteración del metabolismo mitocondrial son ampliamente conocidos, pero han perdido un poco de interés cuando no se ha demostrado un papel beneficioso de los modelos de medicamentos que pueden impactar estas vías¹⁰.
 5. Por último, la teoría inflamatoria es una de las más interesantes, ya que reúne los efectos de todas las vías previamente descritas, llevando a la célula a una incapacidad de manejar los niveles altos de BB por depleción de todos los mecanismos conocidos de detoxificación. Esto conduce a un fallo metabólico irreversible en células muy específicas en momentos determinados del desarrollo del Sistema Nervioso Central¹⁰.

Recopilación de la información conocida sobre fisiopatología célula-específica¹⁵:

1. Depósito de pigmento amarillo con alteración en el proceso de mielinización, maduración y metabolismo en áreas específicas:
 - Hipocampo.
 - Tálamo.
 - Globus pálidus.
 - Núcleos subtalámicos.
 - Núcleos vestibulares.
 - Núcleo coclear.
 - Lemnisco medial bulbar.
2. Anormalidades en el procesamiento auditivo central.

3. Alteraciones en el metabolismo mitocondrial.
4. Prolongación de la plasticidad sináptica hipocampal.
5. Exitotoxicidad neuronal.
6. Activación de apoptosis y muerte neuronal.
7. Persistencia de alteraciones crónicas inflamatorias con impacto en arquitectura y funcionamiento cerebral¹⁶:
 - Reducción en la arborización dendrítica y el número de células de Purkinje.
 - Degeneración axonal y desmielinización (exacerbada por procesos inflamatorios como sepsis, disminución de la proteína básica de mielina).
 - Daño celular glial.

Se ha demostrado que a medida que avanza la edad postconcepcional el cerebro adquiere una resistencia al daño inducido por bilirrubina, siendo las dos primeras semanas de vida las de mayor susceptibilidad. También se ha sugerido, basado en estudios en ratas, que las áreas lesionadas y el tipo de secuela están determinados por la edad en el momento de la exposición a los niveles altos de BB, probablemente por una maduración regulada por el desarrollo en diferentes áreas del cerebro (desarrollo asincrónico). Es así como las lesiones auditivas se han relacionado con edades gestacionales tempranas y los trastornos del movimiento con edades que superan las 34 semanas. Una mielinización más rápida y más temprana de las áreas sensitivas (auditiva, visual, somato-sensorial) cuando se compara con las áreas motoras explica el predominio de las lesiones auditivas en esta patología¹⁶.

Los niveles seguros de bilirrubina en el RN aún no han sido establecidos, ya que múltiples factores afectan la unión de la bilirrubina a la albúmina, aumentando el riesgo de que la porción no unida a la albúmina de la bilirrubina no conjugada pueda estar elevada, lo que puede presentarse incluso con niveles bajos de BT¹⁷.

Tanto así es, que se ha demostrado la presencia de parálisis cerebral en recién nacidos sometidos a niveles relativamente bajos (13 mg/dl) de bilirrubina, no siendo así en los RN a término en los que parece requerirse niveles mucho más altos (23-40 mg/dl)¹⁸.

Kernicterus de bilirrubina baja: es una forma no predecible y refractaria de lesión cerebral, asociada generalmente a comorbilidades como la hipoalbuminemia, infecciones, inflamación, acidosis e hipoxia. Se considera cuando se identifican los signos agudos ante niveles por debajo de los que se realizaría una exanguinotransfusión¹⁸.

Una de las variables mejor caracterizadas es la asociación de prematuridad e hipoalbuminemia, considerándose el rango de riesgo una albúmina <2,5 mg/dl, en cuyo caso parece que pudiera ser útil el ratio bilirrubina/albumina⁸.

Manifestaciones clínicas: lo que importa es el reconocimiento temprano

A pesar de ser una entidad tan antiguamente descrita, aún es posible observar casos que, en un análisis retrospectivo, presentaron signos clínicos obvios pero que fueron reconocidos solo hasta que se tornaron muy severos. Esto habla de la importancia de conocer el espectro de anormalidades que se pueden presentar, tanto agudas, como subagudas y crónicas¹⁷.

Síntomas clásicos de encefalopatía aguda: letargia, llanto de alto tono, convulsiones, oftalmoplejía y opistótonos. Vale la pena aclarar que, aunque esta constelación de síntomas ha sido clásicamente reconocida como patognomónica de la condición, su presencia habla de un momento lesional muy avanzado¹⁷⁻²⁰.

La siguiente es una clasificación de la progresión clínica de la encefalopatía aguda por bilirrubina (Tabla 1).

Tabla 1. Progresión clínica de la encefalopatía aguda por bilirrubina.

Evaluación clínica	Sutil- no específico	Toxicidad Progresiva	Toxicidad Avanzada
Score para el signo clínico en cada columna	1	2	3
Rangos del score	1-3	4-6	7-9
Estado mental	Somnoliento, pobre alimentación.	Letárgico, irritable.	Semicoma, convulsiones.
Tono muscular	Levemente incrementado.	Hiper o hipotonía. Dependiendo del grado de vigilia, puede haber arqueamiento nuczal leve.	Marcado incremento (opistótonos) disminución del tono, o movimientos de bicicleteo.
Llanto	Alto tono.		Inconsolable.

*Creación original

Nótese que las anormalidades iniciales, por ser inespecíficas, son frecuentes pero pasadas por alto. Es de suma importancia hacer una búsqueda activa de casos sintomáticos en todos los casos de pacientes con HB.

Trastornos neurológicos inducidos por la bilirrubina

Los BIND (*bilirubin-induced neurologic disorders*) son un espectro de lesiones neurológicas debidas a altas concentraciones de bilirrubina de forma aguda o sostenida que incluye el Kernicterus, encefalopatía aguda por bilirrubina y disfunción de vías neurales aisladas, que puede ser sutil, transitoria y localizada. Este término ha generado confusiones en la literatura, ya que originalmente se planteó como una serie de alteraciones neurológicas secundarias a altos niveles de bilirrubina, pero que no formaban parte de la clínica severa clásicamente descrita. Sin embargo, en algunas publicaciones es utilizado indistintamente con encefalopatía por bilirrubina y, en otras, forma parte de los 3 subtipos de presentación clínica posible: encefalopatía aguda severa por hiperbilirrubinemia, encefalopatía crónica por hiperbilirrubinemia (kernicterus) y clínica del espectro BIND⁶.

Los dominios semiológicos que pueden ser alterados son²¹:

- Anormalidades neuromotoras.
- Anormalidades del tono muscular.
- Reflejos neonatales hiperexitados.
- Manifestaciones de la neuroconducta.
- Anormalidades del habla y el lenguaje.
- Anormalidades del procesamiento central:
 - Disfunción neurosensorial.
 - Audiológica.
 - Visomotora.

Encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia

Es rápidamente progresiva, pero inicia con síntomas larvados, como pobre succión y somnolencia. Un estado más avanzado (intermedio-avanzado) se caracteriza por hipertonia (retrocolis), fiebre, y llanto de alto tono. También apnea e imposibilidad para comer²².

Lesiones auditivas

Pueden ocurrir en ausencia de signos clínicos de toxicidad^{23,24}, pero es la respuesta central al estímulo auditivo la que se ha utilizado a través de los potenciales evocados (PE) del tallo cerebral. La cóclea parece no estar involucrada directamente, aunque en casos muy crónicos se ha visto lesionada; la lesión más frecuente es la del nervio directamente y de los núcleos cocleares. La disminución en la amplitud de las ondas III y V es el hallazgo clásico en estos casos. Más importante aún

es el hecho de que las alteración iniciales y potencialmente reversibles en los PE se correlacionan mucho mejor con los niveles de bilirrubina libre que con los de bilirrubina total^{10,25,26}.

Es de suma importancia conocer la técnica utilizada para el tamizaje auditivo neonatal, ya que se ha expandido de forma importante el uso de técnicas de rápida realización (AABR), que presentan un estímulo tipo clic a un nivel de quiescencia moderado, mientras que la respuesta del tallo es medida. Nos proporciona un dato simple de si hay o no respuesta (PASA o no PASA). En caso de que el estudio no sea positivo, es necesario hacer potenciales convencionales. Con esta técnica se pueden perder pacientes que no son lo suficientemente anormales para general alteraciones en el estímulo click, por lo que puede haber falsos negativos. En todos los casos el seguimiento implica estudios seriados hasta la edad escolar²⁷.

Apneas

Esta manifestación, a pesar de que es muy inespecífica, puede ser aislada y severa en casos de encefalopatía por bilirrubina. Los niveles altos de bilirrubina generan lesión en los núcleos del tallo, en la formación reticular del puente, locus ceruleus y rafé medular, generando un síndrome de disfunción del tallo que es transitorio y tiene manifestaciones múltiples que, entre otras, pueden explicar las alteraciones en el tono del llanto²⁸.

En el caso de los RNPT, estas lesiones se han asociado con las llamadas “crisis cianóticas”, que se confunden con apneas refractarias a tratamiento y que pueden tener consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo²⁸.

Neuroimagen

La presentación clásica de encefalopatía crónica por bilirrubina consiste en un incremento simétrico de la señal en T2 y/o FLAIR en el globus pallidus, núcleos subtalámicos en un niño con antecedente de hiperbilirrubinemia. Algunos incluso describen el mismo hallazgo en sustancia nigra y núcleo dentado con un comportamiento variable en T1. Por otro lado, en el estado agudo se ha descrito un incremento de la señal en T1 de las mismas estructuras con una imagen en T2 prácticamente normal¹⁸.

El problema actual se centra en que las resonancias convencionales pueden generar un gran número de falsos positivos ya que se desconoce, en muchos casos, la naturaleza de la alteración de la señal y el proceso de mielinización normal.

Dada la naturaleza y transitoriedad de alta señal en T1, este hallazgo es un confusor frecuente con poca capacidad de predecir el desenlace neurológico final. Actualmente es necesario que otras anomalías con una clínica muy sugestiva o alteración en los potenciales auditivos estén presentes para considerarlo claramente como un marcador patológico. De lo contrario, debe tomarse este hallazgo aislado con mucha cautela¹⁸.

Las secuencias de difusión (DWI) no añaden información específica y, por lo general, aunque no es muy estudiado este tópico actualmente, no parece producirse ninguna anomalía específica¹⁸.

Por otro lado, la tractografía (DTI) sí demuestra cambios, pero generalmente crónicos: globus pallidus, núcleos subtalámicos, sustancia nigra, núcleo dentado, hipocampo y las vías de conexión en los que están involucrados (cortico-ponto-cerebelo-tálamo-cortical, cortico-estriado-talamico-cortical)¹⁸.

La resonancia con espectroscopia: este último recurso por imagen está disponible en nuestro medio, pero por lo general se realiza tardíamente si ha demostrado tener algunos cambios, como disminución en el radio NAA/Cho y NAA/Cr con incremento del radio lactato/NAA en ganglio basales²⁹.

Aún se sabe poco del papel de la neuroimagen para predecir el desenlace neurológico crónico, pero los pacientes que cumplen todas las características (imagenológicas, clínicas y de potenciales auditivos alterados) y que tienen >35 semanas son, claramente, los que poseen el mayor riesgo de desarrollar una parálisis cerebral secundaria^{18,29}.

Tratamiento

El procedimiento más exitoso conocido y utilizado es la exanguinotransfusión (ET). Clásicamente el valor de bilirrubina de 20 mg/dl se consideró en la enfermedad hemolítica como criterio para la ET. Desafortunadamente, este valor fue administrado también de forma arbitraria a las demás clases de hiperbilirrubinemia, incluso en los prematuros. Este procedimiento evita la encefalopatía y parece revertir la lesión auditiva si se hace de forma temprana; básicamente, cuando aparecen las anomalías de los potenciales y no cuando está todo el cuadro de kernicterus florido, agudo y severo^{28,30}.

Actualmente los algoritmos clínicos son los que han permitido unificar la toma de la decisión del mejor momento para realizar el procedimiento, pero estos siguen

siendo reevaluados continuamente, a medida que más casos de encefalopatía aparecen con niveles de BB por debajo de los esperado^{28,30}.

Uno de los aspectos más importantes consiste en que los algoritmos proponen una estratificación del riesgo –siendo muy importante la edad gestacional y la presencia de isoimmunización–, pero no dan lugar a otros factores –como un bajo nivel de albumina, hipoxia, acidosis etc. –, por lo que finalmente la estratificación del riesgo es incompleta y las dudas se despejan solo cuando el paciente tienen niveles exageradamente altos o cuando la clínica es muy obvia^{28,30}.

Por otro lado, las propuestas de tratamiento en los recién nacidos pretérmino son escasas y están basadas en supuestos poco claros y no comprobados; en su mayoría se trata de aspectos teóricos o extrapolados de modelos animales. Sin embargo, una propuesta publicada en el 2012, pero actualmente poco tenida en cuenta, puede servir de base para sensibilizar al personal de la Unidad de cuidados intensivos neonatales acerca de la necesidad de un tratamiento oportuno en los pretérmino y tener claro el riesgo para modificar la estrategia de seguimiento^{28,30}.

A continuación, se presenta una sugerencia acerca del uso de fototerapia o exanguinotransfusión en pretérmino menores de 35 semanas, según la edad gestacional³⁰:

- <28 0/7 semanas: Fototerapia si niveles de bilirrubina total (NBT) entre 5-6 mg/dl y exanguinotransfusión (ET) entre 11-14 mg/dl.
- 28 0/7-29 6/7: Fototerapia si niveles de bilirrubina total (NBT) entre 6-8 mg/dl y exanguinotransfusión (ET) entre 12-14 mg/dl.
- 30 0/7-31 6/7: Fototerapia si niveles de bilirrubina total (NBT) entre 8-10 mg/dl y exanguinotransfusión (ET) entre 13-16 mg/dl.
- 32 0/7-33 6/7: Fototerapia si niveles de bilirrubina total (NBT) entre 10-12 mg/dl y exanguinotransfusión (ET) entre 15-18 mg/dl.
- 34 0/7- 34 6/7: Fototerapia si niveles de bilirrubina total (NBT) entre 12-14 mg/dl y exanguinotransfusión (ET) entre 17-19 mg/dl.

Se recomienda utilizar el valor más bajo cuando los factores de riesgo lo ameriten (albúmina < 2,5 mg/dl, incremento rápido de los niveles de BB, enfermedad hemolítica, inestabilidad clínica: PH sérico <7,15, sepsis con hemocultivos positivos, apnea o bradicardia necesitando reanimación en las 24 horas previas, hipotensión con necesidad de vasopresor en la 24 horas previas, ventilación invasiva al momento de tomar la muestra)³⁰.

La exanguinotransfusión debe iniciarse en todos los casos en que haya signos de encefalopatía aguda. Uno de los errores más comunes es iniciar otras medidas como fototerapia o inmunoglobulina a pesar de que el paciente esté

muy sintomático. Esto representa una emergencia y solo la exanguinotransfusión ha demostrado revertir la encefalopatía y las lesiones auditivas. La fototerapia se suspende cuando la BT está 1-2 mg/dl por debajo del nivel con el que se decidió empezar la terapia³⁰.

Con respecto a la infusión de inmunoglobulina y la fototerapia, no ahondaremos en ello, ya que poco han cambiado las recomendaciones al respecto. Lo que puede ser importante considerar en esta revisión es que el nivel de irradiación de las lámparas de fototerapia requiere unas modificaciones en la dosis cuando se va a utilizar en bebés de <1.000 gr para evitar el incremento de la mortalidad. Para más información al respecto, se remite al lector a literatura específica de fototerapia en pretérminos extremos, especialmente de tipo profiláctica.

Otras opciones prometedoras, pero que aún no se han incluido en las guías de manejo por estar en etapa experimental, son:

1. Infusión de albúmina: esto se hace buscando un incremento de la capacidad de unión a la albumina al incrementar el número de unidades disponibles. A pesar de que es una estrategia de tipo experimental, teóricamente es viable y realizable. Aún debemos esperar resultados de estudios en humanos para definir su realización de forma sistemática^{31,32}.
2. Mesoporfirina de estaño: inhibidor de la heme oxigenasa, administrada recientemente en un estudio aleatorizado, doble ciego multicéntrico de forma intramuscular en dosis única en recién nacidos cuya valoración de bilirrubinas transcutáneas superara el Percentil 75 para su edad. Esta administración temprana demostró disminuir la duración de la fototerapia, revertir la trayectoria normal hacia el incremento que tiene la bilirrubina total y disminuir, por lo tanto, la severidad de la hiperbilirrubinemia subsecuente²¹.

Secuelas crónicas

1. Alteraciones del movimiento: la severidad de estas secuelas depende del grado de prematuridad en el momento de la exposición a bilirrubina, y del grado de madurez que presentaba la estructura anatómica comprometida, siendo el espectro tan variable que puede ir desde un trastorno en la coordinación, hasta una parálisis cerebral disquinética¹⁷. La razón de esta manifestación se refleja en la predilección por el daño sobre el globus pallidus y los núcleos subtalámicos, especialmente el área posteromedial, encargada de relevar la actividad inhibitoria del circuito del movimiento. También puede haber lesiones a nivel de las células de Purkinje en el cerebelo y en el tallo^{17,33}. Muchos autores, adicionalmente, han dado cabida a un grado menor de severidad clínica en los niños

que manifiestan hipotonía leve, alteraciones de la coordinación o simplemente torpeza motora, y que han sido expuestos a niveles bajos de BB.

2. Kernicterus: tétrada clásica que debe cumplir todos los criterios:²⁷
 - a. Distonía (movimientos rotacionales tónicos de las articulaciones) y/o atetosis (movimientos de “escritura” lentos y continuos sin posibilidad de mantener el control del tronco).
 - b. Alteraciones auditivas o sordera.
 - c. Ausencia de superversión ocular.
 - d. Displasia del esmalte dental.
3. Secuelas auditivas: los efectos auditivos pueden ir desde anomalías leves hasta una sordera total. Se ha identificado lesión en el proceso de mielinización del nervio auditivo y un menor tamaño del ganglio espiral con disminución de la densidad celular y pérdida de fibras del nervio²⁷. El espectro de la neuropatía auditiva, o “disincronía” auditiva, se describió por primera vez en 1996 con alteraciones en PE pero con emisiones otoacústicas normales. El espectro puede mostrar anomalías que van desde la ausencia de la onda V en los PE, hasta presencia de la misma pero con disminución de su amplitud e incremento de la latencia³⁴. Debemos recordar que hasta el 37% de los pacientes con niveles de bilirrubina <20 mg/dl ha demostrado alteraciones auditivas secundarias, por lo que la búsqueda de las secuelas debe ser activa y presintomática²⁷.
4. Retraso del lenguaje: se ha considerado por lo general secundario a la privación auditiva en las etapas críticas del desarrollo del lenguaje. Como no hay niveles establecidos de BB para definir el riesgo de retraso del lenguaje, los pacientes de riesgo requieren seguimiento seriado para realizar una identificación temprana de la hipoacusia y evitar las alteraciones del lenguaje secundarias²⁷.
5. Cognitivas: a pesar de que se ha intentado establecer una relación, especialmente en cohortes de adultos, entre los niveles de BB y el desenlace cognitivo, el único subgrupo poblacional que parece estar en riesgo, es la población Afroamericana; sin embargo, múltiples factores confusores pudieran explicar dicha relación²¹.
6. Visuales: existe una serie de ubicaciones que respalda algunas anomalías en los potenciales evocados auditivos en los pacientes con niveles de BB altos, especialmente los efectos de la hiperbilirrubinemia en la agudeza de Vernier, que es un estudio subrogado de la carta de Snellen, y que parece estar relacionado con los niveles de BB²¹.

Medición de bilirrubina y bioquímica de cordón

Algunas medidas adicionales se han propuesto para identificar a los bebés de muy alto riesgo antes del desarrollo de hiperbilirrubinemia, tratando de evitar altas hospitalarias poco seguras. Actualmente se han publicado las siguientes estrategias:

1. Medición de peróxido de hidrógeno de cordón: está directamente relacionado con la capacidad de predecir hiperbilirrubinemia severa, pero aún no es de uso universal e implica el incremento de los costos, ya que es una prueba de tamizaje a toda la población, independiente del riesgo³⁵.
2. Niveles de bilirrubina de sangre de cordón <2,6 mg/dl: se relaciona con un riesgo muy bajo de desarrollar hiperbilirrubinemia y necesitar fototerapia. Este marcador puede ayudar a tomar decisiones de alta temprana y a estratificar el riesgo, aunque se ha utilizado en población japonesa con riesgo de HB severa por incompatibilidad de grupo o RH³⁶.

Conclusión

La encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia es una entidad antigua grave que se debe manejar siempre como una **emergencia neurológica**, por lo tanto, el tratamiento debe ser inmediato y agresivo, siendo la exanguinotransfusión la única medida sistémica que actualmente ha demostrado evitar la lesión cerebral y revertir la lesión auditiva. Sin embargo, por la morbilidad que conlleva, lo ideal sería identificar tempranamente a los pacientes de riesgo para utilizar estrategias de reconocimiento como la fototerapia, y otras, que evitan el desarrollo de la encefalopatía, pero no la revierten, ni son el tratamiento de la misma. Desafortunadamente, el subgrupo de neonatos de <35 semanas sigue siendo un subgrupo para el que necesitamos ahondar en el conocimiento de variables como la bilirrubina no unida a albúmina, que pudiera ayudarnos a establecer el inicio de un tratamiento oportuno ante una clínica poco conocida, inespecífica, variable y poco predecible, así unas secuelas difíciles de evaluar.

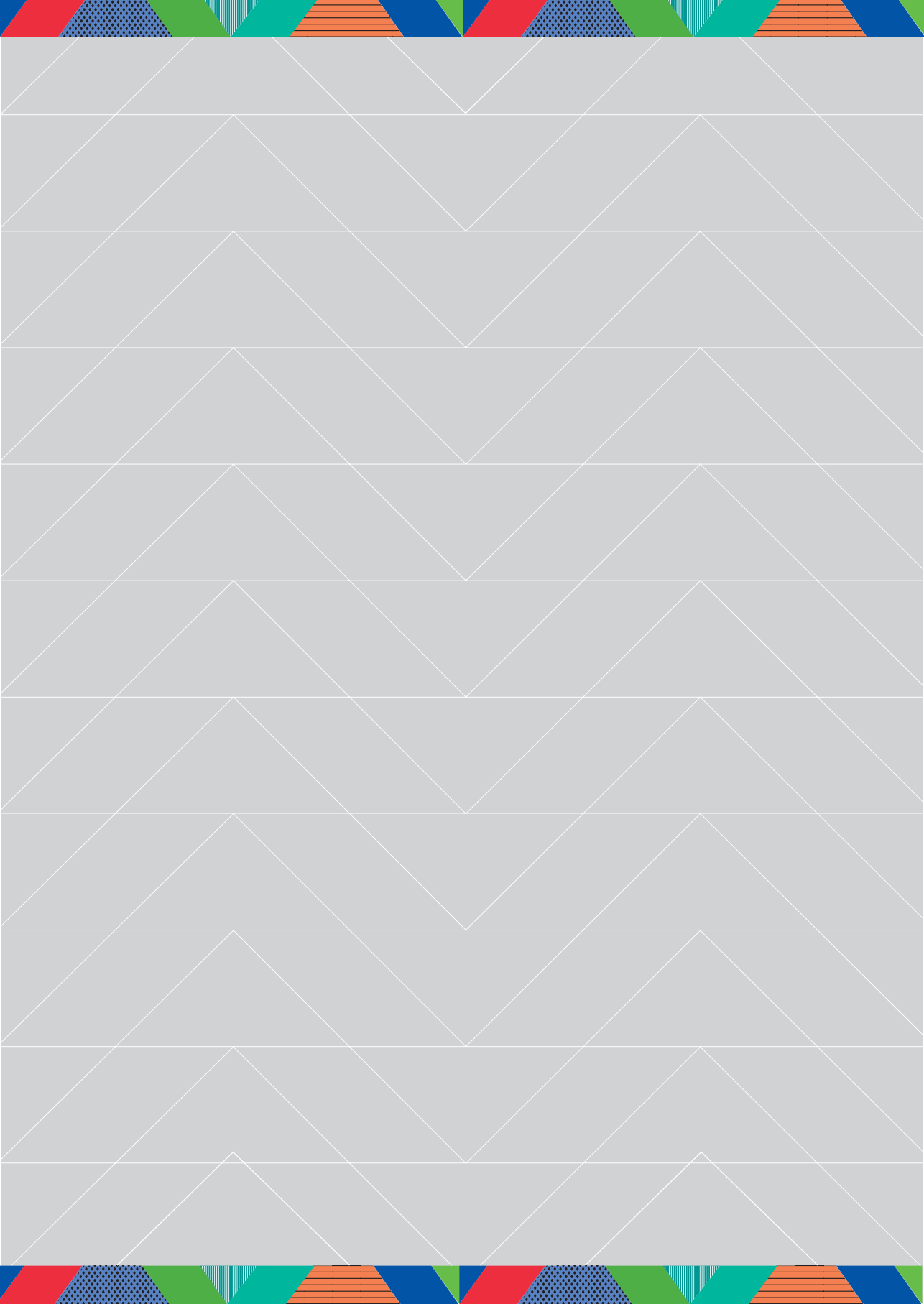
Se invita al lector a continuar indagando en las publicaciones de vanguardia para mejorar los protocolos de manejo de cada institución.

Bibliografía

1. Gazzin S, F, Vítek L, Tiribelli C. The molecular basis of jaundice: An old symptom revised. *Liver International* 2017; 1–9.
2. Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin Neurotoxicity in Preterm Infants: Risk and Prevention. *Journal of Clinical Neonatology*. 2013;2(2):61-69.
3. Wang X, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Bilirubin metabolism: applied physiology. *Current Paediatrics*. 2006;16(1):70-74.

4. McDonagh AF. Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;15(3):141-147.
5. Yueh MF, Chen S, Nguyen N, Tukey RH. Developmental, Genetic, Dietary, and Xenobiotic Influences on Neonatal Hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol*. 2017;91(5):545-553.
6. Watchko JF, Daood MJ, Mahmood B, Vats K, Hart C, Ahdab-Barmada M. P-glycoprotein and bilirubin disposition. *J Perinatol*. 2001;21 Suppl 1:S43-7;discussion S59-62.
7. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the collaborative perinatal project. *Pediatrics*. 1993;92(2):651-657.
8. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S, Tukey RH. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;289(1):124-32.
9. Scheidt PC, Graubard BI, Nelson KB, Hirtz DG, Hoffman HJ, Gartner LM, Bryla DA. Intelligence at six years in relation to neonatal bilirubin levels: follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial of Phototherapy. *Pediatrics*. 1991;87(6):797-805.
10. Amin S. Clinical assesment of bilirrubin-induced neurotoxicity in premature infants. *Semin Perinatol*. 2004;28(5):340-347.
11. Ardakani SB, Dana VG, Ziaee V, Ashtiani MT, Djavid GE, Alijani M. Bilirubin/Albumin ratio for predicting acute bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2011;21(1):28-32.
12. Iskander I, Gamaleldin R, El Houchi S, El Shenawy A, Seoud I, El Gharbawi N, et al. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1330-9.
13. van der Schoor LW, Dijk PH, Verkade HJ, Kamsma AC, Schreuder AB, Groen H, Hulzebos CV. Unconjugated free bilirubin in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2017;106-107:25-32.
14. Hulzebos CV, Dijk PH, van Imhoff DE, Bos AF, Lopriore E, Offringa M, et al. The Bilirubin Albumin Ratio in the Management of Hyperbilirubinemia in Preterm Infants to Improve Neurodevelopmental Outcome: A Randomized Controlled Trial – BARTrial. *PLoS ONE*. 2014;9(6): e99466.
15. Chang FY, Lee CC, Huang CC, Hsu KS. Unconjugated Bilirubin Exposure Impairs Hippocampal Long-Term Synaptic Plasticity. *PLOS ONE* 2009;4(6): e5876.
16. Brites D, Fernandes A. Bilirubin-induced neural impairment: A special focus on myelination, age-related windows of susceptibility and associated co-morbidities. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;20(1):14-19.
17. Gkoltsiou K, Tzoufi M, Counsell S, Rutherford M, Cowan F. Serial brain MRI and ultrasound findings: relation to gestational age, bilirubin level, neonatal neurologic status and neurodevelopmental outcome in infants at risk of kernicterus. *Early Hum Dev*. 2008;84(12):829-38.
18. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol*. 2003;29(5):410-21.
19. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):843-61, vii.
20. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. [Internet]. Cuarta edición. Elsevier; 2001. Capítulo: Bilirubin and Brain injury [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/volpes-neurology-of-the-newborn/inder/978-0-323-42876-7>.
21. Bhutani VK, Poland R, Meloy LD, Hegyi T, Fanaroff AA, Maisels MJ. Clinical Trial of tin mesoporphyrin to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology*. 2016;36:533-539.
22. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.

23. Salehi N, Bagheri F, Ramezani Farkhani H. Effects of Hyperbilirubinemia on Auditory Brainstem Response of Neonates Treated with Phototherapy. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*. 2016;28(84):23-29.
24. Smith CM, Barnes GP, Jacobson CA, Oelberg DG. Auditory brainstem response detects early bilirubin neurotoxicity at low indirect bilirubin values. *J Perinatol*. 2004;24(11):730-2.
25. Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Negishi H. Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985;75(4):703-8.
26. Saluja S, Agarwal A, Kler N, Amin S. Auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1292-7.
27. Amin SB, Bhutani VK, Watchko JF. Apnea in Acute Bilirubin Encephalopathy. *Seminars in perinatology*. 2014;38(7):407-411.
28. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(1):42-6.
29. Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic Resonance Imaging of Bilirubin Encephalopathy: Current Limitations and Future Promise. *Seminars in perinatology*. 2014;38(7):422-428.
30. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *Journal of Perinatology*. 2012;32:660-664.
31. Vodret S, Bortolussi G, Schreuder AB, et al. Albumin administration prevents neurological damage and death in a mouse model of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Scientific Reports*. 2015;5:16203.
32. Schreuder AB, Rice AC, Vanikova J, Vitek L, Shapiro SM, Verkade HJ. Albumin administration protects against bilirubin-induced auditory brainstem dysfunction in Gunn rat pups. *Liver Int*. 2013;33(10):1557-65.
33. Stevenson D, Maisels MJ, Watchko J. Care of the Jaundice Neonate. [Internet]. Primera edición. New York:McGrawHill Medical; 2012. Capítulo: Kernicterus [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <https://accesspediatrics.mh-medical.com/book.aspx?bookID=528>.
34. Saluja S, Agarwal A, Kler N, Amin S. Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Late Preterm and Term Infants with Severe Jaundice. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(11):1292-1297.
35. Chou HC, Chien CT, Tsao PN, Hsieh WS, Chen CY, Chang MH. Prediction of Severe Neonatal Hyperbilirubinemia Using Cord Blood Hydrogen Peroxide: A Prospective Study. *Pan G, ed. PLoS ONE*. 2014;9(1):e86797.
36. Ipek IO, Bozaykut A, Çağrı SC, Sezer RG. Does cord blood bilirubin level help the physician in the decision of early postnatal discharge? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(8):1375-8.





Las mucopolisacaridosis: diagnóstico y manejo neonatal... Realidad o ficción

ALEJANDRA NOVA MUÑOZ¹, GUSTAVO ADOLFO GIRALDO²

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades hereditarias de baja prevalencia consistentes en defectos metabólicos de tipo de catabolismo de moléculas complejas, causadas por la deficiencia de una enzima lisosomal específica que afecta el catabolismo normal de los glicosaminoglicanos (GAGs). La acumulación de los GAGs en los diferentes órganos y tejidos lleva a una serie de signos y síntomas complejos de enfermedades multisistémicas. Existen diferentes tipos de mucopolisacaridosis. Entre ellas comparten algunas características comunes, como son defectos óseos, organomegalias y déficit cognitivo; pero, al ser enfermedades de depósito, las manifestaciones clínicas grandes generalmente son tardías. Sin embargo, algunas de las MPSs pueden presentar características en los primeros meses de edad, incluso al nacimiento, que hacen sospechar de la enfermedad en estadios tempranos con miras de iniciar un manejo oportuno que, en algunos casos, puede ser curativo¹⁻³.

La clínica, edad de presentación, diagnóstico, tratamiento y complicaciones varían entre una MPS y otra, e incluso dentro del espectro de una misma MPS, requiriendo trabajo multidisciplinar para diagnosticar, tratar y orientar a las familias⁴.

Mucopolisacaridosis tipo I

Es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por la ausencia, reducción o mal funcionamiento de la enzima lisosomal α -L-iduronidasa que resulta en la acumulación celular de dermatán y heparán sulfato. MPS I se ha dividido históricamente en 3 subtipos (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie), pero ahora se reconoce como

1 Residente de Genética médica de la Pontificia Universidad Javeriana

2 bMédico especialista de Genética médica de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

un espectro de trastornos bioquímicamente idénticos (divididos en formas "severas" y "atenuadas"). Su incidencia global es de 0,99-1,99 por cada 100.000 nacidos vivos y 20% de los casos de mucopolisacaridosis tipo I tienen la forma atenuada^{5,6}.

Los niños afectados parecen normales al nacer y desarrollan los cambios morfológicos en los primeros meses o años de vida. En la actualidad hay pocos datos publicados sobre signos y síntomas clínicos en pacientes con MPS I al nacer o en el primer mes de vida. Dentro de los signos y síntomas que se reportan como tempranos se encuentran: obstrucción de la vía aérea superior, hernia inguinal uni y bilateral, hernia umbilical, organomegalia (hepatomegalia y esplenomegalia), manifestaciones esqueléticas (rigidez o contracturas articulares, cifosis, escoliosis, y displasia de cadera) y otros (hipoacusia, cardiomiopatía, hidrocefalia, macrocefalia y opacidad corneal), encontrándose de forma más relevante la obstrucción de la vía aérea superior y el hallazgo de hernia inguinal en el período neonatal. Los trastornos respiratorios se producen en todos los tipos de MPS. De hecho, las anomalías de las vías respiratorias –incluida la obstrucción de las vías respiratorias durante el sueño– han sido citadas como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Moreira *et al.* encontraron una prevalencia de 85,7% de SAOS severa en pacientes con MPS I, con un promedio de inicio de los síntomas en su población a los 18 meses de edad. Del total de la población, el 66,7% compartió un historial médico de infección de las vías respiratorias superiores⁷⁻¹¹.

Actualmente existen dos opciones de tratamiento modificadoras de la enfermedad en MPS I: trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), recomendado antes de los 2,5 años de edad para los pacientes con el fenotipo más grave, y terapia de reemplazo enzimático intravenoso (ERT), Aldurazyme®, opción para pacientes con MPS I atenuado. Como es muy probable que el inicio temprano del tratamiento óptimo –ya sea HSCT o ERT– mejore los resultados clínicos, el diagnóstico precoz es esencial. Sin embargo, la expresión clínica variable y los signos y síntomas inespecíficos, en combinación con la rareza del trastorno, a menudo llevan a un largo retraso diagnóstico. El tamizaje de la población de recién nacidos (NBS) utilizando manchas de sangre secas para la detección de MPS I es probablemente el mejor enfoque para identificar a los pacientes a una edad muy temprana¹²⁻¹⁴.

De los signos clínicos detectados en niños con MPS I severa no tratada menores de un año de edad, la dilatación de la raíz aórtica es la más frecuente, y se ha reportado en el 38% de los pacientes no tratados¹⁵.

Mucopolisacaridosis tipo II

La enfermedad de Hunter es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X caracterizado por la disfunción en la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa, que resulta en la acumulación de los mismos GAGs que en la MPS I (heparan y dermatan sulfato). MPS II se divide en 2 subtipos: una forma grave asociada con deterioro cognitivo y una forma menos grave sin deterioro cognitivo^{16,17}.

Los niños parecen normales al nacer; los rasgos faciales anormales, por lo general, se manifiestan con el tiempo, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Las formas graves pueden manifestarse entre las edades de 18 a 24 meses, mientras que las formas leves pueden no manifestarse hasta las edades de 4-8 años. Los niños también pueden presentar hernias inguinales o umbilicales recurrentes, hay un aumento de melanocitosis dérmica congénita –antes conocida como mancha azul mongólica–, infecciones recurrentes –especialmente otitis media y neumonía– y retraso del desarrollo motor e intelectual¹⁸.

Los pacientes también desarrollan erupciones cutáneas nacaradas y papulares, que generalmente se observan por primera vez a nivel de las escápulas, pero luego se propagan, para involucrar el tronco y los muslos. Se dice que estas erupciones cutáneas –señaladas por primera vez en la presentación original de Hunter– son patognomónicas para MPS II¹⁹.

El tratamiento con HCST para MPS II no es una práctica común, existe la TRE con iduronato-2-sulfatasa humana recombinante (Elaprase®) es beneficiosa en la MPS II¹⁸.

Mucopolisacaridosis tipo III

La enfermedad de Sanfilippo es un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado principalmente por neurodegeneración progresiva. Es causada por la actividad deficiente de una de las cuatro enzimas lisosómicas implicadas en la degradación del sulfato de heparán. Dependiendo de la enzima deficiente, se reconocen cuatro subtipos (A, B, C, D) de MPS III²⁰.

MPS III se considera uno de los tipos más comunes de MPS, con una prevalencia estimada entre 0,3 y 4,1 casos por cada 100.000 recién nacidos, dependiendo del subtipo²⁰.

Aunque la baja estatura está invariablemente presente en pacientes con otras mucopolisacaridosis, se ha reportado que los pacientes con MPS III tienen crecimiento normal. La longitud y el peso al nacer no difieren de la población de control, lo que está en línea con la observación de que los signos y síntomas clínicos rara vez están presentes en pacientes con MPS III antes de los 2 años de edad²¹.

En la MPS IIIA, por ejemplo, la progresión de la enfermedad se ha descrito como una disminución de la adquisición del habla y del lenguaje (fase 1), seguida de una interrupción en el desarrollo cognitivo (fase 2) y, finalmente, una pérdida de movilidad que progresa hasta un estado vegetativo (fase 3). La mediana de la edad de muerte es en la segunda década, generalmente debido a enfermedad neurológica. En este estudio, realizado por Shapiro *et al.*, a los pacientes con MPS IIIA diagnosticados de manera temprana se les hizo el diagnóstico debido a un hermano afectado. Por el momento no hay una TRE avalada por la FDA, pero ya hay estudios en Fase II^{22,23}.

Mucopolisacaridosis tipo IV

El síndrome de Morquio es una enfermedad recesiva caracterizada por alteración esquelética. Existen dos formas, la tipo A y B, de las cuales la A es la que mayor deformidad genera. Es ocasionada por la deficiencia enzimática de N-acetilgalactosamina-6-sulfato-sulfatasa, que es codificada por el gen GALNS (16q24.3) en la MPS IV A, y la β -D-galactosidasa, codificada por el gen GLB1 (3p22.3) en la MPS IVB. La incidencia de MPS IVA en la población general se estima en 1:201.000 y varía entre varias poblaciones, de 1 en 76.000 nacidos vivos en Irlanda del Norte, a 1 en 640.000 nacidos vivos en Australia Occidental. El concepto de un efecto fundador puede explicar las diferencias regionales que se observan. MPS IVA es causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa (GALNS). La reducción de la actividad de GALNS resulta en la alteración catabolismo de 2 GAG, condroitina-6-sulfato (C6S) y keratan sulfato²⁴.

La deformidad ósea es la manifestación inicial más común, generando una displasia esquelética, que es una de las primeras manifestaciones observadas en esta enfermedad. Otros sistemas comprometidos incluyen el sistema visual, el sistema auditivo, el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio. No se ha observado que el sistema nervioso central tenga manifestaciones significativas de la acumulación de GAGs y la inteligencia suele ser normal. Sin embargo, los pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas causadas por una combinación de hipoplasia odontoidea, osificación incompleta de los anillos anterior y posterior del atlas y depósito de GAGs en el espacio extradural anterior. Esto da como resultado una subluxación atlantoaxial y una compresión de la médula espinal con mielopatía cervical, cuadriparesia consecuente o incluso muerte²⁴.

Aldeeri *et al.* sugieren que la aparición de piel redundante umbilical debe elevar la sospecha de la posibilidad del síndrome de Morquio. Podría, entonces, ser un signo temprano de la enfermedad, incluso antes de la aparición de las deformidades esqueléticas, que suelen ser las primeras observadas²⁵.

Los niños con MPS IVA severa muestran una tasa de crecimiento reducida a partir de los 18 meses de edad y el crecimiento se detiene a los 7 u 8 años de edad²⁶. Hoy en día existe terapia de remplazo enzimático con Elosulfase (Vimizim®), que tiene un efecto en las alteraciones cardiovasculares, disminuye y evita la opacidad corneal e impacta en la funcionalidad y resistencia del paciente²⁵.

Mucopolisacaridosis tipo VI

El síndrome de Maroteaux Lamy es ocasionado por una deficiencia de N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa que provoca el depósito de dermatan sulfato. Existen una forma rápidamente progresiva y una lentamente progresiva, pero las características fenotípicas son compartidas con la tipo 1 por su organomegalia y su afectación ósea, pero no hay compromiso intelectual^{4,5}. Aunque la disnea es un síntoma común en los pacientes con MPS VI y puede ser causada por la exacerbación de la enfermedad pulmonar, el síntoma más común es la insuficiencia cardíaca. La intensidad de los síntomas puede incluir disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea nocturna. Las manifestaciones clínicas descritas en los lactantes incluyen mal alimentación, cianosis, letargo y taquicardia. No se han publicado datos sobre dolor torácico e isquemia cardíaca. En auscultación, la gran mayoría de pacientes con MPS VI presenta algunos soplos que se relacionan principalmente con la regurgitación mitral (soplo pansistólico). La constricción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo debido a la hipertrofia del tabique ventricular puede resultar en un soplo sistólico no especificado que también puede ser escuchado²⁷. Existen reportes de un caso en el que se evidencia colestasis neonatal en un paciente con MPS VI como hallazgo inicial de la enfermedad²⁸. Hay TRE para esta enfermedad: Galsulfasa (Naglazyme®), con la que se busca el disminuir la organomegalia, además de impactar en función respiratoria.

Como se mencionó anteriormente, muchos de los signos son detectados a los 18 meses de edad, cuando ya hay cambios a nivel facial, organomegalia y alteraciones óseas. Dependiendo de qué mucopolisacaridosis se trate, se encontrarán ciertas alteraciones específicas. Se presentan dificultades diagnósticas, ya que, al ser patologías individualmente raras, suele haber un lapso de tiempo considerable entre la sospecha de una enfermedad lisosoma en un paciente sintomático y la solicitud de las pruebas diagnósticas apropiadas. Estas pruebas no están disponibles en todo el mundo y el acceso a ellas es limitado por restricciones de cos-

tos o dificultades en el envío de muestras a través de las fronteras, especialmente en los países en desarrollo. Los estudios realizados en Brasil indicaron un retraso promedio de 4,8 años entre el inicio de los síntomas en pacientes con MPS y el diagnóstico concluyente de laboratorio. Un significativo retraso entre la aparición de la enfermedad y el diagnóstico también fue evidente a partir del examen de los registros de enfermedades. Los diagnósticos realizados antes de estas edades generalmente se hacen gracias al antecedente de un hermano afectado, por lo cual se sospecha y se realiza una búsqueda activa²⁹.

Hoy en día hay manejo terapéutico para muchas de estas patologías. Además, existen iniciativas en investigación que incluyen TRE intratecal, terapia de inhibición de sustrato, terapia farmacológica con chaperonas, terapia génica y otras técnicas que se están investigando actualmente para las enfermedades lisosomales³⁰. El diagnóstico y manejo oportuno de estas patologías tienen un alto impacto en la morbimortalidad; por ejemplo, una detección temprana de la forma severa de MPSI (Enf Hurler) posterior al manejo con HSCT por debajo de los 30 meses potencia la prevención del declive neurocognitivo de estos pacientes³¹. De ahí la importancia de poder realizar diagnósticos oportunos y poder tamizar estas enfermedades con miras a tratar a los pacientes cuando no han iniciado sus síntomas y signos.

Muchas tecnologías se han introducido para el diagnóstico: Chamoles *et al.* reportaron la posibilidad de realizar diagnóstico enzimático usando manchas de sangre seca en papel filtro, abriendo la posibilidad para el cribado neonatal de las enfermedades lisosómicas³². Esta se ha terminado de afianzar gracias a los aportes de Gelb *et al.*, quienes desarrollaron el uso de la espectrometría de masas en tándem para la medición de las actividades de enzimas lisosomales, combinando sensibilidad, especificidad y alto rendimiento³³.

Como se comentó anteriormente, debido a la importancia de los diagnósticos oportunos y las nuevas tecnologías que se tienen a disposición se han desarrollado diferentes iniciativas de tamización para enfermedades de depósito lisosomal. Una de estas fue realizada por Spada *et al.*, quienes realizaron un tamizaje piloto para la enfermedad de Fabry, en el cual se tamizaron 37.104 recién nacidos varones italianos. Los hallazgos fueron bastante sorprendentes, ya que 12 recién nacidos (aproximadamente 1 en 3.100) fueron detectados con baja actividad enzimática. Se encontró que todos tenían mutaciones en el gen de la alfa-galactosidasa A y se predijo una variante de enfermedad leve en 11 de los casos³⁴.

Se implementó un programa piloto de detección de recién nacidos para MPS VI en una comunidad del Nordeste de Brasil en donde se identificaron 13 casos de MPS VI en un condado de 50.000 habitantes. Este programa se basa en el ensayo de actividad enzimática y también en el cribado de la mutación común que se encontró en todos los pacientes identificados hasta ahora en el área. En esta situa-

ción, el enfoque de la genética médica de la población podría ayudar a detectar poblaciones con alta prevalencia de ciertas enfermedades genéticas, tipo depósito lisosomal. Ejemplo de esto es que se detectó una comunidad con mayor incidencia de enfermedad de Gaucher en el estado de Ceará (Brasil) y se identificaron dos comunidades con mayor incidencia de MPS VI en Minas Gerais y en los estados de Bahía (también en Brasil). Además, se reportó un número significativo de casos de MPS IV A en Colombia, sobre todo en la región antioqueña, y de MPS VI en Chile. El programa también busca introducir la detección de enfermedades genéticas y metabólicas en el continente, incluidas las enfermedades de depósito lisosomal, con la identificación de áreas con mayor riesgo para determinadas enfermedades y el diseño de un programa de cribado³⁴.

Conclusiones

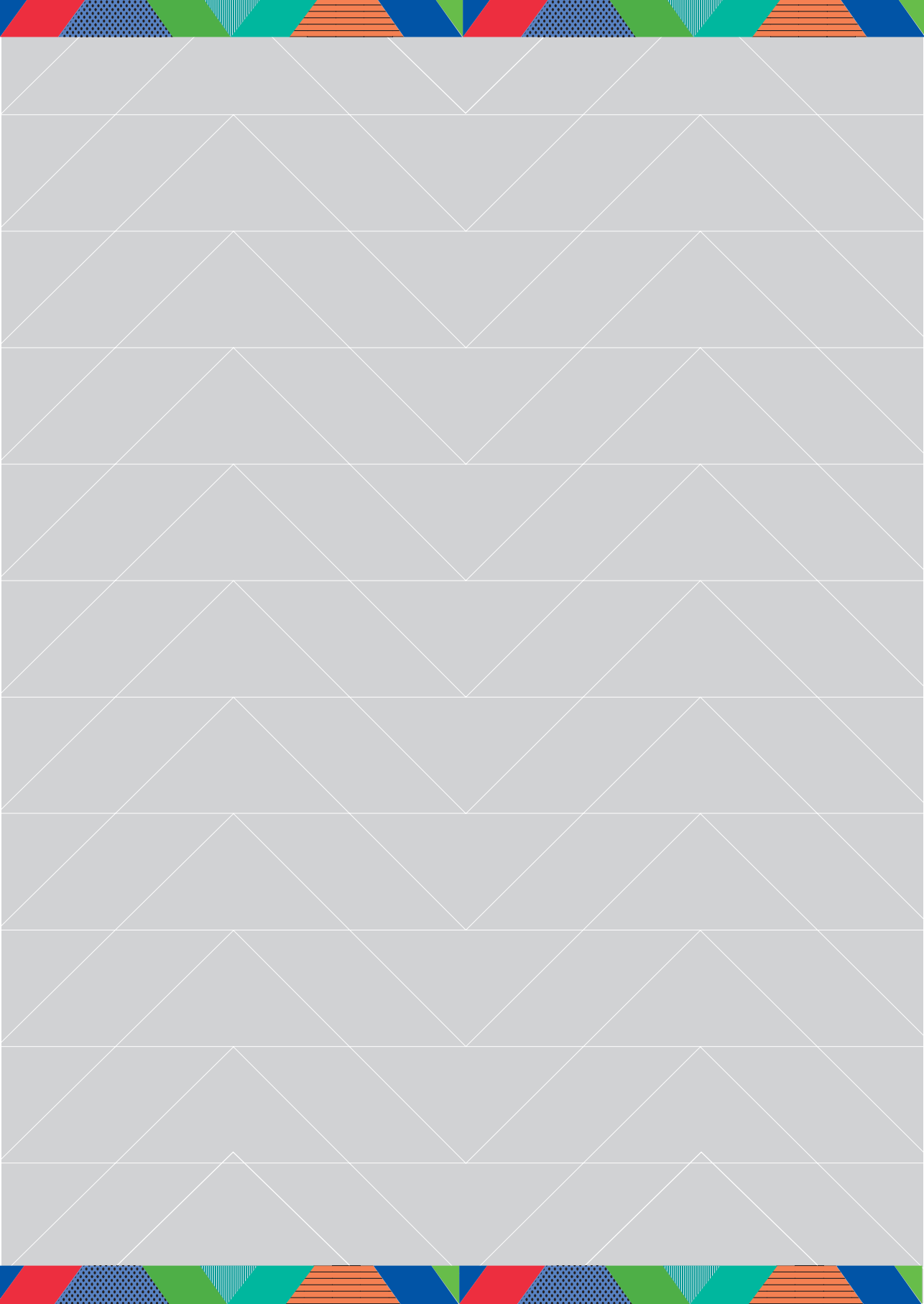
El diagnóstico neonatal de pacientes con MPS es muy difícil, ya que la mayoría presenta signos alrededor de los 18 meses de edad. Generalmente estos pacientes son diagnosticados alrededor de los 5 años, cuando ya hay daños irreversibles. Un diagnóstico oportuno y temprano puede cambiar la historia natural de la enfermedad, ya que en algunos casos se puede realizar trasplante de médula ósea –cuyo tratamiento es curativo– o se puede iniciar la terapia de reemplazo enzimático que retrasa esa historia natural. Por lo anterior, una tamización en áreas de alta prevalencia para estas patologías tendría un impacto en el manejo y cambiaría el pronóstico.


Bibliografía

1. Matalon R, Arbogast B, Dorfman A. Deficiency of chondroitin sulfite N-acetylgalactosamine 4-sulfate sulfatase in Maroteaux-Lamy syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 1974;61(4):1450-7.
2. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5.
3. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* 2010;33(4):589-604.
4. Suarez-Guerrero J, Gómez Higuera P, Arias Flórez J, Contreras-García G. Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management. *Rev. chil. pediatr.* 2016;87(4): 295-304.
5. Rózdzyńska-Świątkowska A, Jurecka A, Żuber Z, Tylki-Szymańska A. Can Macrosomia or Large for Gestational Age Be Predictive of Mucopolysaccharidosis Type I, II and VI. *Pediatrics And Neonatology [serial on the Internet].* 2016; 57(3):181-187.

6. de Ru M, Bouwman M, Wijburg F, van Zwieten M. Experiences of parents and patients with the timing of Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) diagnoses and its relevance to the ethical debate on newborn screening. *Molecular Genetics And Metabolism* [serial on the Internet]. 2012;107(3): 501-507.
7. Gillett P, Schreiber R, Jevon G, Israel D, Warshawski T, Clarke L, et al. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome) presenting as neonatal cholestasis with hepatosplenomegaly. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [serial on the Internet]. 2001;33(2):216-220.
8. Pineda-Galindo L, Moranchel-García L. Síndrome de Hurler-Scheie: mucopolisacaridosis tipo I. *Medicina Interna De Mexico* [serial on the Internet]. 2015;31(1):99-105.
9. Fahnehjelm K, Chen E, Winiarski J. Corneal hysteresis in mucopolysaccharidosis I and VI. *Acta Ophthalmologica* [serial on the Internet]. 2012;90(5):445-448.
10. Ziyadeh J, Le Merrer M, Robert M, Arnaud E, Valayannopoulos V, Di Rocco F. Mucopolysaccharidosis type I and craniosynostosis. *Acta Neurochirurgica* [serial on the Internet]. 2013;155(10):1973-1976.
11. Ashby E, Baker M, Eastwood D. Characterization of Hip Morphology in Children With Mucopolysaccharidosis Types I and II. *Journal Of Pediatric Orthopedics* [serial on the Internet]. 2016;36(4):370-375.
12. Al-Sanna N, Bay L, Barbouth D, Benhayoun Y, Goizet C, Ivanovska Holder I, et al. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* [serial on the Internet]. 2015;10131.
13. Moreira G, Kyosen S, Patti C, Martins A, Tufik S. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung* [serial on the Internet]. 2014;18(4):791-797.
14. Kingma S, Langereis E, De Klerk C, Zoetekouw L, Wagemans T, van Vlies N, et al. An algorithm to predict phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type I in the first month of life. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2017;8(1):1-11.
15. Bolourchi M, Renella P, Wang R. Aortic root dilatation in mucopolysaccharidosis I-VII. *International Journal Of Molecular Sciences* [serial on the Internet]. 2016;17(12).
16. Jiménez-Arredondo R, Brambila-Tapia A, Mercado-Silva F, Ortiz-Aranda M, Benites-Godinez V, Figuera L, et al. Association between brain structural anomalies, electroencephalogram and history of seizures in Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Neurological Sciences* [serial on the Internet]. 2017;38(3):445-450.
17. Dodsworth C, Burton BK. Increased incidence of neonatal respiratory distress in infants with mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2014 Feb;111(2):203-4.
18. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 115541, Hunter syndrome; [citado 15 abril de 2017]. Disponible en: <http://www.dynamed.com/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=11554>.
19. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European Journal of Pediatrics*. 2008;167(3):267-277.
20. Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Couce M. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatrics International: Official Journal of The Japan Pediatric Society* [serial on the Internet]. 2015;57(3):331-338.
21. de Ruijter J, Broere L, Mulder M, van der Ploeg A, Rubio-Gozalbo M, Wijburg F, et al. Growth in patients with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease). *Journal of Inherited Metabolic Disease* [serial on the Internet]. (n.d.);37(3):447-454.

22. Shapiro E, Nestrail I, Delaney K, Rudser K, Kovac V, Whitley C, et al. A Prospective Natural History Study of Mucopolysaccharidosis Type IIIA. *The Journal of Pediatrics* [serial on the Internet]. 2016;170278-87e1-4.
23. Weber B, Guo X, Kleijer W, van de Kamp J, Poorthuis B, Hopwood J. Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes. *European Journal of Human Genetics, EJHG* [serial on the Internet]. 1999; 7(1):34-44.
24. Harmatz P, Mengel K, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin S, Decker C, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Molecular Genetics and Metabolism* [serial on the Internet]. 2013;10954-61.
25. Aldeeri A, Alazami A, Hijazi H, Alzahrani F, Alkuraya F. Excessively redundant umbilical skin as a potential early clinical feature of Morquio syndrome and FKBP14-related Ehlers-Danlos syndrome. *Clinical Genetics* [serial on the Internet]. (s.a.); 86(5):469-472.
26. Hendriksz C, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Tomatsu S, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Molecular Genetics and Metabolism* [serial on the Internet]. (n.d.); 110(1-2):54-64.
27. Golda A, Jurecka A, Tylki-Szymanska A. Review: Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux–Lamy syndrome). *International Journal of Cardiology* [serial on the Internet]. 2012;1586-11.
28. Arslan N, Büyükgöbüz B, Mavi A, Aydın A, Durak H, Ortaç R, et al. Findings of hepatobiliary scintigraphy and liver biopsy in Maroteaux-Lamy syndrome presenting as neonatal cholestasis. *Pediatrics International* [serial on the Internet]. 2006;48(5):498-500.
29. Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis?. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(13):1741-7
30. Beck M. Therapy for lysosomal storage disorders. *IUBMB Life*. 2010;62(1):33-40.
31. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, Mengel E, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;10;6:55.
32. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Diagnosis of alpha-L-iduronidase deficiency in dried blood spots on filter paper: the possibility of newborn diagnosis. *Clin Chem*. 2001;47(4):780-1.
33. Li Y, Scott CR, Chamoles NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, Gelb MH. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem*. 2004;50(10):1785-96.
34. Giugliani R. Newborn screening for lysosomal diseases: current status and potential interface with population medical genetics in Latin America. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(5):871-7.





Hipotermia terapéutica para encefalopatía hipóxico isquémica neonatal. ¿Qué hay de nuevo?

NATHALIA VÉLEZ SAN JUAN¹

En 2005 el Instituto nacional de salud infantil y desarrollo humano (NICHD) en EEUU convocó un grupo de trabajo para evaluar el conocimiento disponible acerca de la eficacia y seguridad de la hipotermia como terapia neuroprotectora en la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) neonatal. Los primeros estudios se habían desarrollado en modelos animales, en donde se evidenció que enfriar el cerebro en las primeras 5,5 horas de vida entre 32 °C y 34°C, y durante 12 a 72 horas, se traducía en un mejor resultado neurológico y funcional. Posteriormente se hicieron estudios pequeños en humanos que mostraron que reducir la temperatura corporal entre 2 °C y 3 °C durante cierto período de tiempo era posible, y que los cambios evidenciados en la presión arterial, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco no tenían un impacto clínico significativo¹.

Entre 2005 y 2011 se publicaron 6 estudios clínicos grandes y aleatorizados sobre hipotermia terapéutica (HT) inducida en neonatos con EHI y, aunque hubo algunas diferencias sobre los métodos de enfriamiento y los criterios de inclusión de los pacientes, todos compartían características como una edad gestacional >35 semanas, inicio de la hipotermia en las primeras 6 horas de vida, temperatura objetivo entre 33,5 °C y 34,5 °C, duración de la terapia de 72 horas, seguidas de un período de recalentamiento lento de 0,5 °C/hora. De estos estudios, 3 incluyeron el monitoreo encefalográfico como parte de la valoración de la severidad de la encefalopatía. El resultado primario evaluado fue la mortalidad y la discapacidad neurológica a los 18 y 24 meses. Todos los estudios mostraron beneficio de la terapia y, en 4 de ellos, este beneficio tuvo una diferencia estadísticamente significativa. Posteriormente se realizaron otros estudios clínicos, meta-análisis y una

1 Médica especialista en Pediatría de la Clínica Universitaria Bolivariana y del Hospital Manuel Uribe Ángel
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

revisión de Cochrane, que incluyó 11 meta-análisis con un total de 1.505 pacientes con EHI moderada o severa, mostrando una reducción global del riesgo relativo (RR) de muerte o discapacidad neurológica severa a los 18 meses del 25% (32% en los que tuvieron encefalopatía moderada y 18% en los que tuvieron encefalopatía severa) y un número de pacientes a tratar para prevenir la muerte o discapacidad severa en 1 paciente (NNT) de 6 en pacientes con encefalopatía moderada, y de 7, en aquellos con encefalopatía severa².

Estos estudios también mostraron que los efectos adversos observados durante la hipotermia eran infrecuentes si la temperatura se mantenía dentro de los límites establecidos, por lo que desde 2010, la hipotermia forma parte de las guías de reanimación neonatal de la Academia Americana de Pediatría (AAP), la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Consenso Europeo de Reanimación, lo cual ha llevado a la popularización de la terapia alrededor del mundo. Hoy en día es considerada la innovación más importante en el manejo de los pacientes con HIE y debe ser el método estándar de tratamiento para los neonatos con asfixia aguda al nacer. Sin embargo, y a pesar de sus múltiples beneficios, continúa siendo un tratamiento costoso, poco disponible, que no es infalible (hasta un 40% de los neonatos con EHI mueren o tienen discapacidad neurológica severa a pesar de la terapia con hipotermia) y que deja por fuera a un gran número de pacientes, si se tienen en cuenta los criterios de inclusión tradicionales. Es por esto que los estudios más recientes y la presente revisión, se enfocan en analizar estos aspectos buscando ampliar el beneficio de la terapia a un mayor número de pacientes y optimizar sus resultados².

Criterios de inclusión de la encefalopatía hipóxico isquémica neonatal

Edad Gestacional

La etiología de los eventos hipóxico isquémicos en los recién nacidos pretérmino (RNPT) suele ser multifactorial e incluye eventos tanto prenatales como postnatales. Los criterios estándar utilizados para definir riesgo de EHI en recién nacidos a término suelen ser problemáticos de aplicar en los RNPT, pues, en estos últimos, la necesidad de reanimación e intubación y puntajes más bajos de Apgar (principalmente en los ítems de tono, reflejos y patrón respiratorio) suelen deberse a condiciones inherentes a la prematuridad más que a un evento hipóxico isquémico. Sumado a esto, las manifestaciones clínicas de la encefalopatía suelen ser menos clásicas en RNPT y el electroencefalograma (EEG) también se modifica según la edad gestacional, haciéndose más discontinuo (reducción del voltaje del límite

inferior) a medida que aumenta la prematuridad. Esto hace aún más difícil la identificación oportuna de aquellos pacientes encefalopáticos que pudieran beneficiarse de la HT³.

Un estudio reciente mostró que un 2,5% de los pacientes con edad gestacional entre 33 y 35 semanas admitidos en la unidad de cuidado intensivo neonatal tienen acidosis al ingreso (pH menor a 7.0), y, de ellos, un 27% (5 casos de EHI moderada o severa por cada 1000 RNV) desarrolló signos de encefalopatía⁴. Otro estudio reportó una incidencia de EHI de 9 por cada 1000 RNV entre RNPT entre 32 y 36 semanas cuando cumplían los criterios de evento centinela, pH en sangre del cordón menor a 7.0, Apgar menor a 6 a los 5 minutos y presencia de encefalopatía no explicable por otra causa⁵.

En Nueva Zelanda, estudios en fetos de oveja prematuros de 103 y 104 días (término a los 147 días) sometidos a un insuto hipóxico isquémico mostraron que la hipotermia fue una terapia efectiva para disminuir la pérdida de neuronas al compararlos con aquellos que se mantuvieron en normotermia⁶. Sin embargo, los estudios en humanos que se han publicado son escasos, con muestras muy pequeñas y con resultados variables. El estudio de Smit incluyó 6 pacientes entre 34 y 36 semanas (con peso adecuado) sometidos a HT y mostró una buena tolerancia, sin incremento en los efectos adversos y 0% de mortalidad, pero también mostró que un 25% de los pacientes tuvo puntajes <70 en Bayley II a los 18 meses⁷. El estudio de Rao comparó en forma retrospectiva 31 RNPT entre 34 y 35 semanas con 32 RNT, ambos grupos con diagnóstico de EHI sometidos a HT. Se encontró mayor mortalidad (12,9% vs. 0%), mayor incidencia de efectos adversos (principalmente hiperglicemia e inestabilidad de la temperatura) y mayores alteraciones en las neuroimágenes –principalmente a nivel de la sustancia blanca (80,6% vs. 59,4%)– en el grupo de RNPT⁸. Finalmente, el estudio de Walsh, que incluyó 4 bebés entre 32 y 35 semanas, evidenció dificultades en mantener la temperatura dentro de los rangos establecidos y tuvo desenlaces poco favorables: 1 paciente falleció y, de los 3 sobrevivientes, 2 tuvieron parálisis cerebral y déficit cognitivo severo y 1 tuvo parálisis cerebral moderada con un IQ de 90⁹.

Debemos tener en cuenta que evitar la hipotermia ha sido un pilar fundamental en el cuidado de los RNPT, ya que la presencia de esta se asocia a mayor mortalidad, alteraciones en la coagulación que pudieran favorecer la presencia de hemorragia intraventricular, reducción en la entrega de oxígeno a los tejidos al producir un desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda y supresión del sistema inmune, lo cual aumentaría el riesgo de sepsis e infecciones en este grupo de pacientes. La falta de estudios grandes y los resultados tan variables han evitado que se recomiende activamente la hipotermia como opción terapéutica para pacientes <35 semanas de edad gestacional por fuera de estudios clínicos, por lo que la prevención y el cuidado neurológico postnatal son de

suma importancia. Al momento se lleva a cabo un estudio que busca aclarar estos aspectos al comparar la hipotermia versus la normotermia en 168 pacientes con EHI entre 33 y 35 semanas de edad gestacional (clinicaltrials.gov NCT 01793129).

Puntaje de Apgar y grado de encefalopatía

A la fecha hay evidencia de que alteraciones neurológicas al nacimiento, como un puntaje de Apgar <7 al minuto se asocia a un detrimento medio de 8 puntos en el IQ a los 8 años¹⁰, y de que los pacientes catalogados como con “encefalopatía grado I” tienen mayores alteraciones del comportamiento a los 10 años que sus pares sin el antecedente de encefalopatía¹¹. Aunque no sabemos con seguridad qué tan dañino puede ser intubar, sedar y mantener en hipotermia a un bebé sin encefalopatía o con una encefalopatía leve, sí se ha visto que los estudios observacionales más recientes muestran mejores resultados que aquellos reportados en los estudios aleatorizados tradicionales. Esto pudiera deberse a que actualmente se tratan pacientes con grados más leves de encefalopatía que aquellos que fueron incluidos en los estudios iniciales^{10,11}.

La mayoría de recién nacidos con Apgar <7 a los 5 minutos crecen saludables, pero hay varios reportes de aumento del riesgo neurológico al compararlos con aquellos con mejores puntajes de Apgar¹². Los reportes incluyen mayor riesgo de complicaciones neurológicas, tanto tempranas –como convulsiones, hemorragia intracerebral, parálisis cerebral y epilepsia– como más tardías –como retardo mental, déficit de atención y alteraciones en el lenguaje y el habla–. Se recomienda entonces que todo recién nacido con Apgar <7 a los 5 minutos obtenga algún tipo de valoración adicional con toma de gases arteriales en la primera hora y valoraciones neurológicas seriadas (cada hora), especialmente si existe el antecedente de evento centinela o estado fetal no tranquilizador. Esto con el fin de detectar oportunamente a aquellos pacientes con EHI que pudieran beneficiarse de la terapia con HT¹³. Estudios recientes muestran cómo el Apgar a los 5 minutos, a pesar de ser un criterio subjetivo, es de fácil aplicación y continúa siendo un parámetro importante que se correlaciona bien con el desarrollo posterior de EHI¹⁴ e inclusive mejor que los marcadores bioquímicos¹⁵.

Ventana terapéutica

Los estudios tradicionales basaron la decisión del inicio de la HT en los estudios previos hechos por Gunn en fetos de oveja. Este tiempo de ventana, posteriormente, se correlacionó con el encontrado en otros modelos animales. En la práctica, vemos cómo numerosos aspectos –como dificultades para el traslado de pacientes que nacen fuera del centro de referencia, dificultades en el reconocimiento

y diagnóstico temprano de la EHI (principalmente las de grado leve o moderado), la no disponibilidad inmediata de los equipos, entre otras– pueden retrasar el inicio de la HT¹⁶.

Hoy sabemos que el tiempo de ventana terapéutica es inversamente proporcional a la severidad del insulto hipóxico isquémico y que, mientras más temprano se inicie la HT tras el evento, se mejoran los desenlaces¹⁷.

El estudio de Thorensen mostró mejores resultados en el aspecto motor al comparar hipotermia de inicio temprano (menor a 180 minutos) versus inicio tardío (mayor a 180 minutos) en 80 RNT¹⁸. El estudio de Young mostró menor incidencia de convulsiones tanto clínicas como eléctricas y menor tiempo de ventilación mecánica y de estancia hospitalaria en neonatos a los que se les inició HT en la primera hora de vida¹⁹.

En la actualidad no tenemos evidencia suficiente que nos permita saber si la HT iniciada más allá de las 6 horas de vida ofrece beneficios similares al compararla con el tiempo de ventana tradicional. Existen estudios pequeños, como el de Smit, que contó con 11 pacientes sometidos a HT con una edad promedio de 7,8 horas de vida y que alcanzaron la temperatura objetivo a las 10,5 horas de vida sin encontrar peores desenlaces que los observados en los estudios tradicionales²⁰. También se esperan las conclusiones de un estudio que compara los resultados (muerte y discapacidad a los 18 y 24 meses) en 168 pacientes con EHI y edades entre 6 y 24 horas luego del nacimiento que serán aleatorizados, ya sea para recibir HT o para permanecer en el grupo control sin hipotermia²¹.

La evidencia clínica o experimental disponible a la fecha nos muestra que la HT no es dañina, al menos en las primeras 9 horas de vida; que tras este tiempo no parece haber ningún beneficio terapéutico; y que, pasadas las 12 horas tras un insulto hipóxico isquémico severo, la hipotermia aumenta el daño en modelos con ratas.²² Es por todo esto que, por ahora, se mantiene la recomendación de inicio de hipotermia en las primeras 6 horas de vida o antes, si es posible, y que se alienta a iniciar la hipotermia desde el sitio de origen de neonato afectado (ya sea en forma pasiva o activa), manteniendo la temperatura dentro del rango de 32,5 °C a 34 °C rectal o entre 33,5 °C a 35 °C axilar, y continuándola durante el transporte, con el fin de ganar tiempo valioso²³.

Duración y profundidad de la hipotermia terapéutica

Los protocolos actuales, basados en un enfriamiento de 34 °C y una duración de 72 horas de la HT, se basan en lo encontrado en los estudios hechos con animales, en los que se demostró que la fase secundaria de convulsiones y edema en donde ocurre la mayoría de la muerte neuronal, se resuelve entre las 48 y 72 horas tras el evento hipóxico isquémico, por lo que el enfriamiento moderado durante este período de tiempo mejorará los desenlaces, sin producir deterioro de rebote luego del recalentamiento²⁴.

El estudio de Shankaran exploró tanto una duración más prolongada de la HT (120 horas), como una temperatura más baja (32 °C). El estudio fue detenido al llegar al 50% del reclutamiento, pues los resultados preliminares indicaron que no había beneficios adicionales sobre el estándar de 72 horas y 33,5 °C y, que, además, podría haber preocupaciones en cuanto a la seguridad de los pacientes²⁴.

Terapias coadyuvantes a la hipotermia terapéutica

Melatonina

La melatonina es una molécula neuroendocrina secretada naturalmente por la glándula pineal en respuesta a los estados de luz y oscuridad del ambiente. Su efecto más conocido es sobre los ritmos circadianos, pero también influencia numerosas funciones fisiológicas, incluyendo el crecimiento y el desarrollo, la reproducción y la respuesta inmune. Se ha visto que los niveles de melatonina aumentan progresivamente durante el tercer trimestre de la gestación, cruzando la placenta y la barrera hematoencefálica fetal. Luego del nacimiento, se cree que tiene un papel importante en el desarrollo del cerebro²⁵⁻²⁷.

La melatonina tiene propiedades antioxidantes porque neutraliza radicales de oxígeno y nitrógeno y estimula la producción y acción de enzimas con efecto antioxidante y antiinflamatorio al prevenir la conversión del factor nuclear kappa beta a células B activadas y, por ende, disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias, disminuyendo el reclutamiento de neutrófilos a los sitios inflamados y disminuyendo la producción de factor de crecimiento endotelial y antiapoptóticas, al proteger a las mitocondrias y favorecer las respuestas de reparación y rescate celular²⁵⁻²⁷.

La melatonina ha demostrado tener efectos neuroprotectores en estudios con modelos animales de EHI, usándose tanto sola, como en combinación con HT. En humanos, contamos con el estudio de Aly, en el que se analizaron 45 neonatos: 15 pacientes control sanos y 30 pacientes con EHI aleatorizados para recibir tratamiento con HT sola (15 pacientes) y HT junto con melatonina oral 10 mg/k (15 pacientes). Se encontró que el grupo de HT y melatonina tuvo menor cantidad de convulsiones, menores anomalías en la sustancia blanca en la RMN y mejor sobrevivida a los 6 meses sin anomalías en el neurodesarrollo. Es importante mencionar que en el grupo de HT sola había 4 pacientes con EHI severa, mientras que en el grupo de HT y melatonina solo había 2 pacientes con estas características, lo cual puede ser un factor importante a considerar al analizar los resultados²⁸.

En 2011 un grupo internacional de neurocientíficos ubicó la melatonina en el primer puesto dentro de un grupo de 13 terapias con potencial neuroprotector en neonatos²⁹.

Xenón

En la actualidad el Xenón es un gas aprobado en Europa para uso como anestésico y usualmente es bien tolerado. Es un antagonista potente del N-metil D-aspartato (NMDA) y su uso en conjunto con la hipotermia ha mostrado un beneficio neuroprotector con resultados histológicos y funcionales favorables en estudios con animales.³⁰ Los altos costos, la necesidad de equipos especiales para su administración, la ventana terapéutica estrecha para su uso y la falta de estudios grandes en animales hacen que aún sea difícil su uso para estudios clínicos en humanos²⁵⁻²⁷.

Disponemos de dos publicaciones: la primera, con 14 neonatos, que mostró que la administración de Xenón en conjunto con la HT no aumentó la incidencia de efectos adversos durante el tiempo de tratamiento ni a los 18 meses de edad³¹; la segunda, que comparó la mortalidad y la reducción en la relación Lactato/N-acetil aspartato en 96 neonatos a término aleatorizados en 2 grupos: HT estándar versus HT con Xenón al 30% (46 pacientes en cada grupo) sin lograr encontrar diferencias estadísticamente significativas en los resultados entre ambos grupos³².

N acetil cisteína

La N acetil cisteína (NAC) tiene la capacidad de barrer los radicales libres de oxígeno y restaurar los niveles intracelulares de glutatión por lo que disminuye el daño por reperfusión, la inflamación y la producción de óxido nítrico en estudios realizados con modelos de adultos con isquemia cerebral. En estudios animales en

donde se combina la NAC con hipotermia, se ha visto reducción en la pérdida de volumen cerebral y un aumento en la mielinización³³.

En humanos hay evidencia preliminar de beneficio clínico debido a un estudio en el que se usó NAC en 194 RNPT para disminuir el riesgo de enfermedad pulmonar crónica. Aunque el estudio no demostró que se modificara la incidencia de esta patología, sí mostró disminución en un 39% de la incidencia de leucomalacia periventricular en el grupo que recibió la NAC³⁴.

Eritropoyetina

La eritropoyetina (Epo) es una citoquina con varias funciones, además de la conocida como factor de crecimiento hematopoyético. Las neuronas, las células gliales y las células endoteliales en el SNC tienen receptores para la Epo, pues esta tiene un papel importante en la proliferación y diferenciación de estas células, así como efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos. Se ha visto cómo luego de una injuria cerebral severa se incrementan los receptores de Epo y, como en modelos animales, se aumenta el daño cerebral isquémico si se suprimen los niveles endógenos de Epo o los receptores de la misma. Así mismo, la Epo tiene un papel como un precondicionador, ya que al aumentar sus niveles luego de un período de hipoxia leve, protege el cerebro y reduce el daño si ocurre un segundo evento hipóxico, convirtiéndose en una terapia neuro protectora promisoriosa para favorecer la reparación neuronal en la fase terciaria de la EHI²⁵⁻²⁷.

Estudios en animales y humanos han mostrado que la administración de dosis altas de Epo es segura y tiene un efecto neuroprotector³⁵. Estudios clínicos muestran que la combinación de HT con administración de Epo mejora los resultados radiológicos y los puntajes en las pruebas de neurodesarrollo a los 12 y 24 meses³⁶.

Otras terapias

Alopurinol y oxypurinol

Es el único medicamento investigado para terapia antenatal, cruza fácilmente la barrera placentaria y pueden detectarse niveles terapéuticos en sangre del cordón a los 20 minutos de su administración oral o venosa a la madre. Tiene efectos como quelante de radicales de hierro y barredor de radicales libres. Los resultados a corto plazo en casos de mujeres con embarazo a término en parto y con sospecha de hipoxia fetal muestran que su efecto protector es género-dependiente

pues solo los fetos de sexo femenino parecen mostrar beneficio (disminución de marcadores de hipoxia en sangre del cordón) tras la administración de este medicamento a la madre³⁷.

Se han realizado estudios para el uso de alopurinol como terapia neuroprotectora postnatal; sin embargo, la revisión de Cochrane realizada en 2012 no hace ninguna recomendación al respecto debido a la falta de estudios disponibles con suficiente poder estadístico³⁸.

Postacondicionamiento isquémico remoto

El post acondicionamiento isquémico remoto (PAIR) se refiere a una respuesta adaptativa que ocurre en todas las especies de mamíferos en la que dosis pequeñas y subletales de un agente nocivo protegen a un individuo de dosis mayores y letales del mismo agente. El preacondicionamiento isquémico consiste en períodos isquémicos cortos que protegen contra la muerte celular durante eventos isquémicos mayores. Se cree que esto ocurre de manera natural en el útero cuando las contracciones uterinas producen períodos cortos de hipoflujo sanguíneo al feto. El postacondicionamiento isquémico nace de estas observaciones y consiste en realizar períodos intermitentes y subletales de isquemia después de que se produjo un evento celular isquémico grande y letal. Este postacondicionamiento es efectivo si se realiza en un órgano no vital (por ejemplo, las extremidades) y distante del órgano vital que se desea proteger (el cerebro)³⁹.

Los mecanismos por los cuales el PAIR produce neuroprotección aún no se entienden en su totalidad, pero se cree que están involucradas 3 vías interconectadas: la vía neuronal, la vía humoral y la respuesta sistémica. En respuesta a un estímulo isquémico lejano, estas 3 vías convergen en el cerebro, produciendo aumento en el flujo sanguíneo cerebral, atenuando la neuroinflamación y, a nivel celular, activando cascadas de señales neuroprotectoras que incluyen modulación genética y epigenética. En última instancia, estas modificaciones protegen la integridad mitocondrial, reduciendo las demandas energéticas, incrementando la supervivencia celular y promoviendo mecanismos reparadores³⁹.

En modelos neonatales con animales, el PAIR reduce las zonas de infarto y la isquemia global y ha demostrado ofrecer una ventana terapéutica extendida para su aplicación (24 horas). En un estudio realizado en cerdos recién nacidos, se realizaron 4 ciclos de 10 minutos de isquemia y reperfusión de ambas extremidades inferiores iniciados inmediatamente luego de la reanimación, observando una protección de la sustancia blanca y una disminución de la inflamación y de la muerte neuronal. Adicionalmente, se evidenció una atenuación en el aumento en la relación Lactato/N acetil aspartato y un incrementando los niveles globales de

ATP lo cual se ha asociado a un mejor pronóstico en los estudios clínicos realizados en los recién nacidos humanos⁴⁰.

Células madre

Las células nucleadas provenientes del cordón umbilical se han usado exitosamente como trasplante alogénico en el tratamiento del cáncer y de algunas enfermedades genéticas. *In vitro* tienen la propiedad de diferenciarse de células con características de neuronas, oligodendrocitos, astrocitos y células de la microglia, por lo que se han estudiado como parte del tratamiento de la HIE. Estudios en los que se han inyectado células humanas del cordón umbilical a roedores luego de un insulto hipóxico isquémico han demostrado mejorar los resultados tanto anatómicos como neurocomportamentales^{41,42}.

Se cree que este efecto se da vía paracrina, pues no se ha documentado integración directa de estas células al sistema nervioso central ni efectos proliferativos directos. Su uso documentado en humanos se ha dado principalmente en pacientes no neonatos con parálisis cerebral, mostrando beneficios leves en algunos de ellos. Los pocos estudios en neonatos humanos han mostrado que el uso de células madre provenientes de cordón umbilical para el tratamiento de la EHI es una opción posible y segura, pero aún carecemos de estudios grandes y con mayor peso estadístico que evalúen su impacto sobre los desenlaces y permitan recomendar su uso en esta patología⁴³.

Recomendaciones de manejo a la luz de la evidencia

En sala de partos

- Reanimar adecuadamente en sala de partos según guías actualizadas.
- Evitar el uso de oxígeno al 100%: demora más tiempo en normalizar el patrón respiratorio, genera cicatrices bioquímicas persistentes y tiene mayor mortalidad al compararlo con O₂ al 21%⁴³.
- Apagar la fuente de calor al lograr reestablecer la frecuencia cardíaca (hipotermia pasiva), manteniendo siempre la temperatura dentro de rangos descritos.
- Asignar puntuación de Apgar al minuto, 5 minutos y 10 minutos. Se consideran de riesgo los pacientes con Apgar menor o igual a 5 a los 5 minutos o menor a 7 si tuvieron evento centinela o estado fetal no tranquilizador (EFNT). A estos pacientes se les debe solicitar gases arteriales, ya sea tomados del paciente

o del cordón umbilical y realizarles valoraciones neurológicas seriadas (cada hora) pues la encefalopatía puede no ser evidente al inicio.

Detección del paciente con EHI: Evidencia de encefalopatía hipóxico isquémica moderada o severa definida por los criterios A, B y C

- A. Apgar y Gasimetría: Recién nacido mayor o igual a 35 semanas de gestación y 1.800 gr de peso que presente al menos uno de los siguientes:
- Calificación Apgar menor o igual a 5 a los 5 minutos de vida o menor a 7 si hubo evento centinela o EFNT.
 - Resucitación continua: necesidad de ventilación con presión positiva (VPP) por intubación endotraqueal o máscara de ventilación a los 10 minutos después del nacimiento.
 - Gases arteriales (GA):
 - pH del cordón Umbilical o pH Arterial menor de 7.00 o exceso de base mayor a -16 mmol/L en la primera hora después del nacimiento.
 - Si no hay GA o los GA tienen un pH entre 7.01 y 7.15 y EB entre -10 a -15.9. Considerar hipotermia si hay cualquiera de las dos siguientes:
 - Evento centinela claro acompañado de Apgar menor o igual a 5 a los 5 minutos de vida.
 - Necesidad de VPP prolongada o intubación en sala de partos (10 minutos).
- B. Examen neurológico: Estado alterado de conciencia (como se muestra en letargo, estupor o coma) y al menos uno de los siguientes:
- Hipotonía.
 - Reflejos anormales, incluyendo motor ocular común o anomalías pupilares.
 - Ausencia o succión débil.
 - Convulsiones clínicas.

Se debe tener en cuenta que la encefalopatía moderada puede no ser evidente en las primeras horas y confundirse con una leve, especialmente si el paciente ya viene con hipotermia pasiva, por lo que se recomienda evaluar el estado neurológico cada hora y aplicar distintas escalas de valoración (Sarnat y Sarnat, Sarnat y Sarnat modificado, Thompson).

- * Si el recién nacido cumple el criterio (A) y (B) inicie monitoreo aEEG. Si no dispone de este, bájese en los criterios A y B para el inicio de la hipotermia.
- * Si el recién nacido es paralizado, asuma una evaluación anormal del criterio (B) y proceda con el criterio (C).

- C. EEGa: Realice un electroencefalograma de amplitud (EEGa) por al menos 20 minutos, en el que se demuestre una anomalía moderada o severa con una puntuación de 2 (discontinuo anormal) o 3 (estallido supresión) o convulsiones.
- El EEGa se puede realizar después de la primera hora de vida del recién nacido.
 - Un EEGa normal al inicio no descarta la encefalopatía. La lectura puede presentar hasta 13% de falsos negativos; prima la clínica.
 - El EEGa no se debe realizar en los primeros 30 minutos después de comenzar el uso de anticonvulsivos porque esto puede causar supresión del EEG.
- D. Inicio de Hipotermia Terapéutica: Idealmente en las primeras 6 horas de vida (fase latente), pero mientras más temprano, mejor. Se mantiene por 72 horas y, posteriormente, se hace un recalentamiento lento (0,5 °C/hora) para evitar la aparición de convulsiones y la apoptosis cortical. Recordar que la EHI es una enfermedad sistémica y, como tal, el paciente en hipotermia requiere monitorización y cuidado atento de todos los sistemas corporales con el fin de evitar el daño neurológico secundario y no empeorar el pronóstico.

Bibliografía

1. Hypothermia and Neonatal Encephalopathy. Pediatrics Committee on Fetus and Newborn 2014;133;1146.
2. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2013;(1):CD003311.
3. Laptook AR. Birth Asphyxia and Hypoxic-Ischemic Brain Injury in the Preterm Infant. Clin Perinatol. 2016;43(3):529-45.
4. Chalak LF, Rollins N, Morriss MC, Brion LP, Heyne R, Sanchez PJ. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation. J Pediatr 2012;160:388-94.
5. Schmidt JW, Walsh WF. Hypoxic ischemic encephalopathy in preterm infants. J Neonatal Perinatal Med 2010;3:277-84.
6. Bennet L, Roelfsema V, George S, et al. The effect of cerebral hypothermia on White and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep. J Physiol 2007;578:491-506.
7. Smit E, Liu X, Jary S, Cowan F, Thoresen M. Cooling neonates who do not fulfil the standard cooling criteria – short- and long-term outcomes. Acta Paediatr 2015;104(2):138-45.
8. Rao R, Trivedi S, Vesoulis Z, Liao SM, Smyser CD, Mathur AM. Safety and Short-Term Outcomes of Therapeutic Hypothermia in Preterm Neonates 34-35 Weeks Gestational Age with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. J Pediatr. 2017;183:37-42.
9. Walsh W. Report of a pilot study of Cooling four preterm infants 32-35 weeks gestation with HIE. J Neonatal Perinatal Med. 2015;8:47-51.

10. Odd DE, Lewis G, Whitelaw A, Gunnell D. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *Lancet* 2009;373:1615-22.
11. van Handel M, Swaab H, de Vries LS, Jongmans MJ. Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *J Pediatr Psycho* 2010;35:(3)286-95.
12. Ehrenstein V, Pedersen L, Grijota M, Nielsen GL, Rothman KJ, Sørensen HT. Association of apgar score at five minutes with long-term neurologic disability and cognitive function in a prevalence estudy of Danish conscripts. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:14.
13. Pérez JM. Correlation between Apgar score and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Rev Assoc Med Bras* 2015;61(3):193.
14. White CR, Doherty DA, Henderson JJ, Kohan R, Newnham JP, Pennell CE. Accurate prediction of hypoxic-ischaemic encephalopathy at delivery: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep;25(9):1653-9.
15. Jones R, Heep A, Odd D. Biochemical and clinical predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;8:1-6.
16. Thoresen M. Who should we cool after perinatal asphyxia? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(2):66-71.
17. Iwata O, Iwata S, Thornton JS, De Vita E, Bainbridge A, Herbert L, Scaravilli F, et al. "Therapeutic time window" duration decreases with increasing severity of cerebral hypoxia-ischaemia under normothermia and delayed hypothermia in newborn piglets. *Brain Res.* 2007;1154:173-80.
18. Thorensen M, Tooley J, Liu X, Jary S, Fleming P, Luyt K, et al. Time is brain: startin therapeutic hypothermia within three hours after birth improves motor outcome in asphyxiated newborns. *Neonatology* 2013;104:228-33.
19. Young-Ah Youn, Ji Hoon Kim, Sook-Kyung Yum, Cheong-Jun Moon, In-Goo Lee, In Kyung Sung. The hospital outcomes compared between the early and late hypothermia-treated groups in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med,* 2016;29(14):2288–2292.
20. U.S. National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov [Internet]. 2008 [citado 15 de abril de 2017]. Late hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00614744>
21. Sabir H, Scull Brown E, Liu X, Thorensen M. Immediate hypothermia is not neuroprotective after severe hipoxia-ischemia and is deleterious when delayed by 12 hours in neonatal rats. *Stroke* 2012;43:3364-70.
22. Sussman CB, Weiss MD. While Waiting: Early Recognition and Initial Management of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Adv Neonatal Care* 2013;13(6):415-23.
23. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, et al. Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014; 312(24):2629–2639.
24. Hassell KJ, Ezzati M, Alonso-Alconada D, Hausenloy DJ, Robertson NJ, Hassell KJ, et al. New horizons for newborn brain protection: enhancing endogenous neuroprotection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F541–F552.
25. Cilio MR, Ferriero DM. Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(5):293-8.
26. Bel Fv, Groenendaal F. Drugs for neuroprotection after birth asphyxia: Pharmacologic adjuncts to hypothermia. *Semin Perinatol.* 2016;40(3):152-9.
27. H Aly, H Elmahdy, M El-Dib, M Rowisha, M Awny, T El-Gohary, M Elbatch, M Hamisa and A-R El-Mashad. *Journal of Perinatology* 2015;35:186–191.
28. Robertson NJ, Tan S, Groenendaal F, et al. Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *J Pediatr* 2012;160:544–52 e4.

29. Thoresen M, Hobbs CE, Wood T, Chakkarapani E, Dingley J. Cooling combined with immediate or delayed xenon inhalation provides equivalent long-term neuroprotection after neonatal hypoxia-ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29:704 e14.
30. Dingley J, Tooley J, Liu X, Scull-Brown E, Elstad M, Chakkarapani E, Sabir H, Thoresen M. Xenon Ventilation During Therapeutic Hypothermia in Neonatal Encephalopathy: A Feasibility Study. *Pediatrics*. 2014;133(5):809-18.
31. Azzopardi D, et al. Moderate hypothermia within 6 h of birth plus inhaled xenon versus moderate hypothermia alone after birth asphyxia (TOBY-Xe): a proof-of-concept, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):145-153.
32. Jatana M, Singh I, Singh AK, Jenkins D. Combination of systemic hypothermia and N-acetylcysteine attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res*. 2006;59(5):684-9.
33. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-Acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:713e9.
34. Wu YW, Bauer LA, Ballard RA, et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. *Pediatrics* 2012;130:683-91.
35. Wu YW, Mathur AM, Chang T, McKinstry RC, Mulkey SB, Mayock DE, et al. High-Dose Erythropoietin and Hypothermia for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Phase II Trial. *Pediatrics*. 2016;137(6):1-13.
36. Kaandorp JJ, et al. Maternal allopurinol administration during suspected fetal hypoxia: a novel neuroprotective intervention? A multicentre randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F216-23.
37. Chaudhari T, McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD006817.
38. Saxena P, Newman MA, Shehatha JS, et al. Remote ischemic conditioning: evolution of the concept, mechanisms, and clinical application. *J Card Surg* 2010;25:127-34.
39. Ezzati M, Bainbridge A, Broad KD, et al. Limb remote ischemic post-conditioning protects cerebral white matter in a piglet model of perinatal asphyxia. *The Neonatal Society*. 2015;4118:305.
40. Meier C, Middelani J, Wasielewski B, Neuhoff S, Roth-Haerer A, Gantert M, et al. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res* 2006;59:244-9.
41. Pimentel-Coelho PM, Magalhaes ES, Lopes LM, deAzevedo LC, Santiago MF, Mendez-Otero R. Human cord blood transplantation in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic brain damage: functional outcome related to neuroprotection in the striatum. *Stem Cells Dev* 2010;19:351-8.
42. Cotten CM, Murtha AP, Goldberg RN, et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2014;164:973-9.
43. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, et al. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2008;94:176-82.



Nuevas aproximaciones al diagnóstico de las infecciones congénitas

ÁLVARO HOYOS ORREGO¹

Las infecciones durante el embarazo son eventos frecuentes que pueden pasar desapercibidos para la madre o que pueden causar signos y síntomas inespecíficos y autolimitados (por ejemplo, fiebre y síntomas constitucionales). Algunos agentes infecciosos que colonizan o causan infección en la madre (con o sin desarrollo de la enfermedad) tienen la potencial capacidad de transmitirse al feto o al recién nacido. Las infecciones congénitas pueden ocurrir durante la gestación –prenatal– (*Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*), el parto –perinatal– (herpes virus humano tipo 1 y 2 -HVH-, *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B) y en el postparto –postnatal–, por ejemplo, a través de la leche materna (VIH, *Brucella melitensis*, virus linfotrópico humano -VLTH- 1 y 2)¹⁻³.

Las consecuencias de las infecciones congénitas varían dependiendo de si la infección ocurre *in utero*, durante el parto o en el postparto. Las infecciones que ocurren *in utero* pueden resultar en reabsorción del embrión (infección en las primeras semanas de gestación), abortos, mortinatos (muerte de un feto mayor de 1.000 gr o >28 semanas de gestación), malformaciones, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), prematuridad, enfermedad aguda *in utero*, secuelas de una infección crónica postnatal o infección asintomática. Las infecciones ocurridas durante el parto o el postparto temprano pudieran resultar en enfermedad sistémica grave (enfermedad invasora por *S. agalactiae* o HVH 1 y 2) que lleve a la muerte o al desarrollo de una infección postnatal persistente (VIH, virus hepatitis B -VHB-). Algunas infecciones adquiridas *in utero* o intraparto pudieran llevar a enfermedad de inicio tardío (coriorretinitis por *T. gondii*, inmunodeficiencia por VIH, sordera por citomegalovirus -CMV--)¹⁻³.

1 Médico Pediatra, subespecialista en Enfermedades Infecciosas y Microbiología de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

Otro factor determinante en el desenlace de las infecciones congénitas *in utero* es el tiempo en el que ocurre la infección. Las infecciones que se presentan en el primer y segundo trimestre de la gestación tienden a ser más graves para el feto que las que ocurren en el último trimestre. Por ejemplo, la infección fetal por el virus rubeola, que ocurre antes de la semana 11 del embarazo, es uniformemente teratogénica; en cambio, la infección que se da luego de la semana 16 no suele asociarse con defectos en el recién nacido. Para *Toxoplasma gondii*, la primoinfección materna durante el primer trimestre de la gestación implica un riesgo de transmisión de <10%, pero una afectación fetal de 60% o más. Para la primoinfección por *Toxoplasma gondii* que ocurre en el último trimestre, la transmisión puede ser tan alta como del 80%; sin embargo, la gran mayoría de los recién nacidos serán asintomáticos¹⁻⁴.

Agentes etiológicos comunes en infecciones congénitas

El acrónimo TORCH se ha utilizado para referirse a los agentes infecciosos más comunes implicados en las infecciones congénitas. TORCH es el término clásico para referirse al síndrome infeccioso causado por los agentes *T. gondii*, *T. pallidum*, virus rubeola, CMV y HVH 1 y 2 (herpes simplex). En la medida en que se han mejorado los métodos diagnósticos y se han reconocido nuevos agentes como causantes de infecciones congénitas, se ha propuesto extender el acrónimo al término TORCHES CLAP que incluiría a enterovirus, sífilis –*T. pallidum*–, virus varicela zoster –VVZ– (*chickenpox*), enfermedad de Lyme –*Borrelia burgdorferi*–, AIDS –por sus siglas en inglés– o síndrome de inmunodeficiencia adquirido y parvovirus B-19¹⁻³.

Es importante destacar que, según las condiciones epidemiológicas de cada región (en este caso, Suramérica) y del individuo, habría que considerar otros agentes etiológicos potenciales, por ejemplo: *Mycobacterium tuberculosis*, virus Zika, *Trypanosoma cruzi*, VLTH 1 y 2, virus dengue, *Plasmodium* spp., *Listeria monocytogenes*, VHB, parvovirus B-19, virus de la coriomeningitis linfocítica, entre otros¹⁻³.

Acrónimo y agentes etiológicos frecuentes en infecciones congénitas¹⁻³:

- T: *T. gondii*.
- O: *T. pallidum*, *M. tuberculosis*, *T. cruzi*, virus Zika, *Plasmodium* spp., virus dengue, varicela zoster virus (VZV), enterovirus, virus linfotrópico humano (VLTH) 1 y 2, *L. monocytogenes*, parvovirus B-19, virus hepatitis B (VHB), virus de la coriomeningitis linfocítica, entre otros.
- R: Virus rubeola.
- C: Citomegalovirus (CMV).
- H: Herpes virus humano (HVH) 1 y 2 (herpes simplex).

Preguntas a responder ante la sospecha de infección congénita en un feto o recién nacido

Tal vez el aspecto más importante en el enfoque del feto o recién nacido con sospecha de infección congénita es la historia clínica materna; esta debe incluir información muy precisa sobre la epidemiología (factores de riesgo para infecciones comunes) de la madre y su pareja, procedencia geográfica, antecedentes de episodios agudos infecciosos durante la gestación (independientemente de la intensidad de los síntomas), inmunizaciones y vacunaciones, características de los servicios públicos, contacto con animales (domésticos, mascotas o de granja), antecedentes de enfermedades previas al embarazo y durante el embarazo, estudios serológicos, microbiológicos y moleculares (en caso de haberse realizado), imágenes y reportes de las ecografías gestacionales y, finalmente, evaluación clínica del recién nacido. En la Tabla 1 se presenta un listado de preguntas dirigidas, comentarios y potenciales agentes implicados.

Características clínicas comunes en infecciones congénitas

Muchos de los agentes implicados en infecciones congénitas desencadenan en el feto y el recién nacido una serie de manifestaciones clínicas comunes. Esto último no permitiría, con base en los hallazgos del examen físico y de laboratorios básicos, discriminar entre diferentes agentes. Son manifestaciones clínicas comunes para las infecciones causadas por virus rubeola, CMV, *T. gondii*, HVH 1 y 2, *T. pallidum* y enterovirus las siguientes: hepatoesplenomegalia, ictericia, neumonitis, petequias o púrpura –*blueberry muffin baby* por eritropoyesis extramedular–, meningoencefalitis, leucopenia, anemia o trombocitopenia¹⁻³. Sin embargo, no todas las infecciones por los anteriores agentes mencionados desencadenarán en un momento dado toda la constelación de síntomas y signos mencionados (infección diseminada con compromiso multisistémico). Existen situaciones en las que la infección parece compartimentalizada; es decir, restringida a un solo órgano o sistema. Este es el caso de la coriorretinitis por *T. gondii* o lesiones estructurales graves sobre el sistema nervioso central por CMV o virus Zika¹⁻³.

Algunas manifestaciones clínicas en el recién nacido son características para un determinado agente; la ausencia de ciertos hallazgos clínicos también pudiera orientar hacia una determinada etiología (Tabla 2)^{1-3,5,6}.

Tabla 1. Información requerida en el enfoque del feto o recién nacido con sospecha de infección congénita

Preguntas dirigidas	Comentario	Posibles agentes implicados o condiciones médicas
¿Consumo de sustancia psicoactivas o alcohol?	En la madre o su pareja.	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VHB, <i>T. pallidum</i> .
¿Procedencia urbana o rural?	Áreas endémicas por presencia de vectores.	Virus dengue, virus Zika, <i>T. cruzi</i> , <i>Plasmodium</i> spp.
¿Fiebre, brote, adenopatías u otros síntomas constitucionales?	Sugiere infección aguda.	Virus dengue, virus Zika, <i>T. gondii</i> , VIH, CMV, parvovirus B-19, virus rubeola, enterovirus, <i>Plasmodium</i> spp., <i>T. pallidum</i> .
¿Contacto con gatos o animales de granja?	Contacto directo o indirecto con sus desperdicios o con productos lácteos artesanales.	<i>T. gondii</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>B. melitensis</i> .
¿Servicios públicos?	Ausencia de agua potable y alcantarillado.	<i>T. gondii</i> , enterovirus.
¿Enfermedades previas al embarazo?	Causas no infecciosas de RCIU.	Hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, tabaquismo, psicoactivos.
¿Enfermedades durante el embarazo?	Causas no infecciosas de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). <i>Hidrops</i> fetal.	Preeclampsia, diabetes gestacional, isoimmunización, embarazo múltiple, madre adolescente o añosa.
¿Esquema de vacunaciones o inmunizaciones recientes?	La presencia de un esquema de vacunaciones completo reduce el riesgo de ciertas infecciones transmisibles al feto.	Virus rubeola, VZV.
¿Estudios serológicos, microbiológicos o moleculares?	Determinar exposición, inmunidad previa, infección aguda o estado portador en la madre; infección fetal por estudio molecular del líquido amniótico.	Agentes TORCH, entre otros.
¿Estudios por ecografía incluyendo valoración de III nivel?	Hallazgos ecográficos sugerentes de síndrome TORCH.	Hallazgos ecográficos sugerentes del síndrome TORCH: RCIU, microcefalia, ventriculomegalia, hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, cataratas, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, hepato/esplenomegalia, calcificaciones hepáticas, intestino ecogénico, ascitis fetal, <i>hidrops</i> fetal, oligoamnios, polihidramnios.
¿Hallazgos clínicos en el recién nacido?	Examen físico, hemograma, función hepática, ecografía cerebral y valoración de retinas.	Agentes TORCH, entre otros.

*Creación original

Tabla 2. Manifestaciones clínicas características vs. infrecuentes o ausentes para algunos agentes causantes de infecciones congénitas

Agente infeccioso	Manifestaciones clínicas características	Manifestaciones clínicas infrecuentes o ausentes
T. pallidum	Brote maculopapular o ampoloso, periostitis y osteocondritis.	RCIU, microcefalia, calcificaciones, coriorretinitis.
T. gondii	Coriorretinitis, calcificaciones encefálicas, hidrocefalia.	Prematuridad, RCIU, microcefalia.
CMV	RCIU, leucopenia, trombocitopenia, calcificaciones periventriculares, microcefalia, hepatitis.	Cardiopatía, cataratas.
HVH 1 y 2 (Manifestaciones clínicas de las infecciones que ocurren in utero)	Cicatrices cutáneas, cicatrices oculares, hidroanencefalia, microcefalia, cataratas.	Ictericia, RCIU.
VZV	Hipoplasia de extremidades, cicatrices cutáneas, atrofia cortical, coriorretinitis.	Cataratas, ictericia, hidrocefalia.
Virus rubeola	Cataratas, glaucoma, coriorretinitis o retinopatía, cardiopatía.	Microcefalia, calcificaciones intracerebrales, ictericia.
Virus Zika	Microcefalia grave, calcificaciones intracerebrales, artrogriposis.	RCIU, hepatoesplenomegalia, ictericia.
Enterovirus	Parálisis, miocarditis, adenopatías, brote máculo papular.	Cataratas, coriorretinitis, hidrocefalia.
Virus de la coriomeningitis linfocítica	Coriorretinitis, calcificaciones intracerebrales.	RCIU, hepatoesplenomegalia, leucopenia, trombocitopenia, ictericia.
Parvovirus B-19	Hidrops fetal no inmune, derrame pleural y pericárdico.	Hepatoesplenomegalia, anomalidades congénitas.

*Creación original

Particularidades y controversias para algunos de los agentes implicados en infecciones congénitas

Toxoplasma gondii (toxoplasmosis)

Toxoplasma gondii es un protozoo intracelular que infecta la mayoría de especies de animales de sangre caliente, incluyendo a los humanos. Perteneció a la familia *Sarcocystidae*, subfamilia *Toxoplasmatinae*, género *Toxoplasma*. Han sido aislados tres diferentes linajes clonales de *T. gondii*: genotipos I, II y III, los cuales difieren en virulencia y epidemiología. En los Estados Unidos y Europa, el genotipo II es el linaje responsable hasta del 80% de las infecciones congénitas^{7,8}. En los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida –SIDA– la mayoría de las cepas pertenecen al genotipo II. En Brasil se reportan de manera muy frecuente los genotipos I y el III en pacientes con coriorretinitis^{7,8}.

En nuestro medio contamos con relativa facilidad de acceso a las siguientes pruebas diagnósticas para toxoplasmosis:

1. ELISA para detección de anticuerpos IgG e IgM (técnicas de ELISA por quimioluminiscencia –QL–, electroquimioluminiscencia –EQL– e inmunonálisis por quimioluminiscencia –IAQL). Estas pruebas utilizan antígenos recombinantes de *T. gondii* y un proceso de 2 pasos con 2 anticuerpos, lo que aumenta la sensibilidad, pudiendo detectar anticuerpos de tipo IgM anti *Toxoplasma* hasta por 2 a 5 años).
2. Prueba de la avidéz para anticuerpos IgG (por técnica de ELISA).
3. ELISA para detección de anticuerpos IgA; 4. PCR^{7,8}.

Uno de los principales problemas al enfrentar un feto o recién nacido con sospecha de infección por *T. gondii* es la interpretación de las pruebas serológicas en la madre. Hoy en día, y gracias a las nuevas técnicas de ELISA (QL, EQL, IAQL) para detectar anticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA anti *Toxoplasma*, la dinámica en el tiempo de los marcadores serológicos cambió con respecto a lo que se conocía por pruebas antiguas como la aglutinación inmunoabsorbente (ISAGA), prueba de hemaglutinación indirecta y prueba de Sabin y Feldman^{7,8}. Las nuevas pruebas de ELISA para medir anticuerpos contra *Toxoplasma* son muy sensibles y permiten encontrar IgM anti *Toxoplasma* hasta por 5 años luego de la primoinfección; para IgA anti *Toxoplasma*, hasta por más de un año. Esto último, sumando a la seroprevalencia contra *T. gondii* de un 60% aproximadamente y a que las guías colombianas de toxoplasmosis en el embarazo recomiendan tamizar a todas las mujeres embarazadas con IgG e IgM anti *Toxoplasma*, ha traído como resultado una gran

proporción de mujeres embarazadas con resultados positivos para IgG e IgM anti *Toxoplasma* en su primera cita de control prenatal⁹.

Muchas de estas mujeres son “etiquetadas” con el diagnóstico de toxoplasmosis gestacional, lo que conlleva a una alta carga de estrés para las madres y un incremento considerable en recursos para estudios adicionales, como seguimientos ecográficos intensos, estudios serológicos adicionales, pruebas moleculares en líquido amniótico, inicio de espiramicina y estudios para toxoplasmosis congénita en el recién nacido, entre otros. A continuación, y para aclarar los anteriores conceptos se expone el siguiente caso clínico⁷⁻⁹.

Caso clínico. Paciente de 17 años, primigestante, natural y residente en Medellín. Inició controles prenatales en la semana 14 de gestación. Patologías previas al embarazo: negativas. Patologías durante el actual embarazo: toxoplasmosis. El diagnóstico de toxoplasmosis se realizó con base en las siguientes pruebas tomadas en la semana 17 de gestación: IgG *Toxoplasma* positiva 350 UI/mL por técnica de ELISA por quimioluminiscencia (QL); IgM *Toxoplasma* positiva 1.6 UI/mL por técnica de ELISA por QL. En su control prenatal no se consideró la prueba de IgG avides para *Toxoplasma* por la edad gestacional de la paciente (>16 semanas). Se inició espiramicina, seguimiento ecográfico por medicina materno fetal y prueba de PCR diagnóstica para *Toxoplasma* en líquido amniótico luego de la semana 18 de gestación.

¿Son válidos los resultados positivos de la IgG e IgM anti *Toxoplasma* para establecer el diagnóstico de toxoplasmosis gestacional? La respuesta es: no. Tanto la IgG como la IgM para *Toxoplasma* por la técnica de ELISA por QL pueden ser detectadas por años luego de la primoinfección; es decir, la infección, en este caso, pudo haber ocurrido antes del actual embarazo.

¿Tendría alguna utilidad la prueba de avides IgG *Toxoplasma* para tratar de confirmar la infección reciente? La respuesta es: sí. Al desconocer el momento en que la madre se pudo haber infectado, un resultado de la prueba de avides IgG para *Toxoplasma* reportado como bajo (según el punto de corte del laboratorio y la técnica utilizada) indicaría que la infección ocurrió recientemente (menos de 3 o 4 meses); sin embargo, un resultado de la prueba de avides reportado como alto no aclararía el diagnóstico, porque indicaría que la infección ocurrió hace ≥ 4 meses. En este caso la prueba de avides puede ser de utilidad, siempre y cuando el resultado reportado sea una baja avides.

¿Tiene utilidad la prueba de IgA anti *Toxoplasma* para aclarar el diagnóstico en este caso? La respuesta es: muy poca utilidad. Primero, la sensibilidad de la IgA oscila entre 50%-90%, es decir, tan bajo como un 50% (un resultado negativo no descartaría la infección reciente) o tan relativamente alto como el 90%. Además, la

IgA *Toxoplasma* positiva puede ser detectada inclusive por más de un año luego de la primoinfección; un resultado de IgA positivo en este caso no nos permitiría determinar con certeza en qué momento se infectó nuestra paciente.

¿En caso de no tener la disponibilidad para las pruebas de avidéz e IgA para *Toxoplasma*, qué alternativas podemos aplicar para tratar de esclarecer el diagnóstico de infección reciente en esta paciente? Lo primero es el seguimiento clínico y ecográfico juicioso. Segundo, un seguimiento periódico serológico con IgG e IgM anti *Toxoplasma*, utilizando siempre la misma técnica de laboratorio (en este caso ELISA por QL) e idealmente en el mismo laboratorio. Esto último es fundamental, ya que los valores reportados para IgG e IgM en UI/mL podrán ser comparables. En otras palabras, valores de IgG *Toxoplasma* positivos pero estables o en descenso y valores de IgM *Toxoplasmas* positivo pero estables o en descenso sugieren que la infección fue de tiempo atrás. Por el contrario, unos valores de IgG *Toxoplasma* positivos y en ascenso sugieren fuertemente que la infección es muy reciente; la sensibilidad y especificidad de la IgG anti *Toxoplasma* se encuentran >94%.

***Treponema pallidum* (sífilis)**

Treponema pallidum es una espiroqueta delgada y móvil que sobrevive solo por muy poco tiempo fuera del hospedero natural o reservorio, los humanos. Hasta el momento no se ha logrado cultivar en medios artificiales¹².

Como en otras infecciones congénitas, la sospecha de sífilis en el feto o recién nacido y su adecuado abordaje dependen de la información materna alrededor del diagnóstico de sífilis durante la gestación. En la Tabla 3 se expone la información que se debe extraer de la historia materna para una adecuada clasificación en uno de los escenarios propuesto por los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) del recién nacido con sospecha de exposición a la sífilis¹³. La información clínica del recién nacido y los niveles de los títulos por las pruebas no treponémicas en el bebé, por igual técnica que las de la madre, son también componentes necesarios para la clasificación en uno de los escenarios de los CDC¹³.

Tabla 3. Información requerida de la historia clínica materna para el adecuado abordaje diagnóstico del feto o recién nacido con sospecha de sífilis congénita.

Información requerida	Comentario
Clasificación clínica de la sífilis en la mujer embarazada según historia natural y estadios clínicos.	Sífilis primaria, secundaria o terciaria; sífilis latente temprana, tardía o indeterminada.
Tratamiento según la clasificación clínica de la sífilis.	2.4` UI de penicilina benzatínica (PB) dosis única o 2.4` UI de PB semanal por 3 semanas.
Respuesta serológica con pruebas no treponémicas al tratamiento instaurado según clasificación clínica.	Comportamiento de los títulos post tratamiento por VDRL o RPR.
Presencia de recaídas clínicas o serológicas.	Signos clínicos o elevación de los títulos por VDRL o RPR postratamiento.
Tratamiento de la pareja o parejas.	Medida epidemiológica que evitaría un posible nuevo contagio.

*Creación original

Existe controversia con lo recién publicado en la guía de práctica clínica para la atención de la sífilis gestacional y congénita del Ministerio de Salud y la Protección Social por considerar un tratamiento adecuado para prevenir la sífilis congénita el haber recibido la madre al menos una dosis de penicilina benzatínica de 2.4`UI aplicada 30 días o más antes del momento del parto¹⁴. Lo anterior podría no coincidir con lo recomendado por los CDC y la Academia Americana de Pediatría, quienes consideran que un tratamiento adecuado depende de la clasificación de la sífilis materna según historia natural y estadios clínicos. Por ejemplo, una sífilis latente indeterminada requerirá 3 dosis de penicilina benzatínica, o una recaída clínica o serológica de una sífilis primaria o secundaria requeriría un nuevo tratamiento con 3 dosis de penicilina benzatínica^{12,13}.

La gran mayoría de recién nacidos con sospecha de sífilis congénita son asintomáticos al nacimiento y sus pruebas serológicas no treponémicas serán de difícil interpretación por la transferencia pasiva de anticuerpos desde sus madres. Por lo tanto, el diagnóstico de sífilis congénita en el bebé se hace con base en la información materna en la gran mayoría de los casos. Son muy pocos los bebés infectados que presentarán signos de sífilis congénita temprana. Solo los escenarios 1 y 2 de los CDC son considerados casos de sífilis congénita. Los escenarios 3 y 4 se consideran exposiciones a la sífilis con muy baja posibilidad de infección vertical^{12,13}.

Citomegalovirus

El CMV es un virus universalmente distribuido y no presenta variaciones estacionales. Es el más grande de los herpesvirus humanos y pertenece a la subfamilia β dentro de la familia *Herpesviridae*. El CMV se replica en el interior del núcleo de la célula infectada y forma unas inclusiones nucleares grandes, las cuales representan agregados de la nucleocápside (células citomegálicas)¹⁵. La susceptibilidad a la infección es universal e infecta casi cualquier célula; presenta especial tropismo por las células neuronales, epiteliales, monocitos, macrófagos, epitelios de glándulas excretoras y riñón. El citomegalovirus se elimina por diferentes líquidos y secreciones corporales por tiempos prolongados luego de la primoinfección, lo que lo hace altamente contagioso¹⁵.

En países desarrollados, la infección congénita por CMV es la causa más común de infección intrauterina; además, es la primera causa infecciosa de sordera neurosensorial, retraso sicomotor y retardo mental. En los Estados Unidos (EEUU) la prevalencia global en el recién nacido (RN) es del 0,64% (0,2%-2,2%), lo que equivale a 40.000 casos y unas 400 muertes anuales¹⁶.

La infección por CMV congénito en los EEUU sobrepasa al síndrome fetal alcohol, síndrome de Down, la espina bífida y a la infección vertical por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como causa de discapacidad pediátrica a largo plazo¹⁷. En Colombia no se conoce la frecuencia de la infección congénita, pero se estima que podría ser más baja que en países desarrollados debido a una proporción más alta de seroprevalencia (IgG CMV+) en mujeres adultas y en edad reproductiva¹⁸.

Los factores relacionados con una más alta prevalencia de la infección por CMV son: pobreza y bajos ingresos, edad materna >30 años, raza diferente a la blanca, bajo nivel educacional, contacto cercano con niños, pobres normas de higiene y lactancia materna por más de 6 meses^{18,19}. Muchos de los anteriores factores relacionados con la infección están presentes en la población de mujeres embarazadas que consultan a la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB).

Infección fetal y desenlace post natal: El riesgo de transmisión al feto es del 30% al 40% luego de que una mujer seronegativa para CMV (IgG CMV-) se infecte por primera vez durante el embarazo. En las mujeres seropositivas (IgG CMV+) en quienes ocurre reinfección o reactivación, el riesgo de transmisión al feto es del 1%, aproximadamente. Sin embargo, existe una relación inversa entre la infección primaria materna y las secuelas clínicas, siendo más baja la transmisión en los 2 primeros trimestres, pero en caso de ocurrir infección fetal las secuelas son mucho más graves (Tabla 4)^{18,19}.

Tabla 4. Relación entre infección primaria materna por citomegalovirus, transmisión y daño sobre el feto.

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
Transmisión	30%-45%	39%-46%	58%-78%
Daño al feto	+++	++	+
Efecto teratogénico	+	-	-

* Creación original

Escenarios clínicos en la infección por CMV durante el embarazo: En el enfoque del recién nacido con sospecha de infección congénita por CMV –al igual que con otras muchas infecciones maternas con implicaciones en el producto de la gestación–, la historia materna es de primordial importancia para establecer el riesgo de infección en el recién nacido e interpretar la clínica y exámenes complementarios en el bebé. En Colombia, al igual que en otras partes del mundo, no hay una recomendación o guía que indique una tamización serológica para el CMV en las mujeres que asisten al control prenatal (CPN).

En nuestro medio, la mayoría de las mujeres embarazadas desconocen su estado serológico frente al CMV. En muchas ocasiones se solicitan serologías para CMV debido a los hallazgos imaginológicos anormales en el feto o debido a un episodio infeccioso agudo en la madre. Una serología IgM CMV positiva puede estar presente en: primoinfección aguda, reinfección por una variante antigénica diferente del CMV, reactivación de la infección por CMV, IgM CMV+ prolongada por una infección que ocurrió antes del actual embarazo (6-9 meses post primoinfección) y reacción cruzada con algún otro herpesvirus²⁰.

En la CUB uno de los motivos más frecuentes de sospecha de infección congénita por CMV es la RCIU. Sin embargo, siendo la CUB un centro de referencia de alta complejidad obstétrica, es común encontrar que algunas de las patologías maternas pudieran explicar el bajo peso y la prematuridad del recién nacido, como por ejemplo: diabetes gestacional, hipertensión arterial crónica, preeclampsia, embarazo gemelar o múltiple, mal nutrición materna, adicciones a tabaco, psicofármacos y alcohol, embarazo en mujeres adolescentes o añosas, insuficiencia útero placentaria con alteraciones en el *doppler* fetal o placentario, infección por el VIH y uso de antiretrovirales y otras enfermedades crónicas maternas. Si a pesar de lo anterior persiste la sospecha de infección congénita en el recién nacido y se desconoce el estado serológico materno frente al CMV (como ocurre en la mayoría de las gestantes), lo primero es determinar si hubo o no exposición al CMV en el bebé evaluando la presencia de IgG CMV en la madre. Si esta última es negativa (IgG CMV-), se descarta la exposición del feto a la infección, ya que la madre no ha

adquirido la infección hasta el momento. Si la serología IgG CMV es positiva en la madre, existe la posibilidad de que haya ocurrido infección *in utero* o que la madre tuviera inmunidad previa a la infección. En estos casos, y según el contexto clínico, se continuará el estudio del bebé en busca de órgano blanco afectado con un tamizaje paraclínico simple (ecografía cerebral, valoración de retinas, hemograma, función hepática con transaminasas y bilirrubinas, serologías IgG e IgM CMV). Si no se encuentra ninguna alteración, pero persiste la sospecha clínica, se ordenará la carga viral (CV) para CMV en orina (viruria). Si, por el contrario, hubo alguna alteración en alguno de los órganos blanco demostrada por los paraclínicos iniciales, se procede también a ordenar la CV para CMV en orina.

En la CUB las características clínicas más frecuentes encontradas en los recién nacidos con infección congénita por CMV confirmada son: daño grave sobre el SNC, trombocitopenia persistente y daño grave sobre el SNC más RCIU. La RCIU aislada como única manifestación clínica ha sido poco frecuente (1 caso entre julio de 2015 a diciembre 2016). No ha sido común encontrar TORCH florido (1 caso entre julio de 2015 a diciembre 2016). Siempre se recomienda que, en casos de sospecha clínica de infección congénita, se solicite la valoración por infectología pediátrica.

Diagnóstico: Durante la gestación el diagnóstico de infección fetal puede realizarse al analizar el líquido amniótico por *PCR* para CMV luego de la semana 21 de gestación y luego de 6 a 7 semanas de ocurrida la primoinfección materna. La *PCR* CMV tiene una sensibilidad entre 90%-98% y una especificidad entre 92%-98%. No debe realizarse el estudio del líquido amniótico antes de la semana 21 debido a la inmadurez renal fetal^{20,22,23}. La *PCR* CMV en sangre materna no está recomendada porque, en caso de ser positiva, no predice la infección fetal¹⁸.

En el recién nacido, la prueba ideal es la carga viral CMV por *PCR* en orina; CMV se elimina en grandes cantidades a través de este líquido corporal. También puede ordenarse la carga viral CMV por *PCR* en plasma, pero es menos sensible que en orina o saliva, debido a que la viremia puede ser intermitente, mientras que la viruria es constante^{16,20,22,23}.

Virus Zika

La primera descripción del virus Zika fue publicada en el año 1952; luego de esto, el interés por el virus estuvo reducido a unos pocos investigadores. Antes de 2007, la evidencia inmunológica y virológica sugirió que, aunque el virus Zika estuvo distribuido ampliamente en África y Asia, la fiebre por Zika no fue una enfermedad preocupante para los seres humanos²⁴. El primer brote considerable de fiebre por Zika ocurrió en 2007 en la isla de Yap, que forma parte de los Estados Federados de Micronesia en el Océano Pacífico. En este brote se confirmaron 49 casos y otros 59

se clasificaron como probables de fiebre por Zika, mientras que en el más reciente brote en Brasil se estimaron entre 440.000 y 1.300.000 casos^{24,25}.

En Colombia y según el Instituto Nacional de Salud (INS), para la semana epidemiológica número 15 de 2017 se notificaron 44 casos sospechosos de infección por virus Zika. En la misma semana epidemiológica, pero de 2016, se notificaron 3.281 casos²⁶. Durante los años 2015 a 2017, se confirmó la circulación del virus Zika en 552 municipios y cuatro distritos del territorio nacional. Antioquia es la entidad territorial con el mayor número de municipios con casos confirmados por laboratorio (55 municipios). Sin embargo, sumando los municipios con casos sospechosos, el total de municipios es de 803 (casos sospechosos, más confirmados)²⁶. Hasta la semana epidemiológica 15 de 2017, se notificaron 164 casos de mujeres embarazadas que refirieron haber tenido en algún momento síntomas compatibles con enfermedad por virus Zika, de los cuales dos casos fueron confirmados. Para esta misma semana se notificaron 7 casos de microcefalias y otros defectos congénitos del sistema nervioso central –SNC– asociados al virus Zika. Para las semanas 01 a la 52 de 2016, y a la semana 14 de 2017, se han confirmado 148 casos de microcefalias y otros defectos congénitos del SNC asociados a virus Zika, 359 casos se han descartado, 137 casos no corresponden a microcefalia ni otros defectos congénitos y 544 casos están en estudio²⁶.

El virus Zika es un miembro de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*; es un virus envuelto, de forma esférica, con ARN de banda única sentido positivo que codifica para 3 proteínas estructurales y 7 proteínas no estructurales. El virus pertenece al grupo de *Flavivirus* transmitidos por mosquitos (virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus del Nilo occidental, entre otros). El virus Zika tiene por los menos 2 linajes mayores: el Africano y el Asiático. Para algunos investigadores, el linaje africano se diferenciaría en linaje del este y del oeste de África^{24,25}. La transmisión al continente americano parece haberse originado en las islas del Pacífico; el análisis filogenético ha confirmado que las cepas americanas pertenecen a un genotipo asiático^{24,25}. De hecho, el análisis genético muestra que la secuencia para la proteína de la envoltura arrojó una similitud de un 99% con la secuencia del virus aislado en la Polinesia francesa^{24,25}.

El vector transmisor del virus Zika es el mosquito del género *Aedes* y existe una transmisión tanto selvática como urbana. El virus Zika se transmite al ser humano a través de la picadura de mosquitos infectados. El virus se ha aislado de los mosquitos *A. aegypti*, *A. africanus*, *A. luteocephalus*, *A. apicoargenteus*, *A. vittatus* y *A. furcifer*. El *Aedes aegypti* es el vector principal. También parece que *A. albopictus* es susceptible de infectarse por el virus Zika^{24,25}. Se han descrito otras vías de transmisión del virus Zika no mediadas por el insecto vector: contacto sexual, transmisión intrauterina que causa infección congénita, transmisión perinatal de madre virémica al recién nacido, transfusiones sanguíneas y por exposición en laboratorios.

Aunque el ARN viral se ha encontrado en la leche materna, no se considera que la lactancia conlleve un riesgo de infección al bebé^{25,27}.

La transmisión materno fetal del virus Zika durante el embarazo ha sido documentada; sin embargo, no se conoce la real incidencia de la infección congénita y la frecuencia con la que ocurren los desenlaces adversos entre las mujeres embarazadas infectadas por virus Zika²⁷. En la Tabla 5 se presentan los hallazgos clínicos descritos para las infecciones congénitas por virus Zika.

Tabla 5. Hallazgos clínicos fetales y en el recién nacido con diagnóstico de infección congénita por virus Zika

Anormalidades in utero por ecografía y resonancia magnética (RNM) fetal	Anormalidades post natales
Microcefalia	Microoftalmia
Atrofia cerebral	Cataratas
Asimetría cerebral	Nervio óptico atrófico
Hidranencefalia	Coriorretinitis macular
Ventriculomegalia	Artrogriposis
Calcificaciones cerebrales	Hipertonía
Anormalidades o usencia de estructuras cerebrales como cuerpo calloso, tálamo, vermis cerebeloso, tallo cerebral	Disfagia
Cataratas	Convulsiones
Calcificaciones intraoculares	Polimicrogiria
<i>Hidrops fetal</i>	Hidrocefalia
	Calcificaciones en la corteza y subcorteza
	Desórdenes de la migración neuronal

*Creación original

Aunque se han establecido protocolos para el estudio y diagnóstico de la infección por virus Zika durante el embarazo y en el recién nacido con microcefalia y/o alteración del SNC por parte del INS^{28,29}, solo se cuenta con la prueba de *PCR-RT* centralizada (Bogotá) para el diagnóstico molecular en sangre, otros fluidos y tejidos^{28,29}. Desafortunadamente, la disponibilidad y oportunidad del recurso diagnóstico en nuestro medio no permite obtener un resultado ágil y temprano en los casos sospechoso.

Virus de la coriomeningitis linfocítica

El virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) pertenece a la familia *Arenaviridae*, género *Arenavirus*. A esta familia pertenece una gran cantidad de virus considerados zoonosis y causantes de fiebres hemorrágicas. El VCML tiene un ARN de una sola banda, sentido negativo, envuelto, con antígenos de la nucleocápside que son compartidos por la mayoría de los *Arenavirus*. Los *Arenavirus* se clasifican por sus características inmunológicas en serocomplejos: el serocomplejo Tacaribe (incluye los virus del Nuevo Mundo) y el serocomplejo Virus Lassa-Coriomeningitis Linfocítica (incluye los virus del Viejo Mundo). En Colombia se describe la circulación del virus Pinchindé, virus Machupo en Bolivia, virus Allahuayo en Perú y virus Sabiá en Brasil, entre otros. Por clínica, los *Arenavirus* se dividen en dos grandes grupos: fiebres hemorrágicas y meningoencefalitis^{30,31}.

Los reservorios u hospederos naturales para el VCML son el ratón común y otros roedores como los “hamsters”, ratas y cuyes. El virus se encuentra en grandes cantidades en la materia fecal, orina, saliva y secreciones nasales de los reservorios y la transmisión se da a los humanos a través del contacto directo o indirecto con roedores infectados^{5,30}. En los humanos se ha descrito la infección congénita *in utero* y no se ha documentado la transmisión horizontal excepto a través de trasplantes³².

El VCML presenta un importante tropismo por las meninges, plejo coroideo y membrana ependimal ventricular en donde alcanza altos niveles de replicación⁵. El VCML no presenta tropismo por el sistema reticuloendotelial. La infección fetal no parece ser frecuente, pero si llega a ocurrir, es muy grave. Durante el embarazo, la infección por el VCML puede manifestarse por aborto espontáneo, mortinatos, infección intrauterina sintomática o infección perinatal, que parece ser asintomática. No hay claridad sobre en qué trimestre existe el mayor riesgo de infección fetal ni cuál es el trimestre que se asocia con mayor riesgo para el feto (se presume que podría ser el primer trimestre)^{30,31}.

La mayoría de los recién nacidos infectados *in utero* presentarán coriorretinitis (92%), muy frecuentemente bilateral; la cicatriz retinal ocurre hacia la periferia. En el 36% puede encontrarse cicatriz macular similar a la causada por *T. gondii* y CMV. Otro hallazgo común son las calcificaciones periventriculares, la hidrocefalia, microcefalia, displasia cortical, destrucción cerebral focal e hipoplasia cerebelar^{5,33}.

El diagnóstico se realiza teniendo en cuenta 4 condiciones: hallazgos clínicos compatibles, evidencia serológica de infección por el VCML, exclusión de otras infecciones del grupo TORCH y ausencia de hallazgos clínicos de infección diseminada similar a la causada por agentes del grupo TORCH. El diagnóstico por laboratorio es difícil, ya que la prueba molecular por *PCR* no es útil porque el VCML

causa una infección aguda autolimitada en el humano y ni el virus ni su material genético estarían presentes en el recién nacido. Las pruebas serológicas solo están disponibles en laboratorios de referencia como los del CDC; la búsqueda de anticuerpos debe hacerse en suero y líquido cefalorraquídeo y un resultado positivo requiere confirmación serológica con prueba de neutralización en placa³⁰.

Bibliografía

1. Maldonado YA, Nizet V, Lein JO, Remington JS, Wilson CB. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En: Wilson, Nizer, Maldonado, Remington, Klein. Remington and Klein's Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. p. 3-23.
2. Cofré F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología. Rev Chilena Infectol 2016;33:191-216.
3. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. Clin Perinatol 2015;42:77-103.
4. Baquero-Artiago F, del Castillo F, Fuentes I, Goncé A, Fortuny C, de la Calle M, González MI, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. An Pediatr (Barc) 2013;79:116e-e16.
5. Bonthius DJ, Wright R, Tseng B, Baton L, Marco E, Karacay B, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease. Semin Pediatr Neurol 2012;19:89-95.
6. American Academy of Pediatrics. Parvovirus B-19. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 593-596.
7. Hoyos A. Sospecha de toxoplasmosis durante el embarazo: enfoque diagnóstico e interpretación de las pruebas de laboratorio de uso frecuente en nuestro medio. En: Memorias del XV simposio de residentes de ginecología y obstetricia. Enfoque práctico. Medellín: Editorial Universidad Pontificia Bolivariana; 2016. p.12-133.
8. Hoyos A. Sospecha de toxoplasmosis durante el embarazo y en el recién nacido: enfoque diagnóstico e interpretación de las pruebas de laboratorio de uso frecuente en nuestro medio. En: Memorias del X curso de residentes de pediatría, tácticas y prácticas. Medellín: Editorial Universidad Pontificia Bolivariana; 2016. p.193-212.
9. Cortés JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo I, Alvarez MI, et al. Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo. Infectio 2012;16(4):230-246.
10. Peyron F, Wallon M, Kieffer F, et al.. Toxoplasmosis. En: Wilson, Nizet, Maldonado, Remington, Klein. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. p. 949-1042.
11. Botero D, Restrepo M. Toxoplasmosis. En: Parasitosis humanas, 5ª ed. Medellín: CIB, 2012. p. 351-378.
12. American Academy of Pediatrics. Syphilis. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 754-768.

13. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015;64(3):34-50.
14. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita. Sistema general de seguridad social en salud -Colombia-. Ministerio de Salud. GPC-2014-41.
15. Crumpacker C, Lin J. Cytomegalovirus. En: *Principles and practice of Infectious Diseases*. Mandell, Douglas and Bennett's, 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 1971-1988.
16. Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of materna and congenital cytomeglovirus infection. *Clin Obst Gyn* 2012;55:521-530.
17. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomeglovirus infectios: epidemiology, prevention, and treatment. *NeoReviews* 2015;16:e231-e236.
18. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2011;66:736-743.
19. Malm G, Engman ML. Congenital cytomeglovirus infections. *Seminars in fetal & Neonatal Medicine* 2007;12:154-159.
20. Ross S, Novak Z, Boppana SB. Diagnosis of cytomegalovirus infections. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11:466-474.
21. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of Fetal Cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:117-126.
22. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 317-322.
23. Baquero-Artiago F, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:535-547.
24. Wikan N, Smith DR. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e119-126.
25. Carod-Artal FJ. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotrofo emergente. *Rev Neurol* 2016;62:317-328.
26. Boletín Epidemiológico Semanal. Instituto Nacional de Salud, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. [Internet]. Semana epidemiológica número 15 de 2017, 09 al 15 de Abril [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/normas-vancouver-buma-2013-guia-breve.pdf>
27. Karwowski MP, Nelson JM, Staples JE, Fischer M, Fleming KE, Villanueva J, et al. Zika virus disease: a CDC update for pediatric health care providers. *Pediatrics* 2016;137:e20160621.
28. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública, enfermedad por virus Zika. [Internet]. Instituto Nacional de Salud, versión 01. [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3449.pdf>
29. Nuevos lineamientos para el fortalecimiento de la vigilancia por laboratorio del virus Zika en el territorio colombiano. [Internet]. Instituto Nacional de Salud. Circular externa 1000-00020 [citado 20 abr 2017]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/ins-circular-externa-0020-de-2016.pdf>
30. Charrel RN, Lamballerie X. Lymphocytic Choriomeningitis Virus. *Feigin and Cherrys' s Textbook of Pediatric Infectious Disease*, 7th ed. Philadelphia, PA: Elseviers Saunders; 2014. p. 2463-2466.

31. Charrel RN, Lamballerie X. Arenaviral hemorrhagic fevers. Feigin and Cherrys`s Textbook of Pediatric Infectious Disease, 7th ed. Philadelphia, PA: Elseviers Saunders; 2014. p. 2466-2468.
32. Lymphocytic coriomeningitis virus transmitted through solid organ transplantation. Massachusetts: Centers for Disease control and Prevention; 2008. MMWR 2008;57:799-801.
33. Anderson JL, Thaler P, Leonard KB, Smyser CD, Tychsen L, Sessions F. Congenital lymphocytic coriomeningitis virus: when to consider the diagnosis. Journal of Child Neurology 2014;29:837-842.



Tamización intrauterina neonatal, implicaciones para el recién nacido

GUSTAVO ADOLFO GIRALDO¹

Desde hace tiempo se viene realizando un tamizaje prenatal genético y, gracias al advenimiento de múltiples tecnologías, hoy en día se ha aumentado el número de condiciones que se logran tamizar. Las primeras condiciones congénitas que se lograron tamizar de manera rutinaria fueron el síndrome de Down (trisomía 21) y los defectos abiertos del tubo neural, como la espina bífida. Hoy en día podemos tamizar y, sobre todo, diagnosticar otras cromosomopatías, inclusive enfermedades monogénicas, las cuales tienen una implicación en el manejo tanto prenatal como en el manejo neonatal¹.

Pero ¿a quién tamizamos?, ¿cuándo tamizamos?, ¿con qué tamizamos? son preguntas que surgen con respecto a este tema. El fin de la tamización es muy claro: poder discriminar a tiempo a los pacientes que tienen la enfermedad y los que probablemente no la tienen. En la parte prenatal, no solamente logramos tamizar, sino que se logra diagnosticar alteraciones generalmente genéticas. Tratemos de extrapolar los criterios del cribado publicados por Wilson y Jungner en 1968²:

1. La condición buscada debe ser un importante problema de salud.
2. Debe haber un tratamiento aceptado para los pacientes con enfermedad reconocida.
3. Debería disponerse de instalaciones para el diagnóstico y el tratamiento.
4. Debería haber una fase latente o temprana sintomática reconocible.
5. Debe realizarse una prueba o examen adecuado.
6. La prueba debe ser aceptable para la población.
7. La historia natural de la enfermedad, incluyendo el desarrollo de la enfermedad latente a declarada, debe ser adecuadamente entendida.
8. Debe haber una política acordada sobre a quiénes tratar como pacientes.

¹ Médico especialista de Genética Médica de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

9. El costo de la detección de casos (incluido el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe estar equilibrado desde el punto de vista económico en relación con los posibles gastos en atención médica en su conjunto.
10. La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto "de una vez por todas".

Cabe aclarar que estos criterios fueron escritos con referencia a la tamización neonatal, pero los podemos extrapolar a la parte perinatal ya que se busca, en primer lugar, una condición problemática en la que se pueden generar conductas perinatales y neonatales, pues, al conocer la condición, se conoce su historia natural, se establece la política de cómo tratar a estos pacientes y, además, las pruebas como se comentarán a continuación están avaladas y tienen un costo beneficioso. A diferencia de un tamizaje neonatal que se realiza a todos los recién nacidos, en la parte perinatal, la mayoría de las veces se tamiza a las mujeres que se considera que tienen un mayor riesgo. Generalmente, después de los 35 años aumenta el riesgo de tener un embarazo con una aneuploidia, por lo cual se toma este parámetro entre los algoritmos de cálculo de riesgo. Según el DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística), para el 2016, de las 641.493 mujeres que tuvieron un parto, 67.386 –es decir, el 11% de la población de gestantes– eran mayores de 35 años. A estas se les debe ofrecer una tamización genética. En las últimas revisiones realizadas por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología mencionan las siguientes recomendaciones³:

1. A todas las mujeres embarazadas, independientemente de la edad, se les debe ofrecer el cribado del síndrome de Down antes de la 20ª semana de gestación.
2. La edad materna ya no debe utilizarse por sí misma como un punto de corte para determinar a quién se le ofrecen pruebas de detección (por ejemplo, marcadores séricos y ultrasonido) frente a quién se le ofrecen pruebas diagnósticas (es decir, muestreo de vellosidades coriónicas y amniocentesis).
3. Todas las mujeres embarazadas, independientemente de su edad, deben tener la opción de realizar exámenes diagnósticos vía vellosidades coriónicas o amniocentesis, si lo desean, por cualquier razón.
4. Se debe ofrecer una estrategia de prueba que incorpore la tamización del primer y segundo trimestre a las mujeres que buscan atención prenatal en el primer trimestre.
5. El cribado cuádruple y un examen ecográfico específico para las anomalías fetales son las opciones para las mujeres que se observan por primera vez en el segundo trimestre.

Hay que aclarar que tenemos unos marcadores ecográficos y unas pruebas de tamizaje que nos dan un riesgo, pero dependiendo de esto y de qué patología se está sospechando, existen diferentes pruebas diagnósticas que se pueden solicitar. Para dichos exámenes se requieren muestras, y hay dos metodologías

disponibles para obtenerlas: vellosidades coriónicas, que se realiza en el primer trimestre, y amniocentesis, que se realiza en el segundo trimestre. Son más costosas que las pruebas de detección y, debido a su naturaleza invasiva, ambas contienen un elemento de riesgo de pérdida del embarazo⁴. Por lo tanto, muchos clínicos las recomiendan solo cuando se indican tras un resultado positivo de la prueba de detección. Sin embargo, en las últimas recomendaciones del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología han mencionado el derecho de las pacientes a elegirlos por cualquier razón. Las pruebas de cribado identifican a una población cuyos fetos están en mayor riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down), trisomía 18 o trisomía 13. Si se obtienen pruebas de detección, se llevarán a cabo menos procedimientos invasivos, ya que en una población preseleccionada se realizarán pruebas diagnósticas, por lo tanto, se podrán realizar pruebas de diagnóstico que detecten muchas otras anomalías cromosómicas y trastornos de un solo gen³.

Tamización

La tamización se puede dividir en dos grandes categorías⁵:

1. Toma de muestras del suero materno: medida de los marcadores bioquímicos maternos en el primer o segundo trimestre del embarazo. Esto se puede hacer con o sin ecografía.
2. Ultrasonido: medir la translucencia nuchal en el primer trimestre y otros marcadores en el primer o segundo trimestre del embarazo.

La prueba de la translucencia nuchal (TN) es una medición ecográfica del fluido que se acumula en los pliegues de la nuca de un entre feto 10 4/7 y 13 6/7 semanas de gestación. Hay una conexión fuerte entre los engrosamientos del cuello en esta área (>3.5 mm) y el riesgo de síndrome de Down, así como trisomía 13, trisomía 18, síndrome de Turner y algunas otras anomalías no cromosómicas³.

Los marcadores séricos del segundo trimestre son conocidos como triple o cuádruple y consisten en:

1. Alfa-fetoproteína sérica materna: es una proteína segregada a la circulación fetal por el saco vitelino y el hígado fetal. Estos son la principal fuente de producción a partir de la semana 11,5. Alcanza el líquido amniótico y, desde este, pasa a la circulación materna a través de la placenta en un 94% y a través de las membranas desde la cavidad amniótica en un 6%. Se pueden elevar en amenaza de aborto, gestación múltiple, muerte fetal, hematomas placentarios y, sobre todo, malformaciones fetales que disminuyen la excreción (atresia renal,

obstrucción uretral), que aumenten el paso a líquido amniótico a través de los tegumentos (defectos del tubo neural –DTN–) de pared ventral o que disminuyan la absorción (atresia duodenal o esofágica)⁶.

2. Estriol no conjugado o libre: es uno de los principales estrógenos, que se produce casi exclusivamente durante el embarazo a partir del DHEA-SO₄ producido en la glándula suprarrenal fetal y es transformado enzimáticamente en el hígado fetal y, finalmente, en la placenta para pasar a la circulación materna en forma de estriol⁷. Un descenso en sus valores se ha asociado con patología congénita y muerte perinatal⁸.
3. Gonadotropina coriónica humana beta: es una de las subunidades de la glicoproteína gonadotropina coriónica humana que es producida por las células trofoblásticas de la placenta, tanto en el embarazo, como en las enfermedades trofoblásticas de la gestación. Esta subunidad beta es diferente a cada otra hormona y es lo que le confiere la especificidad, puesto que la unidad alfa es común con otras hormonas⁹.
4. Un análisis de la inhibina A, que es una hormona gonadal que inhibe la secreción de FSH en las células gonadotropas hipofisarias. Tiene una función reguladora importante en el desarrollo de las células de Sertoli y los túbulos seminíferos, en el testículo, y de los folículos en el ovario. Se observó que, añadiendo este marcador, excede las expectativas de desempeño y parece representar una mejora con respecto a la prueba triple ampliamente utilizada¹⁰. Estas pruebas son un examen de detección de defectos del tubo neural, así como para el síndrome de Down. El triple marcador identifica el 69% de los fetos con síndrome de Down y el cuádruple marcador identifica aproximadamente el 81% de los fetos con síndrome de Down¹¹.

Como se ha mencionado anteriormente, estos marcadores bioquímicos tienen importancia en la detección de alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Down y defectos del tubo neural, pero algunos de estos marcadores (como es el caso del estriol no conjugado) se han asociado con ciertas condiciones monogénicas, tal como el síndrome de Smith-Lemli-Opitz¹² y la ictiosis ligada al X⁸.

Otra de las prácticas rutinarias en la gestación son las valoraciones ultrasonográficas obstétricas en las que se explora al feto, suministrando información sistemática y minuciosa de sus órganos, para rastrear malformaciones congénitas y sospechar posibles síndromes genéticos, tanto cromosómicos como entidades monogénicas. En las primeras ecografías de rutina se detectan posibles malformaciones. Si existen, se solicita una valoración más específica, por lo cual se realiza una ecografía de tercer nivel, ecografía de detalle, neurosonografía o un ecocardiograma fetal. Esto permitirá definir un posible manejo neonatal, ya que, dependiendo de la condición que se detecte perinatalmente, se puede disponer de un equipo neonatal adecuado para atender las necesidades de este recién nacido, bien sea por requerir un manejo al nacer de la vía aérea (en el caso de las hernias

diafragmáticas) o una hospitalización oportuna y valoración cardiológica neonatal (en los casos de una cardiopatía congénita diagnosticada prenatalmente)³.

Pruebas genéticas utilizadas prenatalmente

Generalmente en los servicios de medicina materno fetal se procura por definir diagnósticos, ya que esto permitirá orientar el manejo perinatal y el manejo postnatal. Para esto se realizan varios test genéticos a partir de las muestras obtenidas de las vellosidades coriónicas y de la amniocentesis. La meta y el propósito de las pruebas genéticas prenatales es a menudo el deseo de obtener información sobre la salud de un feto que puede estar en mayor riesgo de una condición cromosómica u otra enfermedad genética, pero no tiene fenotipo conocido o anomalías clínicamente detectadas o tiene una definición incompleta de su fenotipo debido a las limitaciones de la imagen prenatal y la dismorfología prenatal. En muchos casos, la prueba se realiza para descartar, en lugar de confirmar, un diagnóstico particular o encontrar un diagnóstico para un fenotipo no muy claro y proporcionar tranquilidad, en lugar de confirmar un diagnóstico clínico sospechoso. Otro objetivo de las pruebas genéticas prenatales puede ser obtener información que pueda orientar las decisiones relativas, como continuar o terminar un embarazo con un feto afectado y, sobre todo, ayudar a planificar un manejo prenatal, perinatal o neonatal, además de preparar a los futuros padres para una situación biopsicosocial importante¹³.

En la actualidad, la prueba estándar en células cultivadas de líquido amniótico o en vellosidades coriónicas obtenidas prenatalmente ha sido la realización del cariotipo que puede detectar aneuploidías cromosómicas y anomalías estructurales mayores de 5-10 megabases (Mb), como deleciones o duplicaciones grandes. Generalmente se complementa con la hibridación *in situ* fluorescente (FISH por sus siglas en inglés) para diagnosticar rápidamente algunas aneuploidías comunes (trisomía 21, 18, 13 y monosomía del X) y algunos síndromes de microdelección que son sospechados clínicamente como el síndrome de deleción 22q11. Tiene como limitantes la posibilidad de no detectar deleciones que no abarcan la sonda y que es un estudio muy dirigido. Por lo anterior, han surgido técnicas moleculares que nos permiten tener una mayor resolución al buscar alteraciones cromosómicas estructurales, como es la hibridación genómica comparativa de alta resolución (aCGH por sus siglas en inglés) o, como es conocido actualmente, análisis cromosómico por microarray (en inglés, Chromosomal microarray analysis –CMA–), que tiene una resolución mucho mayor que el cariotipo, que abarca desde cromosomas enteros (aneuploidía) hasta deleciones y duplicaciones de solo varios kilobases (kb), o incluso exones únicos. Tampoco requiere cultivo celular; por lo tanto, los resultados pueden estar disponibles más rápidamente. Esta técnica es

ahora el primer diagnóstico genético para niños y adultos con múltiples anomalías congénitas, síndromes genéticos y discapacidades intelectuales y de desarrollo. Su rendimiento diagnóstico es del 15% al 20%¹⁴. Cuando una o más anomalías estructurales se encuentran en la ecografía prenatal, la aCGH debe reemplazar el cariotipo como la prueba diagnóstica de primera línea¹⁵. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología ahora recomienda esta prueba como de primera línea cuando hay anomalías fetales y para las muestras de muerte fetal¹⁵. Hay que aclarar que, sin importar la gran eficacia que presenta esta técnica, desde el punto de vista de asesoramiento genético, el cariotipo sigue teniendo gran importancia, sobre todo en los casos de translocaciones, que no se observan en la hibridación genómica comparativa. Por eso, la conducta adecuada es solicitar una qf-PCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente) que es una técnica basada en PCR que consiste en amplificar marcadores polimórficos ubicados en los cromosomas de interés para determinar el número de copias de los cromosomas presentes por célula. Las ventajas de qf-PCR son que requiere una pequeña muestra y permite la automatización del procedimiento, proporcionando un tiempo de respuesta rápido a un costo menor que la citogenética convencional. Posterior a este resultado, que se puede tener en poco tiempo, se definirá si se solicita un estudio de cariotipo o si se solicita el estudio de aCGH^{16,17}.

Cuando las anomalías congénitas fetales se identifican en la ecografía prenatal y se realiza un cariotipo y aCGH, se logra un diagnóstico hasta en un 20%-30%^{18,19}. Hay que aclarar que existen múltiples síndromes genéticos que son causados por mutaciones puntuales en genes específicos, por lo que las pruebas mencionadas anteriormente no logran diagnosticar. Para el resto, pueden ser útiles las pruebas de un solo gen o los paneles génicos, como en el caso del síndrome de Noonan, en el cual hay un aumento de la translucencia nucal en un feto con un cariotipo normal^{20,21}. En caso de que se sospeche este síndrome, se debe solicitar, o una secuenciación del gen PTPN11, o un panel molecular que contenga estos genes A2ML1, BRAF, CBL, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, NRAS, PTPN11, RAF1, RIT1, RRAS, SHOC2, SOS1, SOS2 que se han relacionado con este síndrome. Sin importar que se realicen estas pruebas específicas, e incluso realizando estudios de secuenciación exómica cuya técnica nos permite analizar la mayoría de los exones de codificación –que representan sólo el 2% del genoma, pero que contienen el 85% de las mutaciones causantes de enfermedades–, en muchas ocasiones no se logra obtener un diagnóstico. Según datos publicados, la tasa de detección de una anomalía genética significativa con la secuenciación del exoma prenatal para fetos con anomalías congénitas únicas o múltiples es al menos 30%^{22,23}. Por eso, datos muy recientes sugieren que la secuenciación genómica puede proporcionar respuestas en una proporción sustancial de los casos restantes, pero esto conlleva la aparición de múltiples variantes de significado desconocido y son más las incertidumbres que genera, por lo cual se considera la elección de esta técnica en situaciones muy específicas¹⁸.

Los desafíos de reportaje y consejería que acompañan todas estas técnicas son complejos y probablemente mejor manejados por profesionales de la genética, que están más acostumbrados a este tipo de información. Sin embargo, estas pruebas de diagnóstico se están pidiendo con más frecuencia fuera del ámbito de la genética, y otros proveedores de salud pueden necesitar formación adicional, así como directrices que pueden servir para ayudarles a transmitir esta información a sus pacientes. Diferentes estudios realizados a profesionales de la salud no genetistas que habían solicitado una aCGH, indican que no se sentían preparados para interpretar los resultados de los pacientes y, a pesar de las guías clínicas que recomendaban el consentimiento informado, muchos clínicos no consideraban pertinente discutir el potencial que podían presentar estas pruebas¹³.

Para realizar muchas de las pruebas mencionadas prenatalmente se requiere la realización de intervenciones invasivas. Esto ha motivado el desarrollo de técnicas expansivas basadas en ADN fetal libre (cffDNA), las cuales, por métodos no invasivos, pueden detectar aneuploidía cromosómica fetal, anomalías subcromosómicas y trastornos de un solo gen. El cffDNA representa una población menor en el plasma materno, que puede ser detectado por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) tan pronto como el día 18 de gestación^{24,25}. Concentraciones de cffDNA representan 3%-6% del plasma materno y suero^{26,27}. En general, las pruebas basadas en cffDNA tienen una tasa de detección y una tasa de falsos positivos de 99,4% y 0,16%, respectivamente, para el síndrome de Down, 96,6% y 0,05% para trisomía 18, 86,4% y 0,09% para trisomía 13 y 89,5% y 0,20% para la monosomía X²⁸. Estos números se obtuvieron principalmente de estudios en una población de alto riesgo²⁹, donde el valor predictivo positivo (PPV) para aneuploidías comunes, como la trisomía 21, es alto y no toma en cuenta el pequeño número de muestras donde no se obtuvo ningún resultado. A medida que crece el uso de esta técnica, otras incógnitas y advertencias se deben tener en cuenta cuando se realice el asesoramiento de esta prueba, ya que el cffDNA circulante se deriva del trofoblasto. El mosaicismo placentario confinado para una anomalía cromosómica probada, que se ha observado en las muestras tomadas por vellosidades coriónicas en aproximadamente el 1%³⁰, puede dar lugar a una prueba positiva de cffDNA, pero el feto no se ve afectado³¹. Dependiendo de la plataforma que se use, <1% a 5% de las pruebas puede fallar, lo que también se ha encontrado asociado a un mayor riesgo de aneuploidía fetal³². Una causa de esto podría ser una fracción fetal baja debido a anomalías placentarias en algunas aneuploidías, un alto índice de masa corporal materna o una edad gestacional temprana, por lo cual no se recomienda realizar la prueba antes de las 10 semanas de gestación³¹.

Hasta la fecha, la orientación ofrecida por las sociedades profesionales sobre el análisis de cffDNA indica que son pruebas de detección y no reemplazan las pruebas diagnósticas^{28,33-37}. En la práctica diaria se han tenido varias dificultades con los resultados de estas pruebas, sobre todo en lo referente a los cromosomas sexuales.

Por eso se ha aumentado el número de amniocentesis que se realizan, así como el diagnóstico de alteraciones cromosómicas tipo trisomía del X y trisomía en mosaico del cromosoma 8 que no presentan ninguna alteración en los estudios ecográficos, sino que son diagnosticados gracias a estas pruebas. A medida que se continúen realizando y que los laboratorios mejoren, se contará con una herramienta de tamizaje muy útil, pero, por el momento, sus usos son muy específicos. A pesar de esto, y probablemente debido a la comercialización intensa, a muchas mujeres se les ofrece *cffDNA screening*, independientemente de un riesgo *a priori*³¹.

Implicaciones en el manejo neonatal

Los esfuerzos realizados desde la parte de materno fetal deben de ir de la mano con el trabajo de los neonatólogos. Definir un diagnóstico permite orientar el manejo que se va a realizar, desde el equipo que se requiere para atender al recién nacido en el período periparto. Por ejemplo, el onfalocele se diagnostica prenatalmente por medio de la tamización neonatal, que indica realizar una ecografía de tercer nivel, brindando información valiosa para el manejo que requiere este recién nacido³⁸, o, también, malformaciones a nivel de tracto urinario, como la hidronefrosis³⁹. En el caso de las cromosomopatías, existen guías de atención específicas para cada enfermedad, como el síndrome de Edwards (trisomía 18), para el que se dan unas recomendaciones generales del manejo del neonato y de la expectativa de los padres⁴⁰.

Un aspecto importante son las enfermedades monogénicas, que son causa frecuente de morbilidad y mortalidad neonatal. Las presentaciones clínicas de la enfermedad son, a menudo, indiferenciadas al nacer. Más de 3.500 enfermedades monogénicas se han caracterizado, pero las pruebas clínicas están disponibles solo para algunas de ellos y muchas presentan heterogeneidad clínica y genética. Por lo tanto, existe una inmensa necesidad no satisfecha para mejorar el diagnóstico molecular en los lactantes, debido a que la progresión de la enfermedad es extremadamente rápida y puede ser heterogénea. En los recién nacidos, los diagnósticos moleculares deben ocurrir rápidamente para ser relevantes en la toma de decisiones clínicas. Por eso se intenta llegar a un diagnóstico desde la parte materno fetal, para que los neonatólogos o los pediatras realicen intervenciones oportunas que puedan cambiar la historia natural de la enfermedad⁴¹.

En la mayoría de los casos no se logra realizar diagnósticos prenatales dadas las dificultades en el sistema de salud, pero con algunas pruebas de tamizaje y con estudios de ecografías obstétricas adecuadas se logra identificar a los recién nacidos que se deben evaluar y, generalmente, se hospitalizan para realizar estudios con miras a confirmar o descartar las sospechas perinatales. Estas medidas han

impactado en la mortalidad perinatal. Un ejemplo son las cardiopatías congénitas, algunas de las cuales dan sintomatología en las primeras horas de vida, por lo cual no se logran detectar en las valoraciones iniciales del neonato.

Conclusión

La tamización prenatal ha mostrado la importancia que tiene, tanto para los obstetras, como para los pediatras. Además, los múltiples test genéticos nos permiten llegar a diagnósticos precisos con miras a orientar el manejo tanto prenatal como neonatal. Además, con los estudios de aCGH, secuenciación de siguiente generación (NGS), ya sea por estudios de genes específicos, estudio de exómica o, inclusive, un estudio del genoma, el número de pacientes a los que no se les identifica su etiología ha disminuido. Sin embargo, el uso de estas nuevas tecnologías trae consigo múltiples incertidumbres a la hora de interpretar estos resultados, por lo cual se requiere un acompañamiento por parte de los genetistas para trabajar de la mano con obstetras y pediatras.

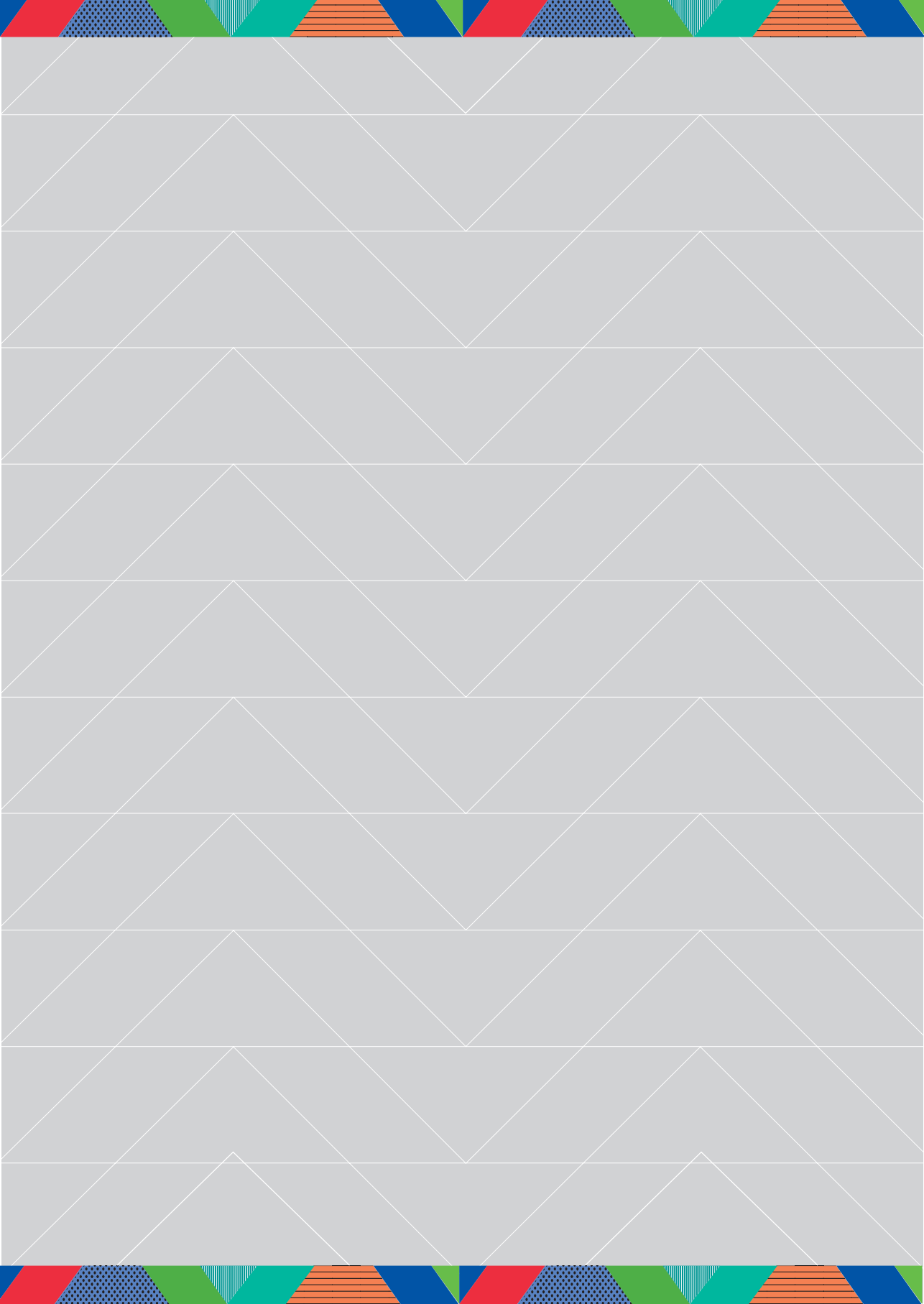
En muchos casos de pacientes con malformaciones que se diagnosticaron prenatalmente –sea inicialmente por una tamización y posteriormente con estudios confirmatorios–, se les menciona a los padres que pueden elegir continuar con el embarazo y que se le dará a su feto el mejor cuidado posible. En el caso de anomalías cromosómicas que tienen un pronóstico extremadamente precario, se puede derivar al paciente a un neonatólogo para asegurar los controles necesarios, tales como ecocardiograma y aumento de la vigilancia. Además, es bueno que los padres tengan acceso a la información disponible sobre asociaciones de pacientes¹³, como en el caso del síndrome de Down, para el que se realiza un diagnóstico perinatal. El neonatólogo está preparado para el manejo y para ofrecer una atención biopsicosocial adecuada al paciente y su familia.

Bibliografía

1. Dickerson C. An overview of prenatal genetic screening and diagnostic testing. *N C Med J*. 2013;74(6):518-21.
2. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281-393.
3. Burgin KB. Prenatal genetic screening. *J Midwifery Womens Health*. 2008;53(4):391-2.
4. Grant SS. Options for Down syndrome screening: what will women choose? *J Midwifery Womens Health*. 2005;50(3):211-8.

5. Cartier L, Murphy-Kaulbeck L, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, et al. Counselling considerations for prenatal genetic screening. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(5):489-93.
6. Thomas RL, Blakemore KJ. Evaluation of elevations in maternal serum alpha-fetoprotein: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1990;45(5):269-83.
7. Pasqualini JR, Chetrite GS. The formation and transformation of hormones in maternal, placental and fetal compartments: biological implications. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;27(1):11-28.
8. Minsart AF, Van Onderbergen A, Jacques F, Kurt C, Gillerot Y. Indication of prenatal diagnosis in pregnancies complicated by undetectable second-trimester maternal serum estriol levels. *J Prenat Med.* 2008;2(3):27-30.
9. Jaffe RB, Lee PA, Midgley AR. Serum gonadotropins before, at the inception of, and following human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29(9):1281-3.
10. Benn PA, Fang M, Egan JF, Horne D, Collins R. Incorporation of inhibin-A in second-trimester screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):451-4.
11. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-11.
12. Schoen E, Norem C, O'Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):167-72.
13. Westerfield L, Darilek S, van den Veyver IB. Counseling Challenges with Variants of Uncertain Significance and Incidental Findings in Prenatal Genetic Screening and Diagnosis. *J Clin Med.* 2014;3(3):1018-32.
14. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-64.
15. Genetics ACoOaGCo. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1374-7.
16. Speevak MD, Dolling J, Terespolsky D, Blumenthal A, Farrell SA. An algorithm for the prenatal detection of chromosome anomalies by QF-PCR and G-banded analysis. *Prenat Diagn.* 2008;28(13):1221-6.
17. Langlois S, Duncan A. Use of a DNA method, QF-PCR, in the prenatal diagnosis of fetal aneuploidies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(9):955-60.
18. van den Veyver IB, Eng CM. Genome-Wide Sequencing for Prenatal Detection of Fetal Single-Gene Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(10).
19. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(6):610-20.
20. Pergament E, Alamillo C, Sak K, Fiddler M. Genetic assessment following increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn.* 2011;31(3):307-10.
21. Alamillo CM, Fiddler M, Pergament E. Increased nuchal translucency in the presence of normal chromosomes: what's next? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24(2):102-8.
22. Westerfield LE, Stover SR, Mathur VS, Nassef SA, Carter TG, Yang Y, et al. Reproductive genetic counseling challenges associated with diagnostic exome sequencing in a large academic private reproductive genetic counseling practice. *Prenat Diagn.* 2015;35(10):1022-9.
23. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014;312(18):1870-9.

24. Wataganara T, Bianchi DW. Fetal cell-free nucleic acids in the maternal circulation: new clinical applications. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1022:90-9.
25. Guibert J, Benachi A, Grebille AG, Ernault P, Zorn JR, Costa JM. Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum: detection by real time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique. *Hum Reprod.* 2003;18(8):1733-6.
26. Lo YM, Tein MS, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PM, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):768-75.
27. Liao GJ, Gronowski AM, Zhao Z. Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation. *Clin Chim Acta.* 2014;428:44-50.
28. Benn P, Borrell A, Chiu RW, Cuckle H, Dugoff L, Faas B, et al. Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn.* 2015;35(8):725-34.
29. del Mar Gil M, Quezada MS, Bregant B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Cell-free DNA analysis for trisomy risk assessment in first-trimester twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):204-11.
30. Grati FR, Malvestiti F, Ferreira JC, Bajaj K, Gaetani E, Agrati C, et al. Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results. *Genet Med.* 2014;16(8):620-4.
31. Van den Veyver IB. Recent advances in prenatal genetic screening and testing. *F1000Res.* 2016;5:2591.
32. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, van den Boom D, Ehrich M, Decui C, et al. Circulating cell free DNA testing: are some test failures informative? *Prenat Diagn.* 2015;35(3):289-93.
33. Practice Bulletin No. 163 Summary: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):979-81.
34. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM, Noblin SJ, Sullivan CM, Harbison A, et al. NSGC practice guideline: prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy. *J Genet Couns.* 2013;22(1):4-15.
35. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016;18(10):1056-65.
36. Committee Opinion No. 640: Cell-Free DNA Screening For Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):e31-7.
37. Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(11):1438-50.
38. Mann S, Blinman TA, Douglas Wilson R. Prenatal and postnatal management of omphalocele. *Prenat Diagn.* 2008;28(7):626-32.
39. Elder JS. Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(5):1299-321.
40. Koshi T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet A.* 2006;140(9):937-44.
41. Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid whole-genome sequencing for genetic disease diagnosis in neonatal intensive care units. *Sci Transl Med.* 2012;4(154):154ra35.





REUMATOLOGÍA

Lupus neonatal

AURA LIGIA ZAPATA CASTELLANOS¹

El lupus neonatal (LN) es un síndrome clínico del período neonatal asociado al paso de autoanticuerpos (AA) maternos específicos al feto, en especial anti-Ro y anti-La. Las manifestaciones que se presentan con mayor frecuencia son cutáneas, hepáticas, hematológicas y cardíacas; dentro de estas, el desarrollo de bloqueo cardíaco congénito (BCC) es la manifestación que tiene mayores implicaciones en cuanto al pronóstico. En este capítulo se revisará de forma sucinta la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y enfoque.

Epidemiología

Con relación a la epidemiología del LN hay varios aspectos a considerar. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La están asociados en especial al síndrome de Sjögren, pero también al lupus eritematoso sistémico y a la artritis reumatoide y, además, están presentes en población sana. Los anti-Ro52 son los AA más frecuentemente encontrados en estudios de prevalencia en Japón y en Estados Unidos. En China, dentro de la población con ANAS positivos, los anti-Ro52 están presentes en 19% de las personas, con una mayor frecuencia en mujeres^{1,2}.

En vista de la asociación con las enfermedades mencionadas, es importante aclarar la prevalencia de las mismas. El síndrome de Sjögren tiene una prevalencia de 0,1 a 4,8% con una relación mujer a hombre de 9 a 20:1³. El lupus está presente en 20 a 240 de cada 100.000 personas con una relación mujer a hombre de 12:1.

1 Pediatra Reumatóloga de la Clínica Universitaria Bolivariana
Magister en Ciencias de la Universidad de Sao Paulo

Sobre la artritis reumatoide, en Colombia un estudio reciente estimó su prevalencia global en 1% aproximadamente, siendo la relación mujer a hombre de 4:1⁴. Sin embargo, algunos autores han descrito que hasta aproximadamente 30% de las madres pueden ser asintomáticas y no tener diagnóstico de enfermedad autoinmune⁵.

Con relación al BCC su definición semiológica varía según los criterios establecidos por las diferentes ramas de la medicina. Brucato A y colaboradores proponen una definición común a las diversas especialidades. Un bloqueo auriculoventricular se considera congénito si se diagnostica *in utero*, al nacimiento o en el período neonatal (0 a 27 días de vida)⁶. Al revisar la literatura, es importante tener en cuenta la definición adoptada por los investigadores.

En términos generales, se ha descrito que 1:14.000 nacidos vivos pueden desarrollar BCC. De estos, el 90% se considera asociado con el paso transplacentario de AA maternos. La incidencia de BCC en recién nacidos de madres con enfermedades autoinmunes y anticuerpos anti-Ro positivos es de 1 a 2%, cifra que aumenta a 15% y 18% si se tiene previamente un con dicha afección¹. De la misma forma, tener un hijo con lupus neonatal y manifestaciones dermatológicas aumenta el riesgo entre 6 y 10 veces, en una gestación subsecuente, de tener un hijo con BCC⁷. Con relación a su gravedad, el BCC presenta unas cifras globales de mortalidad de 17% a 20% y de implantación de marcapaso de 60% a 70%, con la consiguiente morbilidad y mortalidad asociada^{8,9}.

Se han estudiado otros factores de riesgo para desarrollar BCC además de la presencia de AA, algunos sin conclusiones definitivas hasta el momento, como la edad materna, la aparición en invierno e infecciones virales previas⁸. Hornberger LK y colaboradores mostraron que madres con AA positivos e hipotiroidismo tienen un riesgo 9 veces mayor de tener un hijo afectado que aquellas sin alteración tiroidea, independientemente de la presencia de alguna enfermedad autoinmune¹⁰.

Otro aspecto a considerar es el desarrollo de enfermedades autoinmunes a largo plazo en madre e hijo. La mayoría de madres sin enfermedad reumatológica en el momento del diagnóstico de LN, y que son asintomáticas o con síntomas mínimos, no desarrollan enfermedad autoinmune, por lo menos durante el tiempo de seguimiento de los estudios. No obstante, el tener un hijo con afección cutánea por el LN y ser positiva para ambos AA (Anti-Ro y anti-La) aumenta el riesgo materno de desarrollar una enfermedad autoinmune. Con relación a los niños con LN, parece haber un mayor riesgo de presentar otra enfermedad autoinmune, comúnmente lupus eritematoso sistémico o artritis idiopática juvenil; sin embargo, no es claro si ese riesgo es adjudicable al LN o, simplemente, al hecho de que la madre es portadora de una enfermedad autoinmune¹.

Fisiopatología

La causa del LN es desconocida. Sin embargo, se han postulado varios mecanismos. Tradicionalmente se ha considerado como un ejemplo de autoinmunidad pasiva adquirida, resultado de la transferencia de anticuerpos implicados, las proteínas celulares Ro y La, así como algunas subunidades de los canales de calcio tipo L y tipo T presentes en el tejido de conducción cardíaco de fetos y adultos. No obstante, teniendo en cuenta la epidemiología, la sola transferencia de los AA no explicaría totalmente el cuadro y se requieren otros factores asociados¹.

En cuanto a los AA, clásicamente se han encontrado AA dirigidos contra las proteínas Ro y La en suero de madres que han desarrollado LN. Específicamente contra Ro60, Ro52 y La48. Su sensibilidad y especificidad son variables en los diferentes estudios clínicos. En general, en lo relacionado con el BCC se considera que el anti-Ro (Ro60) tiene una excelente sensibilidad para identificarlo, mayor a 99%, pero una baja especificidad. El anti-Ro (Ro52) es un poco menos sensible pero más específico. Por último, el anti-La (Polipectido DD) tiene una baja sensibilidad y buena especificidad. Se ha encontrado, además, que cuando la respuesta dominante en las mujeres con anti-Ro52 es dirigida contra la región aa200-239 (denominado anti-p200) hay mayor riesgo de desarrollar BC, este último AA es más específico, pero menos sensible que el anti-Ro 52 o anti-Ro60⁸. No es claro aún el papel de otros AA como anti-calreticulina, anti-ERV-3, anticuerpos anti-canales de calcio, anti- α -fodrina, entre otros, los cuales no parecen incrementar la sensibilidad o especificidad de los AA clásicos. Algunos autores han descrito que puede haber asociación, en especial de las lesiones de piel, con anticuerpos anti-RNP, aunque hay algunos casos descritos de afección cardíaca⁸. Con relación a los anti-U1 RNP, estos pueden estar asociados con el desarrollo de lesiones en piel, pero no con lesiones cardíacas¹¹.

Otros aspectos que se han estudiado en la fisiopatología del LN son la apoptopsis y el microquimerismo. Parece ser que la apoptopsis en sí (no necesariamente un defecto de la misma, como en otras enfermedades autoinmunes) contribuye al desarrollo del LN exponiendo las proteínas Ro y La –originalmente intranucleares– en la superficie de la célula, permitiendo su reconocimiento por los AA maternos y desencadenando la respuesta inflamatoria. En cuanto al microquimerismo, durante la gestación es habitual que algunas células maternas puedan atravesar la placenta, entrar y sobrevivir en la circulación fetal. Se han postulado varias teorías para explicar la forma en que el microquimerismo genera el daño: Las células maternas podrían convertirse en alogénicas y desencadenar una respuesta inmune; podría ser que esas células actuaran como efectoras y reaccionaran contra los tejidos fetales; también podrían desencadenar una respuesta injerto-versus-hospedero; y, por último, algunos autores postulan que estas células

podrían ser reclutadas para reparar el daño cardíaco causado por un mecanismo fisiopatológico diferente⁷.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del LN se presentan generalmente, pero no exclusivamente, en el periodo comprendido entre la vida *in utero* hasta el período neonatal, y comprenden principalmente afecciones cardíacas, cutáneas y, con menor frecuencia, hematológicas, hepáticas, musculoesqueléticas o del sistema nervioso central.

Cardiovasculares

Estas manifestaciones representan las más importantes desde el punto de vista de repercusiones clínicas, en especial el BCC. Sin embargo, la afectación cardíaca neonatal no se limita al BCC, se han descrito otras manifestaciones que pueden afectar todos los tejidos cardíacos y a los grandes vasos¹⁰. También algunos autores han postulado e investigado la posibilidad de que parte de los bloqueos cardíacos fuera del periodo neonatal pudieran ser explicados por un proceso autoinmune durante la vida fetal¹². Dentro del diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta malformaciones congénitas e infecciones.

Un aspecto a destacar es la alta morbimortalidad que presenta el BCC. La mortalidad referida sin marcapaso se ha estimado en 8% a 16% en lactantes¹³. Algunos de los factores que se han implicado en la mortalidad del LN son: 1) frecuencias ventriculares menores a 55 latidos por minuto; 2) presencia de cardiomiopatía, carditis, fibroelastosis endomiocárdica o disfunción cardíaca; 3) edad gestacional temprana al diagnóstico; 4) prematuridad; 5) hidrops fetal^{1,14}.

En cuanto a los trastornos de conducción, el bloqueo atrioventricular se desarrolla entre las semanas 16 y 24 de gestación, aunque se ha descrito más tardíamente en la gestación y en la etapa postnatal¹³. La presentación inicial puede ser bloqueo de primer, segundo o tercer grado. No es claro aún si hay progresión del bloqueo de primer grado al de segundo grado y posteriormente al de tercer grado o si son afecciones independientes. La diferenciación entre bloqueo de segundo y tercer grado no es tan simple, en especial en los pacientes con trastorno de la conducción atrial o respuesta atrial lenta¹⁰.

Hasta el momento se ha considerado que el bloqueo de tercer grado es irreversible; sin embargo, recientemente se ha publicado un caso japonés de evolución

postnatal hacia bloqueo de segundo grado¹⁵. La mayoría de los niños con BCC de tercer grado requieren la implantación de un marcapaso permanente con la morbilidad y mortalidad asociadas al uso del mismo. En cuanto al bloqueo cardíaco de primer grado de carácter transitorio o fijo, entre el 65% y el 91% de los pacientes recupera su ritmo normal; sin embargo, se ha descrito la progresión del bloqueo a edades tardías⁸.

También se ha descrito afección de otras partes del sistema eléctrico del corazón, en especial en estudios de autopsia. Con relación a la prolongación del QT y la bradicardia sinusal, al parecer son afecciones transitorias y no se ha demostrado de forma inequívoca su asociación con la presencia de AA⁶.

La presencia de dilatación, disfunción ventricular o fibroelastosis miocárdica se ha descrito en 5% a 30% de pacientes con BCC, tanto de forma precoz como tardía e inclusive en pacientes con marcapaso. Algunas de las hipótesis para su desarrollo se refieren a miocarditis inmunomediada, bien sea transitoria o no, o a su reactivación postnatal; así como a miocardiopatía asociada al uso de marcapaso¹³.

Cutáneas

Las lesiones cutáneas están presentes en 15% a 25% de los pacientes con LN, pudiendo este porcentaje ser mayor, en vista de que es transitorio y puede pasar desapercibido. Tiene un predominio femenino, con una relación mujer a hombre de 2:1 a 3:1. El exantema puede estar presente desde el nacimiento, pero más comúnmente se desarrolla en las primeras semanas de vida, principalmente alrededor de la sexta semana. El promedio de duración de las lesiones es de 17 semanas, pero lesiones nuevas pueden aparecer por varios meses, mejorando a los 4 o 6 meses de vida^{1,5,16}. El rostro y el cuero cabelludo son las zonas más frecuentemente afectadas, encontrándose comúnmente alrededor de los ojos, mereciendo la semejanza de "ojos de mapache o de lechuza". Las lesiones aparecen frecuentemente con la exposición solar o son fotosensibles, pero este aspecto no es prerrequisito para su sospecha o diagnóstico, presentándose con frecuencia en zonas no fotoexpuestas, incluyendo región plantar. Las lesiones clásicas son eritematosas anulares con fondo claro y descamación fina, semejantes al eritema anular de la infancia. Estas pueden coexistir con lesiones eritematosas maculares o papulares. Se pueden presentar también lesiones eritematovioláceas, vesiculoampollosas, urticariformes, teleangiectasias o lesiones similares a un hemangioma; y el cuadro de cutis marmorata telangiectásica congénita. En términos generales el exantema es autolimitado. No obstante, alrededor del 10% puede evolucionar con lesiones residuales atróficas, alteraciones en la pigmentación, así como teleangiectasias^{1,5,17,18}. Recientemente se ha descrito un caso de evolución con atrofia plantar e hipersensibilidad local que requirió uso de calzado ortopédico¹⁹. Dentro del diagnóstico

diferencial se deben tener en cuenta otras causas de eritema anular, eritema multiforme, dermatitis seborreica, tiña corporis, urticaria, entre otros².

Manifestaciones gastrointestinales

En relación a las manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con LN, la literatura es escasa. Se ha referido que entre 10% a 25% presentan alteración hepática asociada o no a otras manifestaciones clínicas. Lo más común es la elevación transitoria de las transaminasas. También puede encontrarse hepatomegalia y, esporádicamente, esplenomegalia. Existe el riesgo de subregistro, ya que inicialmente estas manifestaciones se pueden atribuir a otros factores como falla cardíaca, hidrops o nutrición parenteral. La afección hepática del LN puede, también, manifestarse como hepatitis idiopática neonatal^{2,6}. Lee *et al.* estudiaron el compromiso hepático en el registro estadounidense de LN, encontrando tres patrones de afectación: 1) falla hepática con alta mortalidad desarrollada durante la gestación o en el periodo neonatal temprano, encontrándose en algunos un patrón tipo hemocromatosis neonatal; 2) colestasis neonatal con o sin aumento de transaminasas en las primeras semanas de vida; 3) aumento moderado de transaminasas entre los 2 o 3 meses de vida²⁰.

Se han descrito raramente otras manifestaciones del tracto gastrointestinal, como sangrado en vigencia de teleangiectasias intestinales¹⁹.

Manifestaciones hematológicas

Las manifestaciones hematológicas se encuentran en 25% a 30% de los pacientes con LN y pueden afectar cualquiera de las tres series. Por lo general son leves, autolimitadas y no tienen repercusiones clínicas. La trombocitopenia se desarrolla en la primera semana de vida. La neutropenia, entre 2 y 6 semanas de edad. A diferencia de los adultos o del lupus de niños mayores, la linfopenia no es característica^{2,16}. No obstante, se han descrito anemia hemolítica, trombosis neonatal, pancitopenia y sangrado a nivel del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal secundario a trombocitopenia^{2,21}. El LN se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las múltiples situaciones que conllevan a citopenias en neonatología, en especial si están asociadas a lesiones en piel o aumento de enzimas hepáticas.

Otras manifestaciones

Múltiples manifestaciones neurológicas se han descrito en pacientes con LN. Sin embargo, su atribución directa a la enfermedad no es tan clara. En un estudio prospectivo se encontró un 8% de macrocefalia e hidrocefalia. Además, se han

reportado casos de mielopatía, vasculopatía, vasculitis y hemorragia del sistema nervioso central y diversas alteraciones imagenológicas en la tomografía y en la ultrasonografía². Con relación al sistema musculoesquelético, la condrodisplasia punctata –displasia esquelética caracterizada por alteración epifisiaria y a nivel de columna– ha sido asociada en múltiples casos y series de casos al LN².

Exámenes complementarios

Ante la sospecha de un cuadro de LN se debe solicitar en el recién nacido hemograma, función hepática, ANAS, anti-Ro, anti-La, electrocardiograma y ecocardiograma como exámenes iniciales. Igualmente, a la madre se le debe interrogar y examinar en búsqueda de síntomas o signos sugestivos de enfermedad autoinmune. De la misma forma, solicitar los AA referidos, ANAS, hemograma, función tiroidea, hepática y renal. Considerar también referirla a consulta especializada.

De acuerdo al cuadro clínico del recién nacido o lactante se considerará biopsia cutánea o hepática, tomografía del sistema nervioso y la evaluación por las diferentes especialidades implicadas en su enfoque: cardiología, gastroenterología, neurología, etcétera. Estos pacientes deben ser vigilados a lo largo de su infancia por el riesgo de desarrollar otra enfermedad autoinmune, referido como hasta un 12%².

Enfoque y tratamiento

Tratamiento del feto

A nivel de prevención primaria, es importante que las pacientes con antecedentes de un hijo con BCC o con manifestaciones dermatológicas del LN sean conscientes del aumento del riesgo del bebé a desarrollar BCC en una nueva gestación. La mayoría de los investigadores no justifican la terapia profiláctica en madres con enfermedad autoinmune con presencia de AA, en vista del bajo porcentaje de bebés que desarrollan BCC. En madres con antecedentes de recién nacidos previamente afectados, se han estudiado varios medicamentos con resultados desalentadores y algunos no concluyentes. Entre ellos la plasmaféresis, los esteroides fluorados (en nuestro medio: dexametasona o betametasona) y la inmunoglobulina intravenosa^{1,19}. Recientemente se ha estudiado el papel protector de la hidroxicloquina con relación al BCC y se ha encontrado que reduce el riesgo de desarrollarlo. Además, este medicamento es seguro y se usa con regularidad en las pacientes embarazadas con enfermedades reumatológicas^{2,22,23}.

Otro aspecto a tener en cuenta es el diagnóstico precoz de las alteraciones de la conducción. Al parecer, las herramientas más sensibles para su detección son el electrocardiograma fetal y la magnetocardiografía, pero estas no se encuentran fácilmente disponibles. Por el contrario, la ecografía doppler modo M, que detecta las alteraciones mecánicas presentes en el bloqueo, está disponible y es la técnica más utilizada en este contexto. Permitiendo, además, detectar indicios de fibroelastosis miocárdica y otras alteraciones^{2,24}. Sin embargo, es un examen que requiere experiencia y se ha encontrado falta de concordancia con los hallazgos de autopsia²⁵.

Con relación a la prevención secundaria, hay varios aspectos a comentar. El LN se puede presentar como bloqueo de primer, segundo o tercer grado, y no se ha demostrado que haya de forma consistente evolución progresiva entre ellos. De tal forma que el bloqueo de tercer grado o completo se puede presentar sin evidenciarse antecedentes previos de los otros bloqueos, dificultando así su prevención. A pesar de eso, y aún con resultados discordantes entre los diversos estudios, algunos autores consideran el uso de corticoides y betamiméticos ante la presencia de bloqueos de primer o segundo grado con el fin de evitar su progresión a bloqueo completo^{2,22,23}.

Referente al bloqueo AV completo, se considera que una vez instalado es irreversible. Sin embargo, como se mencionó antes, recientemente se describió un caso con regresión a bloqueo AV de 2.º grado y, paradójicamente, empeoramiento clínico luego de la mejoría de la frecuencia cardíaca¹⁵. El uso de corticoides o inmunoglobulina se justifica, para algunos autores, en la medida en que puede actuar mejorando o previniendo la miocarditis, la cardiomiopatía y el hidrops fetal, impactando así el pronóstico global².

Tratamiento del recién nacido

El manejo del recién nacido con LN requiere con frecuencia un equipo multidisciplinario pediátrico que, de acuerdo al compromiso evidenciado, debe incluir neonatólogos, reumatólogos, dermatólogos, cardiólogos, entre otros. Excepto el bloqueo, las manifestaciones cutáneas, hepáticas y hematológicas son autolimitadas y desaparecen entre los 6 y 7 meses de vida. En raras ocasiones requieren una terapia específica por su gravedad o persistencia. Para las manifestaciones cutáneas es importante resaltar la protección solar y, si necesario, la aplicación de un corticoide de baja potencia por cortos períodos de tiempo. En las otras manifestaciones no existe evidencia clara en la literatura y se han utilizado, en caso de requerirse terapia sistémica, corticoides e inmunoglobulina intravenosa^{2,23}. Con relación al BCC, la mayoría de los pacientes requieren implantación de marcapaso de acuerdo a su tolerancia a la frecuencia cardíaca.

Conclusiones

El lupus neonatal es una afección rara asociada al paso transplacentario de AA maternos, entre otros factores. Presenta una morbimortalidad importante, en especial asociada a la afección cardíaca cardinal, que es el bloqueo cardíaco congénito. Se requieren mayores estudios epidemiológicos y ensayos clínicos para aclarar su comportamiento e implementar un tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Jaeggi E, Buyon J, Silverman E. Neonatal Lupus Erythematosus. En: *Textbook of pediatric rheumatology* [Internet]. 7a ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 336–50. Disponible en: https://www-clinicalkey-es.consultaremoti.upb.edu.co/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9780323241458000259.pdf?locale=es_ES
2. Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F, Martín Cameán M, Hueso Zalvide E, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res*. 2017;65(2):487–94.
3. Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J*. 2017;21:16–047.
4. Díaz-Rojas JA, Dávila-Ramírez FA, Quintana-López G, Aristizábal-Gutiérrez F, Brown P. Prevalencia de artritis reumatoide en Colombia: una aproximación basada en la carga de la enfermedad durante el año 2005. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23(1):11–6.
5. Neiman AR, Lee LA, Weston WL, Buyon JP. Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block: characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J Pediatr*. 2000;137(5):674–80.
6. Brucato A, Previtali E, Ramoni V, Ghidoni S. Arrhythmias presenting in neonatal lupus. *Scand J Immunol*. 2010;72(3):198–204.
7. Chang C. Neonatal autoimmune diseases: A critical review. *J Autoimmun*. 2012;38(2–3):J223–38.
8. Brito-Zerón P, Izmirly P, Ramos-Casals M, Buyon J, Khamashta M. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations. *Lupus*. 2016;25(2):116–28.
9. Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):63–80.
10. Hornberger LK, Al Rajaa N. Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Scand J Immunol*. 2010;72(3):189–97.
11. Gluhovschi C, Gluhovschi G, Petrica L, Velciov S, Gluhovschi A. Pregnancy Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Immune Tolerance in Pregnancy and Its Deficiency in Systemic Lupus Erythematosus—An Immunological Dilemma. *J Immunol Res*. 2015;241547.
12. Bergman G, Skog A, Tingström J, Ottosson V, Hoxha A, Ambrosi A, et al. Late development of complete atrioventricular block may be immune mediated and congenital in origin. *Acta Paediatr*. 2014;103(3):275–81.
13. Baruteau A-E, Pass RH, Thambo J-B, Behaghel A, Le Pennec S, Perdreau E, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr*. 2016;175(9):1235–48.

14. Ho A, Gordon P, Rosenthal E, Simpson J, Miller O, Sharland G. Isolated Complete Heart Block in the Fetus. *Am J Cardiol.* 2015;116(1):142–7.
15. Isayama T, Inamura N, Shiono N, Kitajima H. Neonatal lupus erythematosus complicated by improved congenital complete heart block. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2013;55(4):521–4.
16. Silverman E, Jaeggi E. Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 2010;72(3):223–5.
17. Savino F, Viola S, Tarasco V, Locatelli E, Ricagni A, Coppo P. Neonatal lupus erythematosus: a cutaneous cases based update. *Ital J Pediatr.* 2016;42:1.
18. Weston WL, Morelli JG, Lee LA. The clinical spectrum of anti-Ro-positive cutaneous neonatal lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(5 Pt 1):675–81.
19. Laurinaviciene R, Christesen HT, Bygum A. New aspects in the clinical spectrum of neonatal lupus. *Eur J Pediatr.* 2012;171(5):801–5.
20. Lee LA, Sokol RJ, Buyon JP. Hepatobiliary disease in neonatal lupus: prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics.* 2002;109(1):E11.
21. Chao MM, Luchtman-Jones L, Silverman RA. Hematological complications of neonatal lupus: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(8):e344–346.
22. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev.* 2014;22(6):263–7.
23. Johnson B. Overview of neonatal lupus. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract.* 2014;28(4):331–41.
24. Phoon CKL, Kim MY, Buyon JP, Friedman DM. Finding the “PR-fect” solution: what is the best tool to measure fetal cardiac PR intervals for the detection and possible treatment of early conduction disease? *Congenit Heart Dis.* 2012;7(4):349–60.
25. Llanos C, Friedman DM, Saxena A, Izmirly PM, Tseng C-E, Dische R, et al. Anatomical and pathological findings in hearts from fetuses and infants with cardiac manifestations of neonatal lupus. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012;51(6):1086–92.



Embarazo y artritis reumatoide

ADRIANA LUCÍA VANEGAS GARCÍA¹

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria articular autoinmune que se presenta en el 0,5%-1% de la población general, afecta principalmente a mujeres y frecuentemente aparece en la edad reproductiva de la vida, por lo que es importante para el médico reumatólogo y no reumatólogo conocer los efectos que la enfermedad y su tratamiento tienen en la fertilidad, la gestación y la lactancia¹.

Fertilidad en mujeres con artritis reumatoide

Se ha reportado que hasta 36% de las mujeres con AR tienen dificultades para concebir al menos en una ocasión a lo largo de sus vidas² y 25%-42% de ellas demoran más de 1 año en concebir comparado con un 15,6% de controles³. Las alteraciones de la fertilidad en AR son multicausales: menopausia precoz, menor reserva ovárica y mayor latencia o tiempo para la gestación (TPG)⁴.

Estudios realizados en mujeres con artritis temprana han demostrado que tienen la menor reserva ovárica ya desde antes del inicio de la enfermedad y podría explicar alteración de la fertilidad y menopausia temprana⁵. En mujeres con AR establecida se han encontrado menores niveles de hormona antimülleriana, mientras que en AR temprana estos niveles son similares a los de las mujeres sin AR⁶.

El TGP fue mayor de 1 año en el 67% de las mujeres con enfermedad activa (DAS28 >5.1) y en el 30% de las que estaban en remisión (DAS28 <2.6)³. Se ha implicado el uso de AINE con el aumento del TGP^{3,7} a través de la inhibición de la producción de prostaglandinas implicadas en la ovulación y la implantación⁴. Dosis de prednisolona mayores de 7,5 mg/d también se encuentran asociadas a una latencia prolongada para la gestación³ por una inhibición transitoria del eje

1 Médica Internista, subespecialista en Reumatología del Hospital Universitario de San Vicente Fundación
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia

hipotálamo-hipófisis-ovario y un efecto directo de la función ovárica o en el endometrio⁸⁻⁹. En cuanto al uso del metotrexate, se ha descrito que disminuyó la reserva ovárica en pacientes oncológicos⁴. Sin embargo, en pacientes con AR no se ha demostrado que el tratamiento previo o a corto plazo con metotrexate tenga impacto en la reserva ovárica^{3,5}.

Fertilidad en hombres con artritis reumatoide

Se han encontrado menores niveles de testosterona en hombres con AR. Sin embargo, se desconoce el efecto de este hallazgo en la fertilidad¹⁰. La sulfasalazina se ha relacionado con oligospermia, disminución en la motilidad de los espermatozoides y aumento de sus alteraciones morfológicas, pero su suspensión lleva a normalización de la espermatogénesis después de 2 meses¹¹. El metotrexate produce oligospermia y en algunos reportes de caso se ha observado esterilidad reversible¹². Algunos estudios no han asociado al uso paterno de dosis bajas de metotrexate con defectos del nacimiento, pero han tenido como limitación la baja muestra estudiada¹³⁻¹⁴. Estudios recientes¹⁵ no han demostrado efectos de los anti-TNF en la fertilidad masculina¹⁶⁻¹⁷. No hay suficiente evidencia clínica en cuanto a los efectos de los glucocorticoides¹⁸, AINE¹⁹ y antimaláricos (cloroquina e hidrox-cloroquina)¹².

Actividad de la enfermedad durante el embarazo

No siempre es fácil establecer la actividad de la AR en el embarazo porque algunos componentes de las medidas para determinarla están influenciados por los cambios fisiológicos de dicho estado²⁰. La velocidad de sedimentación globular (VSG) está elevada en la mujer embarazada debido al aumento del fibrinógeno circulante, la expansión plasmática y la disminución de la hemoglobina²¹. La VSG aumenta de 10 mm/h en el primer trimestre a 33 mm/h en el tercer trimestre, y disminuye en el posparto a <20 mm/hr²⁰. El embarazo también afecta la escala visual análoga (VAS) de salud global²². En vista de que la proteína C reactiva (PCR) solamente se afecta de manera leve por el embarazo, es más confiable determinar la actividad de la AR usando el puntaje de actividad de la enfermedad que incluye número de articulaciones dolorosas, inflamadas y PCR sin considerar la VAS de salud global^{20,23}. El índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI) y el índice simplificado de actividad de la enfermedad (SDAI) no han sido validados para su uso en el embarazo, por lo que no se recomiendan⁷.

En 1938, Hench describió que la actividad de la AR disminuía durante el embarazo²⁴. Estudios retrospectivos y algunos prospectivos realizados entre 1950 y 1995 confirmaron esta observación, mostrando que 54%-95% de mujeres embarazadas con AR mejoraron y 39% permanecieron en remisión²⁵⁻²⁶. Estudios retrospectivos grandes y más recientes han documentado mejoría en menor proporción que la descrita previamente, con tasas de remisión del 27% y hasta un 50% de pacientes que durante el tercer trimestre continuaban con actividad de la enfermedad a pesar de haber empezado el embarazo en remisión o con baja actividad²⁷. Esta disparidad en los resultados se debe a las diferencias en los diseños de los estudios (retrospectivos vs. prospectivos), la selección de los pacientes (activos vs. baja actividad y remisión), el uso de diferentes definiciones de mejoría y remisión, además de que, gracias a las nuevas opciones terapéuticas y al enfoque basado en objetivos, cada vez hay un mayor número de pacientes con AR que empiezan el embarazo con baja actividad de la enfermedad²⁸

Actividad de la enfermedad después del embarazo

En el posparto aumenta el riesgo de recaída de la actividad de la enfermedad entre 62% y 90%, según algunos estudios retrospectivos²⁹⁻³⁰. Una cohorte prospectiva encontró una tasa de recaídas del 39% en el posparto, a pesar de que las pacientes estaban recibiendo tratamiento. Igualmente, un tercio de las pacientes experimentó recaída de la enfermedad después de un aborto²⁷. Estas recaídas se han explicado como el resultado de cambios hormonales e inmunológicos durante el embarazo que gradualmente vuelven a la normalidad en el posparto. Sin embargo, el mecanismo exacto que explique este fenómeno no se ha encontrado⁷.

Desenlace obstétrico y fetal

Es menos favorable cuando hay enfermedad activa, comparado con la población general³¹⁻³². En mujeres con AR, comparándolas con la población general, se encuentra un leve aumento en el riesgo de aborto (OR 1.32; IC 1.19-1.47)³³, de preeclampsia (5% vs. 3,4%)³², de parto por cesárea (26%-34% vs. 16,5%-19,5%)²⁰ y de parto prematuro (9,2%-15,2% vs. 6,2%-7,8%)³³⁻³⁴.

No se aumenta el riesgo de malformaciones congénitas o de muerte perinatal³⁵⁻³⁶, existe un riesgo aumentado de recién nacidos (RN) pequeños para la edad gestacional (10% vs. 3%) y bajo peso al nacer³²⁻³³, pero sin que estas condiciones signifiquen un aumento en el riesgo a futuro de otras complicaciones.

Recomendaciones con respecto a los medicamentos para el tratamiento de la artritis reumatoide durante el embarazo y la lactancia

Antinflamatorios no esteroideos

Son compatibles con el embarazo y la lactancia. Se recomienda suspenderlos para la semana 32 por riesgo de cierre prematuro del ductus arterioso. Se prefieren los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tradicionales a los COX-2 por la ausencia de estudios que los respalden³⁷.

Glucocorticoides

Los estudios son contradictorios, en algunos se encontró un aumento del riesgo de labio y paladar hendido. Los compuestos no fluorinados como la prednisolona se pueden usar en el embarazo. Son metabolizados por la placenta, se recomienda usar la menor dosis por el menor tiempo necesario. Son compatibles con la lactancia, se recomienda terminar de lactar, tomarse la dosis de prednisolona y esperar al menos 4 horas para lactar nuevamente. Los compuestos fluorinados (dexametasona o betametasona) se restringen para el uso en indicaciones fetales³⁷.

Metotrexate

Es teratogénico y se recomienda suspenderlo 3 meses antes de la concepción, tanto en mujeres como en hombres³⁸. Está contraindicado durante la lactancia³⁷.

Leflunomida

En animales se demostró teratogenicidad. Se recomienda usar colestiramina antes del embarazo para disminuir su circulación enterohepática (8 gramos 3 veces al día por 11 días). Está contraindicada en la lactancia³⁷.

Sulfasalazina

Se puede usar durante embarazo siempre y cuando sea en dosis de 2 gramos al día o menos, y siempre recordando la suplencia concomitante de folatos. Es compatible con la lactancia, excepto si el recién nacido es prematuro, tiene hiperbilirrubinemia o deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa³⁷.

Antimaláricos

Tanto cloroquina como hidroxicloroquina son compatibles con el embarazo y la lactancia³⁷.

Anti-TNF

La mayoría de los estudios no han encontrado aumento en malformaciones. Cruzan la placenta durante el segundo trimestre del embarazo, siendo etanercept y certolizumab los que menor paso placentario tienen. Se recomienda posponer 6 meses las vacunas vivas en el recién nacido. Su uso es compatible con la lactancia³⁷.

Otros biológicos

Los datos son limitados por lo que actualmente se deben evitar durante embarazo y lactancia³⁷.

Conclusiones

Si bien hay alteraciones en la fertilidad en los pacientes con AR (especialmente en las mujeres), principalmente por baja reserva ovárica, menopausia precoz y tiempo de latencia prolongado para el embarazo, es posible que una mujer con AR tenga un embarazo normal y desenlaces obstétrico y fetal satisfactorios.

En las parejas que tienen deseos de embarazarse en los siguientes meses, debe evitarse el uso de metotrexate por al menos 3 meses antes de la concepción. Si la mujer está en tratamiento con leflunomida, debe hacerse un tratamiento de "lavado" con colestiramina durante 11 días para tratar de disminuir la circulación enterohepática de este medicamento.

Para el control de la enfermedad durante el embarazo y la lactancia está permitido el uso de AINE (de preferencia los tradicionales; suspenderlos en la semana 32 de embarazo para evitar el cierre prematuro del ductus arterioso), glucocorticoides (dosis más bajas por el menor tiempo necesario), sulfasalazina (dosis ≤ 2 g/d, con suplencia de folatos; no usar en madres de niños prematuros o con ciertas enfermedades) y los anti-TNF.

De todas maneras, hay que tener en cuenta que las complicaciones son más frecuentes en las pacientes con AR activa, por lo que se debe recomendar que la paciente inicie el embarazo preferiblemente en remisión, darle tratamiento según las recomendaciones a lo largo de la gestación y especialmente no suspenderlo en el posparto por el alto riesgo de recaída de la enfermedad.

Bibliografía

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 3:S265-72.
2. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, Chambers C, Michaud K. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):668-74.
3. Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE, Dolhain RJEM. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* 2015;74(10):1836-41.
4. Provost M, Eaton JL, Clowse MEB. Fertility and infertility in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26(3):308-14.
5. Brouwer J, Laven JSE, Hazes JMW, Schipper I, Dolhain RJEM. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(9):1534-8.
6. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(9):1709-12.
7. Ince-Askan H, Dolhain RJEM. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29(4-5):580-96.
8. Saketos M, Sharma N, Santoro NF. Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. *Biol Reprod* 1993;49(6):1270-6.
9. Whirledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids, stress, and fertility. *Minerva Endocrinol* 2010;35(2):109-25.
10. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Qjm* 1986;60(1):671-9.
11. O'Moráin C, Smethurst P, Doré CJ, Levi AJ. Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25(10):1078-84.
12. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatol Ther* 2013;26(4):337-46.

13. Wallenius M, Lie E, Daltveit AK, et al. Brief report: No excess risks in offspring with paternal preconception exposure to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(1):296–301.
14. Weber-Schoendorfer C, Hoeltzenbein M, Wacker E, Meister R, Schaefer C. No evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcome after paternal low-dose methotrexate: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(4):757–63. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, et al. Influence of tumor necrosis factor α inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril* 2014;101(2):359–65.
15. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(5):765–7.
16. Micu MC, Micu R, Surd S, Girlovanu M, Bolboacă SD, Ostensen M. TNF- α inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatol (United Kingdom)* 2014;53(7):1250–5.
17. Whirlledge S, Cidlowski JA. A role for glucocorticoids in stress-impaired reproduction: Beyond the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology* 2013;154(12):4450–68.
18. Martini AC, Molina RI, Tissera AD, Ruiz RD, De Cuneo MF. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs. *Fertil Steril* 2003;80(1):221–2.
19. de Man YA, Hazes JMW, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJEM. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):716–22.
20. van den Broe NR, Letsky EA. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *BJOG* 2001;108(11):1164–7.
21. Prevoo MLL, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44–8.
22. Ostensen M, Husby G. A prospective clinical study of the effect of pregnancy on rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983;26(9):1155–9.
23. Hench P. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthritis. *Mayo Clin Proc* 1938;13:161e7.
24. Hargreaves ER. A survey of rheumatoid arthritis in West Cornwall; a report to the Empire Rheumatism Council. *Ann Rheum Dis* 1958;17(1):61–75.
25. Lewis-Faning E. Report on an enquiry into the aetiological factors associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1950;9 (Suppl.).
26. de Man YA, Dolhain RJEM, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum* 2008;59(9):1241–8.
27. de Jong PHP, Dolhain RJEM. Fertility, Pregnancy, and Lactation in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43(2):227–37.
28. Ka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1953;12(3):227–9.
29. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983;12(2):69–72.
30. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, Baste V. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999;28(6):352–6.
31. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: A Danish and Swedish nationwide prevalence study: Original Article. *J Intern Med* 2010;268(4):329–37.

32. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, et al. Fertility in women with chronic inflammatory arthritides. *Rheumatology* 2011;50(February):1162–7.
33. Bharti B, Lee SJ, Lindsay SP, et al. Disease severity and pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from the organization of teratology information specialists autoimmune diseases in pregnancy project. *J Rheumatol* 2015;42(8):1376–82.
34. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J* 2006;10(4):361–6.
35. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1190–3.
36. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795–810.
37. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E. *Ann Rheum Dis* 2008;68(7):1086–93.



Vasculitis y embarazo

CARLOS JAIME VELÁSQUEZ FRANCO¹

Las vasculitis sistémicas son un grupo de enfermedades que, aunque poco frecuentes, generan gran morbilidad y mortalidad en los sujetos que las padecen dada la inflamación de la pared vascular, lo que lleva a alteraciones anatómicas que pueden generar oclusión e isquemia críticas y daño visceral irreversible¹.

Pueden agruparse, en general, por el tamaño del vaso comprometido y por la presencia o ausencia de anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo².

Su diagnóstico es retador para el clínico, pues son entidades que pueden comprometer cualquier órgano y sistema, y semejar enfermedades infecciosas y neoplásicas. Ocurren, con frecuencia, en mujeres en edad reproductiva con posibilidad de embarazarse, ya que, con los regímenes terapéuticos actuales y con las nuevas modalidades imaginológicas, las vasculitis sistémicas se diagnostican de manera más precoz y se tratan de una forma más agresiva, lo que ha mejorado el pronóstico y la calidad de vida de estas pacientes³.

De ahí la importancia de conocer y profundizar en el abordaje integral de estas entidades desde diferentes tópicos: sospecha diagnóstica, asesoría preconcepcional, desenlaces maternos y fetales, entre otros.

1 Médico Internista, subespecialista en Reumatología de la Clínica Universitaria Bolivariana Profesor Titular y Coordinador del Programa de Posgrado de Medicina Interna. Escuela de Ciencias de la Salud

Vasculitis sistémicas: generalidades

¿Cómo sospechar una vasculitis sistémica?

Hay varios síndromes clínicos que llevan a sospechar este tipo de entidades una vez se hayan descartado racionalmente infecciones agudas o crónicas, exposición a medicamentos, trombosis o neoplasias⁴:

- Isquemia no explicada de piel o de órganos internos.
- Compromiso multiorgánico.
- Artritis no erosiva.
- Lesiones en piel persistentes (púrpura palpable, lesiones necróticas, úlceras, nódulos).
- Glomerulonefritis con proteinuria en rango subnefrótico.
- Mononeuritis múltiple.
- Fenómeno de Raynaud refractario, asimétrico y complicado.
- Úlceras recurrentes en mucosas.
- Livedo reticularis.
- Hemorragia alveolar.
- Asma y rinitis alérgica graves y refractarias.
- Síntomas respiratorios superiores crónicos y recurrentes.
- Compromiso ocular inflamatorio (escleritis, uveítis, queratitis).
- Fiebre de origen desconocido.
- Síntomas constitucionales.
- Claudicación de extremidades.

¿Cómo se clasifican las vasculitis?

Existe una clasificación vigente de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill, publicada en 2012, la cual considera, entre otros, el tamaño del vaso comprometido, los anticuerpos relacionados y las causas subyacentes⁵ (Tabla 1).

Una vez se haya sospechado y tratado de clasificar la entidad específica, debe hacerse confirmación diagnóstica según el tamaño del vaso (biopsia de piel o tejido, estudios de imagen vascular) y los estudios serológicos pertinentes⁶.

Una vez se confirman estas patologías, la idea es tratar la etiología (si se identifica) e iniciar regímenes de inmunosupresión con glucocorticoides y agentes citotóxicos (como ciclofosfamida), inmunomoduladores (azatioprina, metotrexate),

Tabla 1. Revisión Internacional de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill 2012 de la Nomenclatura de las Vasculitis:

Tamaño del vaso	Etiología
Grandes vasos Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes	Órgano único Angiitis cutánea leucocitoclástica Arteritis cutánea Vasculitis primaria de sistema nervioso central Aortitis aislada
Medianos vasos Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki	Asociadas a enfermedades sistémicas Vasculitis lúpica Vasculitis reumatoide Vasculitis por sarcoidosis
Pequeños vasos Asociadas a anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA) Poliangiitis microcópica Granulomatosis con Poliangiitis Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis Por complejos inmunes Enfermedad antimembrana basal glomerular Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis por IgA Urticaria vasculítica hipocomplementémica	Etiología probable Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de hepatitis C Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B Aortitis asociada a sífilis Vasculitis por complejos inmunes asociadas a medicamentos y tóxicos Vasculitis por ANCA asociadas a medicamentos y tóxicos Vasculitis asociada a cáncer
Vaso variable Enfermedad de Behcet Síndrome de Cogan	

*Creación original

antiagregantes (ácido acetilsalicílico –ASA–) u otras modalidades (recambios plasmáticos, por ejemplo) para evitar el daño orgánico irreversible⁶.

También es relevante tener en cuenta que las manifestaciones clínicas de las vasculitis sistémicas están limitadas por el tamaño del vaso. Es así como las vasculitis de grandes vasos se manifiestan con mayor frecuencia como aneurismas, claudicación de extremidades y accidente cerebrovascular; las de mediano vaso, como mononeuritis múltiple o isquemia mesentérica; y las de pequeños vasos, con compromiso de un órgano específico (pulmón, riñón, piel)⁶.

Vasculitis y embarazo

Consideraciones generales

En general, lo primero que hay que anotar es que hay poca información de este tópico en la literatura por varios motivos: son enfermedades poco frecuentes; no afectan de manera preponderante a las mujeres, excepto la arteritis de Takayasu; y hay datos de baja calidad provenientes de reportes y series de casos. Debido a esto hay más información de algunas vasculitis que afectan a mujeres jóvenes, como la arteritis de Takayasu y la enfermedad de Behcet.

El otro aspecto importante es que también deben diferenciarse algunos estigmas clínicos y de laboratorio de actividad vasculítica con cambios fisiológicos del embarazo. En la gestación puede haber fatiga, anorexia, mialgias y artralgiás que se confunden con vasculitis. Tal vez el compromiso del estado general en estas patologías es desproporcionado y generalmente se acompaña de fiebre. También puede haber elevaciones de la velocidad de sedimentación globular (por el aumento fisiológico del fibrinógeno) y de la proteína C reactiva en el embarazo, pero son discretas. En las vasculitis sistémicas, la elevación de los reactantes de fase aguda es paralela y marcada. En este sentido, una ayuda diagnóstica como la electroforesis de proteínas tiene un patrón particular que ayuda a hacer el diagnóstico diferencial (aumento de alfa 1, alfa 2 y gammaglobulinas de manera importante; en las infecciones, solo habría aumento de las dos primeras fracciones)⁷.

También en el embarazo puede haber disnea por el aumento del perímetro abdominal y la posterior disminución de la expansión torácica. En cambio, en las vasculitis sistémicas hay presencia de otros síntomas respiratorios (hemoptisis, rinitis, epistaxis). En la gestación puede haber proteinuria leve, hipertensión arterial y hematuria, pero no cilindruuria. La creatinina en las vasculitis sistémicas se eleva, y no en el embarazo normal. El diagnóstico más retador sería la preeclampsia, pero la presencia de anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA), la proteinuria en rango subnefrótico y la ausencia de hipocalciuria de 24 horas (muy propia de la preeclampsia) pueden ayudar a diferenciar ambas entidades. Sin embargo, este no es un asunto sencillo y ocasionalmente debe recurrirse a una biopsia renal y/o hacer pruebas terapéuticas con inmunosupresores para llegar al diagnóstico preciso⁸.

Dadas las consideraciones anteriores, los embarazos en mujeres con vasculitis sistémicas deben ser considerados de alto riesgo. Estos casos requieren un manejo interdisciplinario entre Medicina Maternofetal, Medicina Interna y Reumatología, así como disponibilidad de Neonatología y Unidad de Cuidados Intensivos.

Es ideal un planeamiento preconcepcional para hacer los ajustes y la vigilancia necesaria que procuren una gestación segura y previsible.

Diagnóstico de actividad vasculítica

Es posible diagnosticar una vasculitis sistémica de *novo* durante la gestación por varios motivos: la vigilancia clínica estrecha que implica la gravidez puede poner de manifiesto algunos signos y síntomas, como el cambio fisiológico inmune que ocurre (polarización de perfil Th1 a Th2) y el estrés fisiológico que puede enmascarar una patología subyacente. En este sentido, las vasculitis sistémicas con perfil T1, como la arteritis de Takayasu y la enfermedad de Behcet, tienden a entrar en remisión durante la gestación, a diferencia de las vasculitis Th2 (asociadas a AN-CAs), las cuales tienden a recaer. Un reto especial lo constituye el hecho de que el patrón de recaídas vasculíticas que se haya presentado en embarazos anteriores no es predictor de lo que pase en gestaciones futuras. Por eso la vigilancia estrecha permite la detección temprana de actividad vasculítica.

Se podría hablar de un proceso “paso a paso” para objetivar actividad de vasculitis durante el embarazo o diagnosticarla de primera vez:

1. Descartar infección.
2. Revisar si la paciente tiene alguno de los síndromes clínicos ya mencionados para sospechar vasculitis.
3. Identificar y tratar la causa subyacente.
4. Solicitar química sanguínea y urinaria básicas, ANCA, IgA y complemento sérico.
5. En caso de no tener el diagnóstico, tomar biopsias de piel, nervio periférico o tracto respiratorio superior. En casos amenazantes de la vida, biopsia pulmonar a cielo abierto o renal.
6. En caso de sospecha de enfermedad de grandes vasos, la ecografía o la resonancia magnética son modalidades imaginológicas seguras en la gestación)⁹.
7. Si hay franco deterioro clínico y ya se ha descartado racionalmente infección, debe iniciarse de manera urgente tratamiento inmunosupresor. Para definir este tópico, algunos expertos han tratado de clasificar las recaídas de las vasculitis de este modo¹⁰:
 - Leves: Manifestaciones que no modifican la calidad de vida, su manejo es sintomático, sin modificaciones en la dosis de glucocorticoides o inmunosupresores.
 - Moderadas: Implican modificaciones (inicio o aumento de corticosteroides o inmunomoduladores).
 - Graves: Empeoramiento de las condiciones clínicas que lleven a hospitalización o que causen daño orgánico.

Se ha descrito una frecuencia de recaídas en las gestaciones de pacientes con vasculitis sistémicas hasta de 35%, siendo la mayoría entre graves y moderadas, y presentándose con vasculitis activa en el embarazo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: ataque cerebrovascular, neuritis óptica y falla cardíaca. También estas recaídas ocurren hasta en un 21%, en el posparto, siendo graves la minoría. Se concluye, en este sentido, que más del 60% de las mujeres tendrá un curso quiescente de su enfermedad durante el embarazo¹¹.

Asesoría Preconcepcional

El escenario ideal para que una mujer conciba bajo diagnóstico de vasculitis sistémica es que esté en remisión de la enfermedad por más de seis meses y que tenga dosis bajas de glucocorticoides (menos de 10 mg diarios de prednisolona o su equivalente) e inmunomoduladores. Debe estarse seguro de que no esté recibiendo inmunosupresores con potencial teratogénico (metotrexate, ciclofosfamida, micofenolato mofetil)¹².

También hay que darle la seguridad a la futura madre de que este tipo de patologías no tiene un patrón de herencia mendeliano por su carácter poligénico y heterogéneo, además de su baja frecuencia¹³.

El otro aspecto que siempre debe considerarse es la fertilidad y la posibilidad de embarazo cuando ha habido exposición previa a ciclofosfamida (CFM), medicamento utilizado con frecuencia para la inducción de remisión de las vasculitis sistémicas. Existe muy poca información en este sentido. Hay más datos en otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES).

Velásquez *et al.* tomaron 56 pacientes con LES menores de 40 años tratadas con bolos mensuales de CFM y las compararon con un grupo control de 43 mujeres sin CFM. Se encontró que el 16% de las pacientes desarrolló falla ovárica con una edad de amenorrea mayor (28 años) y con mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Aunque en este estudio no se presentaron diferencias con respecto a la dosis acumulada de CFM y la falla ovárica, en la literatura se describen dosis mayores de 7,36 gramos como factor de riesgo para este desenlace. También deben tenerse consideraciones en este tópico en los futuros padres de estos bebés, por el riesgo de infertilidad, esterilidad, oligospermia o azoospermia, y procurar la suspensión tres meses antes del embarazo de la pareja para evitar malformaciones fetales¹⁴.

En los hombres con vasculitis, debe tenerse en cuenta que entidades como poliarteritis nodosa, granulomatosis con poliangiitis, enfermedad de Behcet

y vasculitis por IgA afectan los testículos. Normalmente este compromiso es reversible con el tratamiento, con ausencia de secuelas, pero se han descrito casos de necrosis testicular y frecuencia importante de hipogonadismo¹⁵.

También deben solicitarse ANCA en las pacientes con vasculitis ya diagnosticada de manera periódica (por lo menos cada trimestre), por inmunofluorescencia indirecta y por ELISA, ya que la elevación de los títulos predice la aparición de recaídas. Es igualmente importante solicitar el perfil de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína 1) porque su presencia es frecuente en estas entidades (hasta 25%) y su positividad obliga a tomar medidas de tromboprofilaxis con ASA y/o heparinas de bajo peso molecular para evitar pérdidas embrionarias, fetales, retardo del crecimiento intrauterino, preeclampsia, entre otras complicaciones. Algunos centros especializados inician ambas medidas antitrombóticas independiente de la presencia de estos anticuerpos por el riesgo inherente de estos eventos donde las trombosis tienen un origen más inflamatorio que vascular¹⁶.

Desenlaces maternos y fetales

En general, puede decirse que cuando se comparan las vasculitis sistémicas con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como LES, los desenlaces gestacionales adversos son menores y las complicaciones maternas y fetales tienen que ver más con los compromisos vasculares y viscerales previos a la gestación o, si ocurre una recaída o debuta la vasculitis en el momento de la concepción, también influye el hecho de que la historia natural de las vasculitis sistémicas es heterogénea. Su curso puede ser: autolimitado, recurrente o crónico activo¹⁷.

Debe prestarse especial atención a ciertos compromisos orgánicos que sí pueden conducir a desenlaces maternos adversos en el embarazo y el parto: cardíaco, renal, hipertensión arterial, asma y estenosis subglótica. Por ejemplo, en la arteritis de Takayasu, debe vigilarse estrechamente la presencia de insuficiencia aórtica por las implicaciones en la función cardíaca y en la presión arterial durante el embarazo, trabajo de parto y puerperio¹⁸.

Con respecto a los desenlaces maternos, la hipertensión arterial y preeclampsia asociada pueden estar presentes hasta en un 45% en las mujeres con arteritis de Takayasu (especialmente si hay compromiso vascular de aorta abdominal o de arterias renales) y en un 15% de las pacientes con granulomatosis con poliangiitis. También puede desarrollarse diabetes gestacional (aunque sin diferencias con la población general) relacionada íntimamente con el uso de dosis moderadas o altas de esteroides¹⁹.

Con respecto a los desenlaces fetales, se ha reportado hasta un 25% de pérdidas fetales (en su mayoría no relacionadas con anticuerpos antifosfolípidos), parto pretérmino (antes de la semana 34) con mayor frecuencia si se compara con la población obstétrica general, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y ruptura prematura de membranas. Se han reportado, en pacientes con granulomatosis con poliangiítis y eosinofilia, estas complicaciones fetales hasta en un 40%. Cuando se analizan series de casos prospectivas que comparan con gestantes sin vasculitis como grupo control, no hay factores de riesgo específicos inherentes a la enfermedad que expliquen, de manera particular, estos desenlaces¹⁸.

La vía del parto se define por indicaciones obstétricas y es independiente de la vasculitis sistémica específica. Debe tenerse presente el riesgo alto de trombosis venosa profunda que implica este procedimiento quirúrgico. En el posparto, las pacientes requieren una vigilancia estrecha durante seis a 12 semanas por el riesgo de recaídas²⁰.

Tratamiento

Existen medicamentos seguros en las mujeres embarazadas con vasculitis sistémica que pueden utilizarse en casos de actividad persistente o recaídas: azatioprina, corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus, inmunoglobulina humana o rituximab. También es seguro el uso de recambios plasmáticos en casos graves como síndrome pulmón-riñón. Estos medicamentos deben mantenerse durante toda la gestación para evitar riesgo de recaídas, especialmente en las vasculitis asociadas a ANCA. Están contraindicados: ciclofosfamida, leflunomida, micofenolato mofetil, metotrexate y talidomida, y deben suspenderse seis meses antes de la concepción²¹.

También existen herramientas para tomar la decisión específica de qué medicamentos inmunomoduladores utilizar y la dosis de glucocorticoides más adecuada. Como se mencionó previamente, la gravedad de las recaídas orienta en este sentido, pero existe un puntaje pronóstico de los franceses, el *Five Factor Score*, donde la presencia de compromisos viscerales específicos aumenta la mortalidad y obliga a utilizar 1 mg/kg de prednisolona y rituximab 1 gramo IV semanas: 0 y 14: corazón, gastrointestinal y renal (creatinina sérica mayor de 1,7 mg%). Aunque no alcanzaron significancia estadística en este puntaje, la presencia de proteinuria mayor de 1 gramo en orina de 24 horas y el compromiso de sistema nervioso central y periférico confieren alta mortalidad, por lo que deben tratarse de igual manera. Otro tipo de compromiso visceral diferente puede controlarse con 0,5 mg/kg de prednisolona y cualquiera de los otros inmunomoduladores permitidos (ciclosporina y azatioprina están entre los más utilizados)²².

Precauciones Especiales

En las pacientes con arteritis de Takayasu, el trabajo de parto es un período crítico, ya que la hipertensión arterial y la inestabilidad hemodinámica generan mayor riesgo de hipoperfusión cardíaca y cerebral, sumado al efecto de las estenosis de arterias mayores y al uso de medicamentos anestésicos e hipotensores. Se prefieren, entonces, métodos de anestesia epidural y vigilancia hemodinámica de 24 a 48 horas posparto, por el aumento de riesgo de disección aórtica en estas mujeres. También debe considerarse la profilaxis antibiótica de endocarditis infecciosa cuando existe afección valvular aórtica. Nunca olvidar el tratamiento antihipertensivo estricto con alfametildopa, calcioantagonistas o hidralazina²³.

Conclusiones

Es creciente el número de pacientes con vasculitis sistémicas que se embarazan, dados los avances diagnósticos y terapéuticos que han permitido mejorar el pronóstico de estas entidades.

El manejo debe ser interdisciplinario e involucrar a Medicina Maternofetal, Reumatología y Medicina Interna para obtener un adecuado porcentaje de éxito con mínimas complicaciones maternas y fetales. Todo el personal médico involucrado debe estar en capacidad de conocer los síndromes clínicos que obligan a sospechar una vasculitis sistémica. Posteriormente, debe clasificarse, tratarse la causa primaria y abordar de manera agresiva si existe compromiso orgánico amenazante de la vida.

La mayoría de las gestaciones de las pacientes con vasculitis sistémica tienen un curso quiescente y no tienen diferencias significativas respecto a la población obstétrica si el embarazo ocurre luego de seis meses de remisión, con una adecuada asesoría preconcepcional, detección precoz de las recaídas y vigilancia clínica estrecha.

Bibliografía

1. Anwar S, Karim MY. Update on systemic vasculitides. *J Clin Pathol*. 2017 Apr 4. pii: jclinpath-2016-203875. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203875. [Epub ahead of print].
2. Elefante E, Monti S, Bond M, Lepri G, Quartuccio L, Talarico R, et al. One year in review 2017: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 103(1):5-26.

3. Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, García-Martínez A, Alba MA, Tavera-Bahillo I, Hernández-Rodríguez J, et al. The Expanding Role of Imaging in Systemic Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(4):733-51
4. Roane DW, Griger DR. An Approach to Diagnosis and Initial Management of Systemic Vasculitis. *Am Fam Physician.* 1999;60(5):1421-30.
5. 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):1–11.
6. Suresh E. Diagnostic approach to patients with suspected vasculitis. *Postgrad Med J.* 2006;82:483–8.
7. Campuzano-Maya G. La electroforesis de proteínas: Más que una prueba de laboratorio. *Medicina & Laboratorio.* 2006(6);12:47-70.
8. Seo P. Pregnancy and Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2007;33(2):299-317.
9. Bulas D, Egloff A. Benefits and risks of MRI in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2013;37(5):301-4.
10. Schönermarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):25-36.
11. Machen L, Clowse ME. Vasculitis and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):239-47.
12. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14(5):376-86.
13. Soh MC, Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology.* 2015;54(4):572-87.
14. Velásquez M, Ramírez F, Vásquez G, Ramírez LA. Prevalencia de falla ovárica y factores de riesgo en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tratadas con ciclofosfamida intravenosa. *Rev Colomb Reumatol.* 2006;13(3):189-97.
15. Pagnoux C, Mahendira D, Laskin CA. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Feb;27(1):79-94.
16. Clowse ME. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(3):373-85.
17. Gatto M, Iaccarino L, Canova M, Zen M, Nalotto L, Ramonda R, et al. Pregnancy and vasculitis: A systematic review of the literature *Autoimmun Rev* 2012;11(6-7):A447–59.
18. Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F, et al. Systemic vasculitis and pregnancy: a multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmun Rev.* 2015;14(8):686-91.
19. Langford CA, Kerr GS. Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(1):36-41.
20. Tincani A, Dall'Ara F, Lazzaroni MG, Reggia R, Andreoli L. Pregnancy in patients with autoimmune disease: A reality in 2016. *Autoimmun Rev.* 2016;15(10):975-7.
21. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Granulomatosis with polyangiitis in pregnancy - clinical implications and treatment possibilities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(13):2331-5.
22. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine.* 2011;90 (1):19-27.
23. Hauenstein E, Frank H, Bauer JS, Schneider KT, Fischer T. Takayasu's arteritis in pregnancy: review of literature and discussion. *J Perinat Med.* 2010;38(1):55-6.



Lupus eritematoso sistémico y embarazo: implicaciones clínicas en la madre y el feto

LUIS FERNANDO PINTO PEÑARANDA¹

El embarazo en las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) es de alto riesgo por las múltiples complicaciones potenciales para la madre y el feto y debe ser abordado de manera interdisciplinaria por reumatólogo, obstetra y neonatólogo con el eventual concurso de otros especialistas. Las mujeres lúpicas tienen frecuentes interrogantes sobre la salud de su hijo, los riesgos que este corre con los medicamentos que recibe la madre y la posibilidad de que la enfermedad empeore durante la gestación¹.

El equipo de trabajo debe abordar los siguientes ítems con la pareja:

1. La actividad lúpica durante el embarazo y posparto, y sus efectos sobre la madre y el feto.
2. Las complicaciones obstétricas maternas.
3. Los autoanticuerpos capaces de interferir con el desenlace gestacional.
4. Medicamentos compatibles e incompatibles con el embarazo y lactancia.

¹ Médico Internista, subespecialista en Reumatología del Hospital Pablo Tobón Uribe
Magister en Epidemiología
Profesor ad honorem de las Universidades: Pontificia Bolivariana, CES, de Antioquia y Tecnológica de Pereira

Fertilidad en mujeres con lupus eritematoso sistémico

La fertilidad de las mujeres con LES es similar a la de sus contrapartes sanas², pero presentan múltiples complicaciones durante los embarazos^{3,4}. El pronóstico gestacional ha mejorado desde la década de los 60, mostrando disminución de la morbilidad del 40%³ al 15%-20%⁵. Los estudios clásicos muestran aumento del riesgo de preeclampsia/eclampsia (14%-23%), parto pretérmino (20%-31%), retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) (5%-23%)^{6,7}.

Los factores de riesgo asociados a las complicaciones gestacionales son HTA, nefritis, actividad lúpica, recaídas, trombocitopenia, hipocomplementemia, síndrome antifosfolípido (SAF) y anticoagulante lúpico (LAC)⁷⁻¹².

Dos recientes estudios evalúan el pronóstico de los embarazos en las mujeres lúpicas "en condiciones de la vida real", esto es, con o sin actividad de la enfermedad y en la situación ideal de inicio de la gestación con LES en remisión^{13,14}.

Teh *et al.* analizan el comportamiento del embarazo de las pacientes con LES mediante un estudio de corte transversal que incluyó 115 gestaciones en 86 mujeres, 83,7% de ellas en remisión al momento de embarazarse. El 41,9% (n=36) sufría nefritis lúpica y el 30% tenía activa su enfermedad renal al inicio del embarazo. Adicionalmente, 27% eran hipertensas, 17,4% tenían síndrome antifosfolípido (SAF) secundario (66% de ellas con pérdida fetal previa y 33% con antecedente de trombosis) y todas recibían tratamiento farmacológico¹³.

El 26,1% de las pacientes presentó recaída del LES (el 74,2% durante el embarazo y 25,8% en el posparto). Las manifestaciones más frecuentes fueron: nefritis (56,7%), brote cutáneo (13,3%), trombocitopenia (13,3%), hemólisis (10%), artritis (3,3%) y serositis (3,3%)¹³.

La actividad previa a la gestación y la nefritis marcaron la diferencia: el 100% de aquellas con LES activo y 11,4% de aquellas en remisión presentaron recaída ($p < 0.05$). El 39% de las pacientes con nefritis y 16,6% de aquellas sin esta manifestación recayeron ($p = 0.008$)¹³.

El 20,8% de los embarazos presentó algún tipo de complicación: 14% preeclampsia, eclampsia, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino (1,7% cada una) y diabetes gestacional (0,8%). 45,1% de los nacimientos ocurrieron por cesárea, por sufrimiento fetal en 88,9% de los casos. La HTA fue el único indicador de pobre pronóstico de la madre (HR 3,58, 95%IC 1,3; 9,9, $p < 0.05$)¹³.

El pronóstico fetal también se vio seriamente comprometido: 24,3% de los embarazos terminaron en pérdida fetal (el 60% de ellos en el primer trimestre), 25% fueron prematuros y 17,4% presentaron retardo del crecimiento intrauterino. Los indicadores de pobre pronóstico fetal fueron las recaídas lúpicas (HR 4,08, 95%IC 1,65; 10,13, $p < 0.01$) y presencia de SAF (HR 3,06, 95%IC 1,12; 8,42, $p < 0.05$). Las recaídas también se asociaron a retardo del crecimiento intrauterino (RCIU): HR 9,52, 95%IC 2,13; 37,03, $p < 0,01$ ¹³.

Aly *et al.* evalúan los desenlaces de 91 embarazos en 84 pacientes con LES inactivo por seis meses o más al momento de la gestación seguidas en una unidad especializada en alto riesgo obstétrico. El 46,2% de las mujeres había tenido abortos y el 38,5%, partos prematuros, 53,8% sufría nefritis y 38% SAF¹⁴. El 23% de los embarazos terminó en pérdidas (15% abortos y 8% muertes fetales). 44% de las pacientes recayeron durante el embarazo y 7% después del parto. 53% de ellas terminaron en cesárea y 13% sufrieron preeclampsia. 29% de los niños fueron prematuros; 32% presentaron RCIU; 22%, bajo peso al nacer; el 15% necesitó tratamiento en cuidados intensivos; y hubo un 3% de muertes neonatales. Solo hubo un caso de lupus neonatal con manifestaciones cutáneas, pero sin compromiso cardíaco¹⁴.

La nefritis lúpica fue predictor de preeclampsia (OR 0,03, 95%IC 0; 0,248, $p = 0.01$) y recaídas lúpicas (OR 0,17, 95%IC 0,03; 0,99, $p = 0.05$); la HTA fue predictor de preeclampsia (OR 19, 95%IC 8; 24, $p = 0.002$) y recaídas (OR 8, 95%IC 2; 30, $p = 0.003$). Los predictores de aborto fueron SAF (OR 18, 95%IC 4; 327, $p = 0.001$) y anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG (OR 19, 95%IC 1; 329, $p = 0.04$)¹⁴.

Recaídas lúpicas durante el embarazo

Es difícil agrupar los resultados de los estudios porque las definiciones de recaída son diferentes. En los últimos años se han diseñado y validado instrumentos para evaluar la actividad de LES durante el embarazo.

Algunos autores observan aumento de la actividad de la enfermedad durante el embarazo^{7,15,16}, mientras que otros no la demuestran^{17,18}. Estas pueden ocurrir en cualquier momento del embarazo y posparto, pero la mayoría se presenta en el tercer trimestre. El riesgo de recaída es mayor en las mujeres con LES activo en los 6 a 12 meses previos a la gestación, las que sufren nefritis lúpica activa al embarazarse, las que tienen recaídas repetidas y quienes suspenden los antimaláricos (cloroquina [CQN] e hidroxicloroquina [HCQ]) antes o durante el embarazo.

La actividad lúpica clínica en los seis meses previos a la gestación, aumento de los títulos de anti-DNA y consumo de C3 y C4, también se asocian a mayor tasa de

pérdida fetal y parto pretérmino. Las recaídas renales aumentan el riesgo de complicaciones perinatales¹⁹ y de preeclampsia¹⁶.

El clínico debe diferenciar los cambios fisiológicos del embarazo de la actividad lúpica y complicaciones como preeclampsia y síndrome HELLP (Hemólisis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets) (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre los cambios fisiológicos del embarazo, LES activo, preeclampsia y síndrome HELLP

Signos y síntomas	Embarazo normal	LES activo	Pre-eclampsia	HELLP
Generales	Fatiga, cefalea, taquipnea/disnea, caída del cabello, eritema palmar, melasma.	Fatiga, cefalea, brote lúpico, artritis, serositis.	Cefalea, visión borrosa, ECV, confusión.	No.
Anemia	50%, leve, normocítica, normocrómica, hipocrómica, no hemolítica.	Puede ser hemolítica.	No.	Hemólisis microangiopática: Esquistocitos, DHL ≥ 600 .
Plaquetas	Usualmente $\geq 100.000 /\text{mm}^3$.	50-100.000 / mm^3 Puede ser grave.	Normales o bajas.	$\leq 100.000 /\text{mm}^3$.
Renales	Disminución de creatinina, aumento de la TFG, proteinuria ≤ 300 mg/día.	Retención de azoados Nefritis: Proteínas > 500 mg/dl, sedimento activo.	Normal o alta, proteínas 300-5.000 mg/dl, sedimento limpio, hiperuricemia.	Creatinina normal, proteinuria normal o elevada.
Presión arterial	Baja.	Normal o alta.	$> 160/100$ mmHg.	Normal o alta.
Enzimas hepáticas	Normales.	Normales.	Normales o elevadas.	AST y ALT ≥ 1.000 UI/ml.
Complemento	Tendencia al aumento.	Consumo de C3 y C4.	Normal.	Normal.
Anti-DNA	Negativo.	Alto.	Negativo o estable.	Negativo o estable.

*Creación original

Yang *et al.* evalúan la relación entre la actividad lúpica antes y durante el embarazo y los desenlaces gestacionales. El 12% de las mujeres presentó recaídas, de las cuales el 63% presentaron deterioro del estado inicial en el primer trimestre y el 30% en el segundo²⁰.

La actividad lúpica preconcepcional se asoció significativamente con parto pretérmino (OR 0.323, 95%IC 0.067; 0.942, $p=0.0331$), HTA crónica (OR 0.404, 95%IC 0.294; 0.553, $p=0.042$), RCIU (OR 0.393, 95%IC 0.284; 0.544, $p=0.018$), falla renal (OR 0.404, 95%IC 0.294; 0.553, $p=0.042$) y presencia de complicaciones (OR 0.238, 95%IC 0.073; 0.078, $p=0.014$). Este grupo presentó menor peso al nacer (2940 ± 383 gramos (2060 a 3885) vs. 2448 ± 674 gramos (890 a 3524), $p=0.002$) y menor edad gestacional al nacer ($38,4\pm 1,6$ semanas (34 a 41) vs. $36,3\pm 3,4$ semanas (26-41) $p=0.011$)²⁰.

La actividad lúpica durante el embarazo se asoció a parto pretérmino (OR 0,148, 95%IC 0,039; 0,561, $p=0.003$), HTA crónica (OR 0,404, 95%IC 0.294; 0.553, $p=0,042$), falla renal (OR 0.246, 95%IC 0.156; 0,387, $p=0.005$) y presencia de complicaciones (OR 0.153, 95%IC 0.031; 0.754, $p=0,012$). Este subgrupo también presentó menor peso al nacer (2.960 ± 383 gramos (2.060 a 3.885) vs. 2.136 ± 585 gramos (890 a 2.760), $p<0,001$) y menor edad gestacional al nacer (38.2 ± 1.6 semanas (34 a 41) vs. 35.2 ± 3.8 semanas (26 a 40), $p=0.005$). El riesgo de parto prematuro fue significativamente mayor en las mujeres con actividad lúpica antes o durante el embarazo (HR 3.022, 95%IC 1.21; 7.24)²⁰.

Compromiso orgánico y embarazo

Las pacientes con daño orgánico previo al embarazo tienen mayor probabilidad de sufrir complicaciones, empeoramiento del daño y desenlaces fetales adversos. Aquellas con nefritis preexistente tienen una tasa de embarazos exitosos de 65% a 92% y de recaídas de 8% a 30%. Sin embargo, aquellas en remisión, función renal normal, sedimento urinario inactivo y proteinuria menor a 500 mg/día tienen bajo riesgo^{12,21-23}.

Hay asociación entre nefritis lúpica activa y parto prematuro, HTA materna y preeclampsia, por eso se recomienda a las pacientes con nefritis lúpica embarazarse luego de 6 a 12 meses (idealmente 18) en remisión²⁵.

La restricción del movimiento de la caja torácica empeora la disnea en mujeres con enfermedad pulmonar intersticial difusa y el aumento de la volemia puede empeorar la falla cardíaca en las mujeres con cardiopatía previa¹.

Las siguientes son las contraindicaciones absolutas para el embarazo¹:

1. Hipertensión pulmonar grave (SPAP estimada >50 mmHg o sintomática).
2. Falla cardíaca.
3. Enfermedad pulmonar restrictiva grave.

4. IRC moderada a grave (depuración e creatinina <50 ml/min).
5. Altas dosis de esteroides (prednisolona >20-25 mg/día).
6. Recaída del LES en los seis meses previos.
7. Preeclampsia o HELLP previos independiente del tratamiento con heparina o aspirina.

Morbilidad y mortalidad

Las mujeres con LES tienen más comorbilidades al momento de la gestación. En comparación con la población general no seleccionada, tienen mayor frecuencia de diabetes, HTA, hipertensión pulmonar, IRC y trombofilias, y en comparación con las mujeres sanas, tienen mayor riesgo de complicaciones médicas serias y mortalidad¹⁸⁻²⁰.

Clowse *et al.* en un estudio basado en registros de altas hospitalarias de los EEUU, observan que las mujeres lúpicas embarazadas tienen aumento del riesgo de neumonía, septicemia, hemorragia pre y posparto, anemia y trombocitopenia. Además, en comparación con la población general, tienen 6,5 veces más riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y enfermedad cerebrovascular (ECV), y una tasa de mortalidad 20 veces mayor²⁴.

Ajustado para la edad, las mujeres con LES tienen mayor riesgo de complicaciones maternas. El riesgo de cesárea es de 2 a 4 veces mayor y aumenta si sufren HTA o IRC, o reciben altas dosis de esteroides²⁴. En el estudio PROMISSE, el 15% de las mujeres que inician el embarazo sin actividad lúpica sufren preeclampsia, y el riesgo aumenta al 20% si tienen anticuerpos antifosfolípido positivos (APL)¹⁰.

Desenlaces gestacional y neonatal

El riesgo de complicaciones obstétricas y gestacionales es mayor que en la población general. Se estima 20% de pérdidas fetales, 23%-28% de partos prematuros y 6% a 35% de bajo peso al nacer (<2.500 gramos) o producto pequeño para la edad gestacional (<percentil 10^o)³.

La actividad lúpica materna y los APL se asocian a las complicaciones obstétricas, las cuales se explican, en su mayoría, por insuficiencia placentaria. Esto lleva a que el estándar de cuidado de estas pacientes incluya el doppler de las arterias uterinas y umbilicales a partir de la semana 20 del embarazo para predecir preeclampsia y sufrimiento fetal. El valor predictivo positivo de este examen es bajo,

pero el valor predictivo negativo es alto, especialmente en la semana 24. Esto significa que la probabilidad de que el estudio sea normal en las mujeres con insuficiencia placentaria es bajo^{1,25}.

Buyon *et al.* evalúan cuáles son los predictores de desenlaces gestacionales en pacientes con LES en el marco de PROMISSE, un gran estudio de cohortes multicéntrico, multiétnico y prospectivo que incluye 436 mujeres sanas de bajo riesgo de desenlace gestacional adverso (no pérdidas fetales previas, menos de dos abortos antes de la semana 10 y al menos un embarazo exitoso previo) y 385 mujeres lúpicas sin actividad de la enfermedad en los seis meses previos a la gestación, sin diabetes, con presión arterial $\leq 140/90$ mmHg, dosis de prednisolona ≤ 20 mg/día, creatinina $\leq 1,2$ mg/dl, sedimento urinario inactivo y relación proteinuria/creatinuria ≤ 1.000 mg/g¹⁰.

Este estudio no aporta datos sobre pérdidas fetales que ocurren durante el primer trimestre y mujeres con LES activo antes de la concepción y en etapas tempranas del embarazo, o con nefritis con proteinuria pesada o falla renal²⁶.

Evalúan los predictores de desenlace con base en tres modelos. 1) incluye las variables detectadas al ingreso de las pacientes para evaluar predictores en cualquier momento del embarazo, 2) incluye las variables presentes desde el inicio y las nuevas observadas entre las semanas 20 y 23 para predecir los desenlaces que ocurren después de esta última, 3) incluye las variables presentes desde el inicio y las nuevas observadas entre las semanas 23 y 35 para predecir los desenlaces tardíos²⁶.

En 19% de las mujeres con LES (15,2; 23,2%) se presentó al menos un desenlace gestacional adverso: bajo peso al nacer (10%), parto pretérmino (9%), muerte fetal (4%), preeclampsia (2%), muerte neonatal (1%), bloqueo cardíaco congénito (uno de 154 fetos expuestos a anticuerpos anti-Ro (6/1.000)). 4,4% de las mujeres tuvieron más de un desenlace desfavorable. El 3% (1,1; 6,4%) de las mujeres sanas tuvieron desenlaces desfavorables.

La tasa de desenlaces desfavorables fue mayor en las pacientes con anticuerpos antifosfolípido 43,8% (95%IC 29,5; 58,8%) que en aquellos sin estos marcadores (15,4%, 95%IC 11,7; 19,7), con una diferencia de proporciones de 28,3% (95%IC 14,6; 42,7%). Entre las semanas 20 y 23, el 12,7% (9,4; 16,5%) de las mujeres presentó recaídas moderadas y el 2,5% (1,1; 4,7%) tuvo caídas graves. Entre las semanas 32 y 35, el 9,6% (6,5; 13,5%) de las mujeres presentó recaídas moderadas y 3% (1,4; 5,6%) tuvo caídas graves²⁶.

Las mujeres con anticoagulante lúpico (LAC) positivo –o aquellas con este negativo, pero que reciben antihipertensivos y no son de raza blanca–, tuvieron una tasa de eventos adversos obstétricos del 58% y de mortalidad fetal de 22%,

mientras que solo 7,8% de las pacientes blancas no hispanas sin estos factores de riesgo presentaron desenlaces obstétricos desfavorables²⁶.

Chiu *et al.* estudian el pronóstico a largo plazo en las mujeres con LES después del embarazo con base en un estudio poblacional que incluye 1.526 mujeres lúpicas que se embarazaron y 2.932 que no lo hicieron. El pronóstico de las mujeres con LES es peor que el de los controles, hayan o no tenido embarazos: tuvieron mayor riesgo de IRC terminal (HR ajustado 2.77, 95%IC 1.24; 6.15)²⁷. Aquellas que tuvieron embarazos, sufrieron menos infecciones (30% vs. 35,4%, $p=0.003$), ECV (2,75% vs. 4,23%, $p=0.01$), IRC (21,3% vs. 28,2%, $p<0.001$) y proteinuria (1,25% vs. 2,42%, $p=0.001$). Además, utilizaron menos ciclofosfamida (32,8% vs. 43,1%, $p<0.001$) y azatioprina (56% vs. 66,4%, $p<0.001$). La tasa de IRC terminal no mostró diferencias: 4,27/1.000 lúpicas en las que se embarazaron vs. 7,52/1.000 en las que no lo hicieron (HR ajustado 0.81, 95%IC 0.37; 1,16, $p=0.62$), pero sí hubo diferencia en la tasa de mortalidad: 5,61/1.000 de las que se embarazaron y 12,3/1.000 en las que no lo hicieron (HR ajustado 0.64, 95%IC 0.37; 1.16, $p<0.0001$)²⁷.

Probablemente la interpretación de estos datos sea que las mujeres que se embarazaron tenían una enfermedad más leve, con menos daño orgánico, menos factores de riesgo y menor requerimiento de inmunosupresores.

Lupus neonatal

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La atraviesan la placenta y pueden afectar al feto de varias formas y en diferentes grados de gravedad. El bloqueo cardíaco congénito (BCC) es raro, afecta a 1 de cada 15.000 a 20.000 nacidos vivos y entre 60% y 90% de ellos se deben a LES. De 1% a 2% de los niños expuestos a anticuerpos anti-Ro sufren manifestaciones cardíacas. Sin embargo, estas se presentan en 12% a 17% de un embarazo posterior^{1,28}.

Las madres de niños con BCC tienen mayores títulos de anticuerpos anti-Ro y anti-La. En estas, los anti-Ro se dirigen contra los aminoácidos 200-239 de la partícula Ro de 52 kilodaltons, lo que sugiere especificidad antigénica. El paso transplacentario de los anticuerpos empieza desde las semana 11 del embarazo y es mayor entre las semanas 16 y 25²⁸.

Estos datos epidemiológicos sugieren que los anticuerpos maternos son causa necesaria pero no suficiente para ocasionar el síndrome de lupus neonatal. La susceptibilidad a sufrir BCC ha sido asociada con genes del CMH y los comprometidos con la respuesta inflamatoria y apoptótica^{1,28}.

Otras observaciones incluyen que el BCC es más frecuente en las mujeres de mayor edad y ocurre más en los niños nacidos en el verano. Izmirly *et al.* observan que la exposición a HCQ disminuye el riesgo de BCC en mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro y anti-La³⁰.

La forma benigna de lupus neonatal incluye brote de lupus cutáneo subagudo (LCSA), usualmente de la forma anular policíclica, el cual aparece clásicamente a las seis semanas de nacido y desaparece aproximadamente a las 24, coincidiendo con la depuración de los anticuerpos maternos de la circulación fetal, sin dejar secuelas o con leve hipocromía y teleangiectasias en las zonas afectadas. El brote es muy fotosensible, pero puede afectar zonas no foto-expuestas. Compromete la cara, especialmente la región periorbitaria; cuero cabelludo; tronco; y la parte proximal de las extremidades. El LCSA puede ser predictor de afección cardíaca en el siguiente embarazo^{4,28}. Con menor frecuencia se observan citopenias y elevaciones asintomáticas de las enzimas hepáticas, ambas con rápida resolución^{4,28}.

Se han descrito alteraciones imaginológicas del SNC que son asintomáticas, benignas e inespecíficas, porque pueden observarse hasta en un tercio de los hijos de madres con enfermedades autoinmunes. Estas alteraciones incluyen pseudoquistes subependimarios, vasculopatía lenticuloestriada y aumento de la ecogenicidad de la sustancia blanca periventricular. El desarrollo neurológico de estos niños es normal³¹.

La forma más grave de lupus neonatal se caracteriza por el compromiso cardíaco, especialmente el BCC de 1.^{er}, 2.^o o 3.^{er} grado. El bloqueo AV completo es irreversible porque hay inflamación con fibrosis y calcificación del tejido de conducción, por lo cual debe diferenciarse del bloqueo AV incompleto, potencialmente reversible con el tratamiento o espontáneamente. Friedman *et al.* observan que el BCC y la miocardiopatía dilatada se pueden observar en fetos con ecocardiografía normal una semana antes y sin bloqueo de 1.^{er} grado previo³².

Por los datos anteriores, se recomienda ecocardiografía fetal semanal entre las semanas 16 y 24, y quincenal entre las semanas 25 y 35. El objetivo es detectar algunas anomalías tempranas que puedan predecir el BCC como extrasístoles auriculares, derrame pericárdico y regurgitación tricuspídea moderada o grave. Estos hallazgos no están validados y la prolongación del PR no siempre precede el bloqueo completo, lo que hace difícil su interpretación³².

No es raro observar otras manifestaciones cardíacas como fibroelastosis endomiocárdica, hidropesía fetal y miocardiopatía dilatada en los niños con lupus neonatal. Caluwe *et al.* describen las manifestaciones cardíacas de 19 niños con BCC en los hospitales universitarios de Lovaina y evalúan el pronóstico a largo plazo de estos³³:

- 58% tenían alguna alteración cardíaca estructural al nacimiento.
- 32% ductus arterioso persistente.
- 32% dilatación del ventrículo izquierdo con fracción de eyección normal.
- 26% disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- 21% comunicación interauricular.
- 21% insuficiencia tricuspídea moderada.
- 16% comunicación interventricular.
- 16% hipertrofia ventricular izquierda.
- 16% miocarditis.
- 11% hipertrofia ventricular derecha.
- 5% insuficiencia mitral moderada.
- 5% sistema monocoronario.

89% de los niños (17/19) requirieron marcapasos definitivo, 41% de ellos durante el primer mes de vida; el más temprano, el día uno; el más tardío, a los siete años.

El pronóstico de los niños con BCC fue bueno: todos sobrevivieron y, durante el seguimiento, todos persistieron con fracción de eyección ventricular izquierda normal, sin hipertrofia ventricular; las valvulopatías permanecieron estables y las comunicaciones interventriculares cerraron espontáneamente. Todas las comunicaciones interauriculares requirieron cierre quirúrgico o endovascular³³:

Aunque se ha publicado que el beneficio del tratamiento *in utero* es limitado. La recomendación es manejar los casos de bloqueo AV incompleto diagnosticados tempranamente con esteroides fluorados, betametasona o dexametasona, que son los que atraviesan la barrera placentaria. Las dosis recomendadas son altas (4 miligramos diarios de dexametasona), por lo cual su uso debe balancearse con los riesgos de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), oligohidramnios, osteoporosis, HTA, ruptura prematura de membranas (RPM), diabetes e infecciones¹.

Estudios en modelos murinos han mostrado que el uso profiláctico de inmunoglobulina intravenosa (Ivlg) inhibe el paso transplacentario de anticuerpos anti-Ro y su depósito en el corazón fetal. Sin embargo, dos estudios multicéntricos prospectivos fallaron en demostrar beneficios en mujeres de alto riesgo de lupus neonatal. Similares resultados se observaron con plasmaféresis, cuyo uso no disminuyó la incidencia de lupus neonatal¹.

Síndrome antifosfolípido

En población sana no seleccionada, 10% a 15% de los embarazos terminan en aborto pre-embrionario (<6 semanas) o embrionario (6-9 semanas). La tasa de

pérdidas después de 14 semanas es baja y la de pérdidas recurrentes va de 1/100 a 1/200. Por el contrario, en portadoras de APL, el riesgo de pérdidas fetales es mayor después de la décima semana de embarazo³⁴.

La definición de SAF obstétrico, según los criterios de Sydney³⁵, requiere tener positivos los anticuerpos anticardiolipina (aCL, IgG o IgM), antiβ2GP1 IgG o IgM, o un test de anticoagulante lúpico, cualquiera de ellos en dos ocasiones separadas por 12 semanas o más, pero menos de cinco años, además de alguna de las siguientes manifestaciones obstétricas³⁵:

1. Tres o más abortos no explicados antes de la semana 10 de gestación, excluidas las causas cromosómicas maternas y paternas, y que la madre tenga anatomía uterina y estatus hormonal normales.
2. Una o más pérdidas inexplicadas de feto morfológicamente normal por ecografía o examen fetal luego de 10 o más semanas de gestación.
3. Uno o más nacimientos prematuros de neonato normal antes de la semana 34 por pre-eclampsia grave, eclampsia o hallazgos de insuficiencia placentaria (monitoreo fetal anormal, sufrimiento fetal, doppler anormal, oligohidramnios o recién nacido con peso por debajo del percentil 10.

Para atribuir la pérdida fetal recurrente (PFR) temprana a SAF se deben descartar anomalías anatómicas del útero, insuficiencia del cuerpo lúteo, infecciones cervicales, disfunción tiroidea y causas genéticas³⁵. Las causas cromosómicas explican más del 50% de las PFR tempranas, pero este grupo de entidades es menos frecuente en las mujeres con tres o más pérdidas consecutivas³⁵.

El pronóstico gestacional de las mujeres con SAF obstétrico no tratado es pobre, con $\leq 10\%$ del total de embarazos llegando a nacer vivos. Sin embargo, con tratamiento se logra al menos 76,2% de éxito, persistiendo un 17,1% de pérdidas tempranas y 6,7% de pérdidas tardías³⁴. Más allá del pronóstico fetal, estas mujeres tienen riesgo de sufrir un gran número de complicaciones: preeclampsia, eclampsia, ruptura prematura de membranas, cesárea y parto pretérmino³⁴.

La preeclampsia, especialmente temprana y grave, ocurre entre 20% y 50% de las pacientes con SAF primario o secundario. Los anticuerpos anti-β2GP1 parecen ser predictores de este desenlace³⁵. El síndrome HELLP parece ser más frecuente y temprano en las mujeres con SAF que en la población general. Normalmente ocurre en el segundo trimestre, pero puede presentarse hasta tres semanas después del parto³⁵.

Los objetivos del tratamiento del SAF en las gestantes son reducir o eliminar el riesgo de trombosis, disminuir las complicaciones obstétricas y mejorar los desenlaces maternos y fetales. Para eso se requiere un equipo interdisciplinario

y evaluación preconcepcional de todos los riesgos. La profilaxis comienza por la evaluación del riesgo materno: antecedente de trombosis, preeclampsia, HELLP y pérdida fetal, edad, coexistencia de LES u otra enfermedad autoinmune, y daño orgánico con énfasis en ECV, IRC, ICC y HTP.

Las aspirinas y heparinas, los medicamentos más utilizados en la profilaxis, tienen más efectos antitrombóticos a nivel sistémico que en la placenta. La aspirina inhibe la activación endotelial *in vitro* y aumenta la síntesis de IL-3, la cual estimula el crecimiento del trofoblasto en modelos animales. La heparina compite con la β 2GP1 por su unión al trofoblasto y tiene acción anticomplemento²⁹.

En las mujeres con SAF obstétrico definitivo, aquellas que cumplen los criterios de Sydney³⁵, la evidencia soporta el uso de aspirina 100 mg/dl preconcepcional y heparina de bajo peso molecular (enoxaparina 40 mg/dl) desde la detección del embarazo. Sin embargo, hay un 20% de fracasos, en cuyos casos se han utilizado esteroides, HCQ, Ivlg y plasmaféresis^{1,34,36}.

Para las mujeres con clínica sugestiva de SAF, pero que no cumplen los criterios, o con APL sin manifestaciones clínicas, no hay ensayos clínicos controlados o guías puntuales. El manejo con aspirina y heparina se puede hacer con base en consideraciones personalizadas^{1,34,36}.

Las mujeres con SAF y trombosis previa deben pasarse a heparina y ASA una vez la prueba de embarazo sea positiva. La warfarina es teratogénica, pero podría usarse a partir del segundo trimestre del embarazo en casos muy seleccionados. Esta no pasa a la leche materna y no contraindica la lactancia^{1,34,36}.

En las mujeres con SAF exclusivamente obstétrico o portadoras asintomáticas de APL se recomienda utilizar profilaxis con heparina durante las primeras seis semanas del puerperio por el alto riesgo de trombosis en este período^{1,34,36}.

Drogas antirreumáticas durante el embarazo y lactancia

Por las restricciones en la investigación farmacológica durante el embarazo, la evidencia de teratogenicidad y toxicidad embrionaria se basa en reportes de caso, estudios animales o conclusiones por falta de evidencia. En todos los casos, los medicamentos deben usarse en las menores dosis y tiempo posible, y solo si están claramente indicados y los beneficios superan los riesgos. Se recomienda hacer prueba de embarazo desde el primer día de atraso menstrual^{1,4,36,37}.

AINE y COX-2 selectivos: no son teratogénicos, pero pueden aumentar el riesgo de aborto cuando se usan alrededor de la concepción o por más de una semana.

Se sospecha que interfieren con la implantación y la circulación placentaria, esto no ocurre con bajas dosis de aspirina. Se recomienda usar los de vida media corta, idealmente por menos de una semana y no después de la semana 32 para evitar el cierre del ductus arterioso y oligohidramnios^{1,4,36,37}.

Esteroides: los fluorados atraviesan la placenta y pueden ocasionar macrosomía e hipoglicemia neonatal. Prednisolona en dosis ≤ 20 mg/día son seguras para el feto, pero pueden predisponer a la madre a sufrir HTA, DM, ruptura prematura de membrana, osteoporosis y preeclampsia^{1,4,36,37}.

Antimaláricos: no se deben suspender en el período preconcepcional o durante el embarazo por el riesgo de recaída del LES. Se han reportado malformaciones del oído interno con el uso de cloroquina solo con dosis mayores a las recomendadas. El seguimiento de los hijos de madres que reciben antimaláricos durante el embarazo no muestra anomalías visuales ni auditivas^{1,4,36,37}.

El uso de los inmunosupresores durante el embarazo está contraindicado, con excepción de Azatioprina, ciclosporina A y tacrolimus, que se sabe son seguros por la experiencia en pacientes trasplantadas^{1,4,36,37}.

Azatioprina: es teratogénica en cobayos y conejos, pero no en ratas ni humanos. El feto carece de la enzima que la convierte en su metabolito activo. La placenta parece ser una barrera efectiva para la 6-mercaptopurina^{1,4,36,37}.

Ciclofosfamida: es mutagénica. La búsqueda de la concepción debe aplazarse por más de tres meses después de la última exposición^{1,4,36,37}.

Metotrexate: es embriotóxico. Se debe suspender tres meses, idealmente seis, antes de la gestación^{1,4,36,37}.

Micofenolato: aumenta el riesgo de malformaciones, especialmente dismorfia facial, en 26%; abortos, 45%; prematuridad, 62%; y bajo peso, 31%. Se debe suspender al menos seis semanas antes del embarazo^{1,4,36,37}.

Rituximab: aunque se han reportado más de 200 embarazos expuestos y el número de malformaciones e infecciones fetales es bajo, se recomienda buscar el embarazo de 6 a 12 meses después de la exposición. Con belimumab no hay reportes de embarazadas expuestas, pero se recomienda embarazarse cuatro meses después de la última dosis^{1,4,36,37}.

Warfarina: es mutagénica y debe suspenderse una vez se conoce del embarazo^{1,4,36,37}.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II son teratogénicos, pueden causar disfunción renal del feto y oligohidramnios. Deben suspenderse desde el inicio del embarazo^{1,4,36,37}.

No se conoce el efecto de los medicamentos en los lactantes expuestos, lo que se conoce es si el medicamento aparece o no en la leche materna. Se dice arbitrariamente que si su concentración es menor al 10% de la dosis terapéutica para el niño, la exposición a la leche materna no es clínicamente importante. La prednisolona, AINE, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus, warfarina, lvtg y heparina pueden ser administradas durante la lactancia. Metotrexate, ciclofosfamida y micofenolato están contraindicados. Con belimumab y rituximab no hay información disponible^{1,4,36,37}.

Manejo de las recaídas de LES durante el embarazo

Los casos leves (artralgias, artritis, brote y serositis) pueden manejarse con AINE y/o prednisolona hasta 20 mg/día. Los casos moderados o graves pueden tratarse con dosis plenas de prednisolona, azatioprina, ciclosporina A, tacrolimus o lvtg. En situaciones de mucha gravedad, se podrían utilizar pulsos de metilprednisolona (puede alcanzar la circulación fetal y ocasionar vasoespasmo, HTA e isquemia placentaria) o ciclofosfamida (después del primer trimestre, pero con alto riesgo de muerte fetal)^{1,4,36,37}.

Bibliografía

1. Andreoli L, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojacono A, Motta M, et al. Pregnancy implications for systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity* 2012;38(2):J197-J208.
2. Ostensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(2):219–32.
3. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, Laskin CA. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(10):2127–32.
4. Molad Y, Borkowski T, Monselise A, Ben-Haroush A, Sulkes J, Hod M, et al. Maternal and fetal outcome of lupus pregnancy: a prospective study of 29 pregnancies. *Lupus*. 2005;14(2):145–51.
5. Yan Yuen S, Krizova A, Ouimet JM, Pope JE. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: Results from a case control study and literature review. *Open Rheumatol J*. 2008;2(1):89–98.
6. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):899–907.
7. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):514–21.

8. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beauflis H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: A study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:599–604.
9. Johns KR, Morand EF, Littlejohn GO. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE): A review of 54 cases. *Aust N Z J Med*. 1998;28(1): 18–22.
10. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin C, Petri M, Lockshin M, et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163:153–163.
11. Rhaman P, Gladmann DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998;25(8):1526-1530.
12. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S, German S, Calatayud I, Khamastha M, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol*. 2011; 38(9):1906–1913.
13. Teh CL, Wan SA, Cheong YK, Ling GR. Systemic lupus erythematosus pregnancies: ten-year data from a single centre in Malaysia. *Lupus*. 2017;26(2):218-223.
14. Aly H, Riyad M, Mokbel N. Pregnancy outcome in patients with systemic lupus erythematosus: A single center study in the High Risk Pregnancy unit. *Middle East Fertility Society Journal*. 2016;21(1),168–174.
15. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus Nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dialy Transplant*. 2009;24(2):519–25.
16. Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol*. 1990;17(6):771–6.
17. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum*. 1993;36 (10):1392–7.
18. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50 (12):3941–6.
19. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20 (1):87–118.
20. Yang MJ, Chen CY, Chang WH, Tseng JY, Yeh CC. Pregnancy outcome of systemic lupus erythematosus in relation to lupus activity before and during pregnancy. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2015;78(4):235-240.
21. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beauflis H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: A study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:599–604.
22. Gladman DD, Tandon A, Ibanez D, Urowitz M. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol*. 2010;37(4):754–758.
23. Koh JH, Ko HS, Lee J, Jung SM, Kwok S-K, Ju JH, et al. Pregnancy and patients with preexisting lupus nephritis: 15 years of experience at a single center in Korea. *Lupus*. 2015;24(7):764–772.
24. Clowse ME, Jamison M, Myers E, James AH. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):127.e1-6.
25. Chakravarty EF, Colon I, Langen ES, Nix DA, El-Sayed YY, Genovese MC, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1897–904.
26. Hanh BH. Pregnancy in Women With Systemic Lupus Erythematosus: Messages for the Clinician *Ann Int Med*. 2015;163(1):232-233.
27. Chiu T-F, Chuang Y-W, Lin C-L, Yu T-M, Chung M-C, C-Y Li, Chung C-J, Ho W-C. Long-Term Outcomes of Systemic Lupus Erythematosus Patients after Pregnancy: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 11(12):e0167946.

28. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nasswetter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 2008;27(1):41–6.
29. Perricone C, Carolis C, Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: A common problema. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2012;26(1):47–60.
30. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/RoESSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1827–1830.
31. Prendville JS, Cabral DA, Poskitt KJ, Au S, Sargent MA. Central nervous system involvement in neonatal lupus erythematosus. *Ped Dermatol*. 2003;20(1):60–67.
32. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CK, Glickstein JS, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE). *Circulation*. 2008;117(2):485–493.
33. De Caluwe E, Van De Bruaene A, Willems R, Els Troost E, Gewillig M. Long-Term Follow-Up of Children with Heart Block Born from Mothers with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Study from the Database Pediatric and Congenital Heart Disease in University Hospitals Leuven. *Pacemaker*. 2016;39(9):935–943.
34. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Kiss E, et al. Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1428–32.
35. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost*. 2006;4(2):295–306.
36. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: An update and guide to management. *Lupus*. 2012;21:12711283.
37. Koh JH, Ko HS, Kwok S-K, Ju JH, Park S-H. Hydroxychloroquine and pregnancy on lupus flares in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):210–217.



Medicamentos reumatológicos en el embarazo y la lactancia

FRANCISCO VARGAS GRAJALES¹, ANABEL BARRERA GARCÍA²

Un gran número de condiciones autoinmunes son más frecuentes en mujeres que en hombres, incluyendo mujeres en edad fértil. Como ejemplos de esta relación están la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, las cuales son 2-3 veces y 10 veces más frecuentes en mujeres que en hombres respectivamente¹. Enfrentarse a pacientes gestantes con condición reumatológica no es infrecuente en la práctica cotidiana, por lo que el conocimiento de la intervención en estas pacientes es fundamental en todos los niveles de atención. Las condiciones inflamatorias activas durante la gestación generan gran riesgo para la madre y el feto en términos de pobres desenlaces fetales (aborto, prematuridad, bajo peso, ruptura de membranas ovulares) y riesgos obstétricos para la madre (hipertensión y diabetes gestacional)¹.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia existente sobre el uso de medicamentos reumatológicos antes durante y después de la gestación.

Gestación y medicamentos problemas y registros

Se estima que solo el 50% de los embarazos son planeados¹. En Estados Unidos (EEUU), más de 6 millones de gestaciones ocurren cada año. Durante estas, el 90% de las mujeres toma al menos un medicamento y 50% consumen 3 a 4 medicamentos².

1 Médico Internista, subespecialista en Reumatología del Centro Integral de Reumatología Reumalab

2 Médica egresada de la Universidad de Antioquia

Las intervenciones en gestantes, con o sin autoinmunidad, se ven limitadas: los ensayos clínicos en este grupo poblacional son poco frecuentes, a lo cual se suma el hecho de que, en los estudios clínicos, una vez la paciente está en gestación es retirada del estudio, convirtiendo la exposición en un hecho anecdótico. Lo anterior genera un conocimiento limitado en esta población y la intervención se limita a las categorías de alimentos y medicamentos en embarazo de la Food and Drug Administration³:

- A. Los estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado un riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo (y no hay evidencia de riesgo en los últimos trimestres).
- B. Los estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo para el feto y no hay estudios en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demuestran un riesgo y los estudios en mujeres embarazadas no se han hecho durante el primer trimestre (y no hay evidencia de riesgo en los últimos trimestres).
- C. Los estudios de reproducción animal han demostrado un efecto adverso en el feto y no hay estudios en seres humanos. Los beneficios del uso de la droga en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus riesgos potenciales. Estudios en animales no se han llevado a cabo y no hay estudios en seres humanos.
- D. Hay evidencia positiva de riesgo fetal humano basada en datos de reacciones adversas de la experiencia en investigación o comercialización o en estudios en seres humanos, pero los beneficios potenciales del uso del medicamento en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus riesgos potenciales.
- E. Los estudios en animales o en seres humanos han demostrado anomalías fetales o hay evidencia positiva de riesgo fetal basada en informes de reacciones adversas de experiencia en investigación o comercialización, o ambos, y el riesgo de uso de la droga en una mujer embarazada supera claramente cualquier beneficio posible.

Existe una falsa percepción sobre el riesgo teratogenicidad de los medicamentos que se reciben durante la gestación y la lactancia. Si bien el riesgo real de malformaciones es inferior al 5%, algunas personas consideran el riesgo en un 25%³. Desde el 2007 la FDA trabaja en nuevo formato para la clasificación de medicamentos, donde se eliminan las categorías y se reemplaza por una descripción narrativa de la evidencia disponible⁴.

Por lo anterior, la información sobre los resultados de exposición in útero a medicamentos es limitada. Los registros son una forma útil de recolectar información sobre el uso de medicamentos en la gestación y la lactancia. Generalmente son prospectivos y diseñados para evaluar los eventos adversos en mujeres expuestas a un medicamento. El registro PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes) fue diseñado para evaluar el efecto de medicamentos

sobre la gestación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Es un registro prospectivo multicéntrico que ha recolectado múltiples datos como malformaciones, pérdida fetal y alteraciones en el crecimiento entre otros datos. Las pacientes son clasificadas en 4 grupos de acuerdo a la exposición al medicamento entre la concepción y el parto: pacientes no expuestas, expuestas a azatioprina, pacientes expuestas a biológicos y pacientes expuestas a biológico con azatioprina. Considerando la exposición a medicamento y actividad de la enfermedad, no se ha encontrado incremento en los defectos de nacimiento al comparar pacientes no expuestas contra aquellas que usaron azatioprina o biológicos⁵.

El OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) es un registro Norteamericano (Estados Unidos y Canadá) para evaluar el efecto de leflunomida, abatacept, etanercept, adalimumab, tocilizumab, certolizumab, tofacitinib, ustekinumab, teriflunomide y apremilast, entre otros. Si bien la información de los registros es amplia, está sujeta a la educación de la materna, adecuada información, así como a la elaboración de un cuestionario que sea valedero y la selección de criterios de elegibilidad que sean comparables.

Placenta y transferencia de medicamentos

La placenta tiene múltiples mecanismos para preservar la seguridad y vitalidad del feto. En la actualidad se conoce que permite el tránsito de moléculas con un peso molecular menor de 900 kd (los anticuerpos monoclonales tienen un peso aproximado de 150 kd). El tránsito se puede dar por difusión pasiva, difusión facilitada y transporte activo, y se puede ver modificado de acuerdo al trimestre de la gestación en la cual se encuentra. Esto hace que la farmacocinética de hombre y mujeres no gestantes no se pueda extrapolar a pacientes en gestación⁶.

Principios generales de intervención en la paciente gestante

En términos generales los efectos de los medicamentos sobre la gestación podrían dividirse en medicamentos de alto riesgo y medicamentos de bajo riesgo. Dentro del grupo de alto riesgo se encuentran la ciclofosfamida (CFM), el micofenolato mofetil (MMF), el metotrexato (MTX) y la leflunomida (LEF). Estos medicamentos deben administrarse en concordancia con métodos anticonceptivos para disminuir el riesgo de exposición durante un embarazo. En caso de desear la gestación se debe retirar medicamento antes de iniciar la búsqueda del embarazo⁷⁻¹⁰.

Dentro de los medicamentos de bajo riesgo se encuentran aquellos cuya probabilidad de generar desórdenes congénitos y neonatales es baja. En este grupo encontramos la hidroxiclороquina y sulfasalazina. Medicamentos como tacrolimus y ciclosporina pueden ser considerados de bajo riesgo durante la gestación. Sin embargo, se han relacionado con el aumento de riesgo de bajo peso y ruptura prematura de membranas ovulares¹¹.

Los antiinflamatorios no esteroideos requieren diferentes consideraciones dependiendo del momento. Antes de la gestación, por su potencial de disminuir o retardar la ovulación y la implantación, deben retirarse o utilizarse en la menor dosis necesaria para lograr el control de enfermedad, esto por su capacidad para disminuir o retardar la ovulación. Durante los dos primeros trimestres, si bien los datos son conflictivos, podrían incrementar el riesgo de aborto espontáneo y durante el último trimestre deben ser descontinuados (luego de la semana 30 de gestación) debido al riesgo de cierre prematuro del ductus arteriosus¹¹.

Los esteroides son considerados de bajo riesgo pero aún existen reportes de labio leporino cuando se usan en dosis altas en el primer trimestre del embarazo. A pesar de lo anterior son considerados un tratamiento de primera línea en pacientes gestantes con condición reumatológica y con actividad de la enfermedad. Se debe tener presente que eventos adversos pueden incrementar el riesgo para la madre y para el feto: diabetes gestacional, hipertensión, ruptura prematura de membranas ovulares y bajo peso para la edad gestacional. En caso de ser utilizados, estos deben ser esteroides no fluorados (prednisolona), los cuales cruzan <10% la barrera placentaria; cosa contraria sucede con los esteroides fluorados que evidencian un importante cruce de la barrera (betametasona 33% y dexametasona 50%). El uso de dosis de prednisolona menores de 10 mg disminuyen el riesgo de complicaciones obstétricas, y dosis menores de 15 mg disminuyen el riesgo de procesos infecciosos¹².

Las terapias biológicas entran en el grupo de medicamentos de riesgo bajo o moderado dado a que su cinética cambia durante la gestación. Los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α) son compatibles durante la gestación. Estos medicamentos no cruzan la barrera placentaria durante el primer trimestre y la recomendación de expertos está a favor de continuar con su uso en caso de haya una severa actividad de la enfermedad autoinmune. Para los recién nacidos de madres que requieran terapia biológica durante la gestación, se recomendación no usar vacunas vivas en los 5 primeros meses de vida. Luego de la semana 32 de embarazo se puede considerar su retiro dado que luego de este periodo se incrementa el paso de la barrera placentaria. Para biológicos no TNF- α la evidencia es insuficiente¹⁴.

Medicamentos de alto riesgo: indicaciones y ajustes

Ciclofosfamida

Fertilidad y previo gestacional: La CFM se considera un medicamento gonadotóxico tanto en su administración oral como en su administración venosa. El riesgo de falla gonadal depende de la dosis utilizada y de la edad de exposición. El riesgo es mayor en pacientes que reciben CFM luego de los 31 años y en la medida que la dosis acumulada se incrementa (12% de amenorrea con 7 gr vs. 39% con 15 gr). En hombres también se describe un efecto deletéreo sobre la función gonadal, pero la dosis y el tiempo de exposición para generar riesgo están menos definidos. Debe suspenderse la CFM 3 meses antes de buscar la concepción¹⁴.

Exposición en el embarazo: la CFM cruza la placenta alcanzando una concentración en el líquido amniótico del 25% de los niveles plasmáticos. El riesgo de malformaciones congénitas en fetos expuestos a CFM es de un 19% al 22%. Su utilización en etapas tardías del embarazo puede ser considerada en pacientes con condiciones que ponen en riesgo la vida de la madre. No obstante, existe el riesgo de retardo en el crecimiento y supresión medular en el recién nacido¹⁵.

No es claro el efecto sobre el desenlace gestacional de la exposición en hombres a CFM¹⁵.

Lactancia materna: La CFM es excretada en la leche materna, lo que genera el riesgo de supresión medular en el recién nacido. Su uso es contraindicado¹⁶.

Micofenolato mofetil

Fertilidad y embarazo: se recomienda la anticoncepción en mujeres en edad fértil que reciben MMF. Este debe ser suspendido 6 semanas antes de iniciar la búsqueda de la gestación y el uso de azatioprina puede ser considerado como alternativa¹⁷.

Consideraciones fetales: el MMF cruza a la placenta. La exposición a MMF durante la embriogénesis puede incrementar el riesgo de un aborto espontáneo y la tasa estimada de malformaciones congénitas está entre 22%-26%¹⁷. Una embriopatía distintiva al MMF "tétrada de EMFO" se ha descrito caracterizada por alteraciones en el oído (microtia y atresia del canal auditivo), la boca (paladar hendido), los dedos (braquidactilia e hipoplasia de las uñas) y en diferentes órganos (cardíaco

renal, sistema nervioso central, diafragma y ocular). El riesgo de malformación es mayor cuando la exposición al MMF supera la semana 7 de gestación¹⁸.

No es claro el efecto sobre el desenlace gestacional de la exposición en hombres a MMF, pero los datos que existen no sugieren riesgo para el embarazo¹⁸.

Uso en lactancia: estudios en ratas han evidenciado niveles de MMF en la leche materna y los datos en humanos son escasos. Por el momento está contraindicado durante la lactancia¹⁹.

Metotrexate

Fertilidad y en el embarazo: su uso en mujeres no parece afectar la fertilidad, mientras que en hombres produce oligoespermia transitoria sin alcanzar a generar alteraciones en la fecundidad o en la fertilidad. Si la paciente desea quedar embarazada se recomienda suspender el medicamento de 3 a 5 ciclos menstruales antes de buscar la gestación²⁰.

Consideraciones fetales: es un medicamento en categoría X según la FDA. La mayor experiencia deriva de pacientes con cáncer expuestas a dosis de quimioterapia. Se considera que el MTX induce defectos congénitos. Algunos de los descritos son similares a los encontrados en pacientes con deficiencia de ácido fólico, como alteraciones cráneo faciales, alteraciones en el desarrollo de miembros inferiores, anomalías del sistema nervioso central (anencefalia, hidrocefalia y mielomeningocele) y alveolitis fibrosante²¹. En estos casos se debe mencionar que estos riesgos teratogénos inducidos por el MTX no se han descrito con dosis inferiores a 10 mg semanales, pero aún es prematuro extraer conclusiones definitivas sobre la seguridad del medicamento a dosis bajas²².

El uso de MTX no altera la fertilidad en hombres, si bien inicialmente se recomendó el retiro de MTX en hombres antes de iniciar la búsqueda de la gestación. Dosis bajas del medicamento no generan riesgo ni en la fertilidad ni en los resultados gestacionales²³.

Uso en lactancia: si bien la concentración de MTX excretado en leche materna es mínima, no se recomienda su uso en pacientes que se encuentren en lactancia²³.

Leflunomida

Fertilidad y embarazo: no se considera que el medicamento altere la fertilidad o fecundidad²⁴.

Consideraciones fetales: es un medicamento de categoría X según la FDA. Inicialmente se consideró que la LEF estaba contraindicada en el embarazo y que pacientes que la recibían y deseaban gestar debían suspenderla y someterse a un lavado con colestiramina para lograr niveles plasmáticos del medicamento inferiores a 0,02 mg/litro del metabolito²⁴⁻²⁵. Para ese momento se recomendaba colestiramina (8 gr tres veces al día por 11 días), idealmente con mediciones plasmáticas séricas separadas, ya que se consideraba que el medicamento permanecía hasta por 2 años en el organismo si no se utilizaba dicho protocolo. Posteriormente diferentes series no documentaron incremento alguno en el número de eventos adversos gestacionales en pacientes que recibían LEF al quedar en gestación, y suspendían el medicamento en el primer trimestre y se sometían a lavado con colestiramina²⁶.

No se ha documentado que el uso en hombres altere los desenlaces obstétricos o fetales, por lo que no se recomienda suspender el medicamento²⁶.

Uso en lactancia: No existen datos sobre la excreción de LEF en leche materna. Pacientes que se encuentran lactando no deben recibir LEF²⁴.

Medicamentos de bajo y moderado riesgo: indicaciones y ajustes

Antimaláricos

Fertilidad embarazo y lactancia: Según la FDA no existe una categoría para los antimaláricos. Retirar los antimaláricos en pacientes gestantes con LES genera riesgo de recaída de la enfermedad. Cabe anotar que estos medicamentos se acumulan en los tejidos y su eliminación puede ser superior a 180 días²⁷.

Consideraciones fetales: Tanto la cloroquina (CQ) como la hidroxicloroquina (HCQ) cruzan la placenta. En modelos experimentales a dosis superiores de 250 mg kilo se encontró capacidad embriotóxica y fetotóxica. En dosis inmunomoduladoras no se ha evidenciado incremento alguno del riesgo de malformaciones. Diferentes estudios han evaluado entre 36 y 133 maternas expuestas a CQ (250 mg día) e HCQ (dosis 200-400 mg/día) sin documentarse un incremento en el número de malformaciones congénitas. El seguimiento de los niños expuestos *in útero* no encontró alteraciones en la función inmunológica²⁷.

No se contraindica el uso de antimaláricos en hombres con deseo de paternidad²⁷.

Lactancia: no se encuentra contraindicado el uso de antimaláricos durante la lactancia²⁷.

Sulfasalazina

Es considerada por la FDA categoría de riesgo B. Los pacientes gestantes y no gestantes que usan Sulfasalazina (SSZ) deben recibir ácido fólico dentro de su tratamiento²⁸.

Fertilidad y embarazo: no hay reportes que el uso de que la SSZ altere la fertilidad en las mujeres²⁸.

Consideraciones fetales: estudios de cohorte y meta-análisis no han demostrado incremento en el número de malformaciones congénitas en niños expuestos a SSZ durante la gestación si la madre está usando al menos 0,4 mg de ácido fólico. Algunos expertos recomiendan el retiro de la SSZ durante el último trimestre por el riesgo de ictericia neonatal. Sin embargo, la capacidad de desplazamiento de la bilirrubina de la albumina por la sulfapiridina es muy baja y ésta recomendación no puede ser generalizada²⁸⁻²⁹.

Lactancia: es un medicamento considerado seguro durante la lactancia. No obstante, en los neonatos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) y en infantes prematuros la administración de SSZ en la madre puede aplazarse 2 meses²⁸⁻²⁹.

La SSZ en hombres puede inducir oligoespermia y deterioro en la motilidad del espermatozoide, lo cual es transitorio y reversible al retirar el medicamento aproximadamente luego de 6 a 8 semanas²⁹. Por lo anterior se recomienda el retiro del medicamento 3 meses antes de que los hombres busquen ser padres. El uso de ácido fólico en hombres disminuye el riesgo de alteraciones del conteo espermático, pero no completamente³⁰.

Azatioprina

Fertilidad y embarazo: no se ha encontrado que la azatioprina (AZP) afecte la fertilidad o incremente el riesgo de abortos³¹.

Consideraciones fetales: La inmadurez del hígado fetal limita el paso de la AZP a su metabolito activo, protegiendo teóricamente al feto de la exposición al medicamento. El ácido tioúrico es un metabolito no activo de la AZP y es el más detectado en la sangre fetal. En caso de usar AZP durante el embarazo se recomienda

no exceder la dosis de 2 mg kilo al día. Existen reportes sobre el riesgo de generar depresión en la hematopoyesis con uso de dosis superiores³¹. Se ha encontrado asociación entre la AZP con prematurez y retardo en el crecimiento intrauterino en recién nacidos expuestos in útero. No es claro si este desenlace es el resultado del medicamento o de la condición médica de la madre^{33,34}.

Lactancia: Si bien la AZP es excretada en leche materna, las concentraciones encontradas son mínimas y no contraindican la lactancia³⁵.

No se ha documentado que el uso de AZP modifique las características del semen³⁵.

Ciclosporina y tacrolimus

Consideraciones fetales: la ciclosporina (CsA) a dosis de hasta 10 mg kilo día es un medicamento seguro durante la gestación. El riesgo de malformaciones fetales es del 3%, riesgo similar al observado en la población general. Se ha documentado que una dosis de 25-100 mg kilo día es embriotóxica. El uso de la CsA durante el embarazo debe ir acompañado de un seguimiento estricto de las cifras de presión arterial y el estado de la función renal. Tampoco se ha documentado que incremente el riesgo de prematurez³⁶.

Con relación al tacrolimus (TAC) los estudios realizados hasta la fecha no evidencian incremento alguno en el riesgo de malformaciones o desenlaces adversos con la exposición in útero³⁷.

En relación al efecto en hombres, las series de casos de pacientes expuestos a CsA no identifican riesgo de alteraciones con su uso³⁸.

Lactancia: La evidencia es escasa, sin embargo, las concentraciones encontradas de ambos medicamentos en la leche materna son mínimas, por lo que no se contraindican³⁷.

Corticoesteroides un caso especial

Durante la gestación se pueden utilizar prednisona, prednisolona y metilprednisolona. Al ser metabolizadas en la placenta, menos del 10% de la dosis en la madre alcanza al feto. Estos medicamentos pueden usarse durante toda la gestación. Los estudios con esteroides son muy heterogéneos y existen múltiples factores de confusión: diferentes morbilidades, uso de múltiples medicamentos como co-intervención y la utilización de esteroides fluorados para la maduración pulmonar

del feto. El uso de esteroides fluorados en cursos repetidos puede ser deletéreo para la madre y el feto. La información sobre el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo con cursos repetidos de esteroides fluorados es controversial³⁹. La utilización de formas venosas, específicamente la metilprednisolona, tiene una tasa de transferencia placentaria similar a las formas orales de prednisolona⁴⁰.

Se han descrito múltiples complicaciones en maternas que usaron esteroides durante la gestación, pero los análisis de estos eventos se han relacionado principalmente con la enfermedad de base y en menor grado con la utilización del medicamento. Dentro de las complicaciones que se deben vigilar están: diabetes gestacional, ruptura prematura de membradas ovulares y el riesgo de fenómenos infecciosos. No se recomienda el uso de dosis superiores a 15 mg/día⁴¹.

En las pacientes que usan esteroides de forma crónica y requieran procedimientos de urgencias, cesárea o cirugías de otro tipo, se recomienda el uso intravenoso de hidrocortisona 100 mg cada 8 horas como dosis de estrés⁴².

Se han descrito en forma similar malformaciones congénitas en fetos que se expusieron a esteroides durante la gestación. Sin embargo, como en el caso de los desenlaces maternos, las malformaciones son consecuencia de otros factores, como medicamentos utilizados para las otras condiciones médicas de la paciente⁴³. Puntualmente se consideró que el uso de esteroides incrementaba el riesgo de paladar hendido. No obstante, un análisis en 832.636 nacidos vivos expuestos a esteroides durante la gestación no encontró incremento alguno en el riesgo de paladar hendido en población expuesta⁴⁴.

El uso de esteroides no contraindica la lactancia. Por otro lado, se debe utilizar la menor dosis necesaria para lograr un beneficio. La prednisolona puede ser usada en la lactancia, pero se recomienda un intervalo de 3 a 4 horas entre la medicación y la alimentación (énfasis si la dosis de prednisona es ≥ 20 mg/día). No se ha documentado que el uso de esteroides altere la fertilidad, fecundidad o incrementa el riesgo de malformaciones⁴⁵.

Terapia biológica

Anti TNF- α

Existen 5 inhibidores del TNF (TNF-i): tres (infliximab IFX, adalimumab ADA, golimumab GOL) son anticuerpos monoclonales IgG1 contra TNF- α ; uno es una proteína de fusión IgG1 (etanercept ETA); y uno es una proteína de fusión que carece de IgG1 y que tiene en su estructura un componente polietilenglicol (PEG),

certolizumab (CZP). Esta última molécula, al carecer de un componente Fc tiene menor tasa de transferencia placentaria y podría ser compatible con la gestación⁴⁵.

Consideraciones preconcepcionales: los TNI-i han demostrado ser seguros para el feto y la madre cuando ocurre una gestación y se encuentran en tratamiento tanto la madre como el padre⁴⁷.

Consideraciones durante el embarazo: en la actualidad se sabe que estas moléculas no cruzan la barrera placentaria hasta la semana 16, y la evidencia con el uso de IFX, ADA y CZP en enfermedades inflamatorias intestinales los consideran de bajo riesgo para ser usados en primer y segundo trimestre en general hasta la semana 30 de gestación⁴⁸. Datos de gestantes expuestas a TNF-i obtenidos de registros clínicos y nacionales (BIOBADASER, BSRBR y RABBIT) no reportan un número significativamente mayor de malformaciones fetales sobre lo esperado en la población general, notoriamente sin que exista un grupo control. Una reciente publicación no halló un incremento en el riesgo de malformaciones fetales, muerte fetal o complicaciones neonatales en gestantes que recibieron TNF-i en el primer trimestre comparado con los que no lo recibieron⁴⁹. Individualizando cada medicamento, IFX hasta semana 16, ETA y ADA, y en teoría CZP, son compatibles con toda la gestación. Sin embargo, los datos no evidencian diferencias en el perfil de seguridad entre los diferentes TNF-i^{43, 50}. El caso de certolizumab merece mención especial dado que es el único TNF-i que podría ser utilizado durante toda la gestación y lactancia según recomendación de la British Society of Rheumatology⁴³. Si la situación de la madre obliga al uso de TNF-i en el tercer trimestre, los recién nacidos expuestos no deben recibir vacunas vivas hasta el mes 6 o 7⁵¹.

No se conoce que la exposición en hombres la TNF-i modifique los desenlaces de paternidad. Por otro lado, la evidencia aplica para IFX, ETA y ADA. La calidad del semen no se ve afectada por uso de TNF-i⁵².

Lactancia materna: no hay evidencia suficiente que permita hacer una recomendación. Sin embargo, las mujeres no deben discontinuar la lactancia cuando reciben un TNF-i⁴⁹.

Rituximab

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra el receptor CD20 de los linfocitos B y cruza la placenta luego de la semana 16 de gestación. Por la vida media de 35 días debe detenerse de 6 a 12 meses antes de la concepción⁵³.

Consideraciones fetales: ya que el RTX no cruza la placenta hasta la semana 16 del embarazo, los reportes sugieren que los desenlaces obstétricos son favorables.

No hay reportes de incremento en las malformaciones y en casos excepcionales podría ser utilizado en etapas tempranas de la gestación, considerando que puede generar depleción de las células B de los infantes expuestos. No hay datos que sugieran que el uso de RTX altere los desenlaces del embarazo cuando el hombre fue expuesto al medicamento⁵³.

Lactancia: no hay una recomendación sobre este medicamento en la lactancia⁵³.

Tocilizumab

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado. Idealmente debe ser suspendido 3 meses antes de la gestación⁵⁴.

Consideraciones fetales: existen reportes de la exposición accidental al TCZ durante el primer trimestre de la gestación sin generar riesgo para el feto⁵⁴.

No hay datos sobre la exposición paterna al TCZ con desenlaces adversos. Es poco probable que la exposición en el padre genere algún riesgo al embarazo⁵⁴.

Lactancia: no hay recomendación sobre el uso de TCZ en lactancia⁵⁴.

Abatacept

El abatacept (ABA) es una proteína de fusión compuesta por la porción Fc de una IgG1 más un dominio extracelular del CTLA-4. Por lo anterior sólo cruza la placenta luego de la semana 16. No se ha demostrado que el abatacept altere la fertilidad⁵⁵.

Consideraciones fetales: los reportes existentes no evidencian riesgo en el desarrollo fetal. En los casos de exposición accidental durante el primer trimestre no evidencian un riesgo para el feto⁵⁵.

Lactancia: la evidencia existente no permite dar una recomendación sobre el uso de ABA en la lactancia⁵⁵.

Belimumab

El Belimumab (BEL) es un anticuerpo IgG1 con capacidad de inhibición de la activación de los linfocitos B. La evidencia existente no es suficiente para dar recomendaciones del medicamento. En los estudios donde se ha presentado exposición accidental al medicamento las pacientes han sido retiradas. Por el momento lo más adecuado es el retiro del medicamento durante la gestación y la lactancia⁴³.

Conclusiones

Con excepciones muy puntuales, la gestación no se encuentra contraindicada en pacientes que presentan enfermedades autoinmunes sistémicas. Planear la gestación es el punto más impórtate para lograr desenlaces favorables. Sin embargo, si esto no es posible, se deben reconocer los riesgos de los medicamentos que previamente recibió la madre y a los cuales el feto pudo estar expuesto. Si durante la gestación se presenta actividad de la enfermedad o recaída de la misma, es fundamental tratar la recaída con el fin de lograr la remisión de la enfermedad. Existen medicamentos que pueden ser considerados y siempre se debe tener presente que los malos desenlaces son influenciados en gran parte por la actividad de la enfermedad y la no intervención de la de la misma.

Bibliografía

1. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception*. 2011;84:478-85.
2. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:51.e1–8.
3. Koren G, Bologa M, Long D, Feldman Y, Shear NH. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:1190–4.
4. Gallego Úbeda M, Delgado Téllez de Cepeda L, Campos Fernández de Sevilla M^a de los A, Lorenzo Pinto A de, Tutau Gómez F. An update in drug use during pregnancy: risk classification. *Farm Hosp*. 2014;38(4):364-378.
5. Mahadevan U, Martin CF, Chambers C, Kane SV, Dubinsky M, Sandborn W, Sand BE. Achievement of developmental milestones among offspring of women with inflammatory bowel disease: the PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2014;146: S–1.
6. Kavanaugh A, Cush JJ, Ahmed MS, Bermas BL, Chakravarty E, Chambers C, Clowse M, et al. Proceedings from the American College of Rheumatology Reproductive Health Summit: the management of fertility, pregnancy, and lactation in women with autoimmune and systemic inflammatory diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(3):313-25.
7. Marder W, Fisseha S, Ganser MA, Somers EC. Ovarian damage during chemotherapy in autoimmune diseases: broad health implications beyond fertility. *Clin Med Insights Re- prod Health* 2012;2012:9–18.
8. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. 2012;158A:588–96.
9. Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod. Med*. 2007;25:93-8.
10. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1494–503.

11. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33:1–8.
12. Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317:32–8.
13. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;61:587–92.
14. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1993;119:366–369.
15. Østensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf.* 1998;19(5):389–410.
16. Ressel G. AAP updates statement for transfer of drugs and other chemicals into breast milk. *American Academy of Pediatrics. Am Fam Physician.* 2002; 65(5):979–80.
17. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA. Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(6):1241–8.
18. Merlob P, Stahl B, Klingler G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol.* 2009;28(1):105–8.
19. Østensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(3):470–5.
20. Lloyd ME, Carr M, Mcelhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med* 1999;92:551–563.
21. Martínez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(4):678–84.
22. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1101–10.
23. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol.* 2003;30(2):241–246.
24. Østensen M, Lockshin M, Doria A , et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;4(7):iii28–31.
25. Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology.* 2001; 63(2):106–12.
26. Leflunomide [package insert]. Kansas City: Mo Hoechst Marion Roussel; 1998.
27. Phillips-Howard PA, Wood D: The safety of antimalarial drugs in pregnancy. *Drug Safety.* 1996,14:131–145.
28. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population based case control study of the safety of sulphasalazine used during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:483–486.
29. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2008;25(2):271–275.

30. O'Morain C, Smethurst P, Doré CJ, Levi AJ: Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut*. 1984;25:1078-1084.
31. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343:1608-14.
32. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:233-9.
33. Petri M. Immunosuppressive drug use in pregnancy. *Autoimmunity*. 2003;36(1):51-6.
34. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(5):881-95.
35. Levy RA, de Jesús GR, de Jesús NR, Klumb EM. Critical review of the current recommendations for the treatment of systemic inflammatory rheumatic diseases during pregnancy and lactation. *Autoimmun. Rev*. 2016;15(10):955-63
36. Mason RJ, Thomson AW, Whiting PH, Gray ES, Brown PA, Catto GRD, Simpson JG. Cyclosporine-induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation*. 1985;39:9-12.
37. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One*. 2014;9(2)e89151.
38. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev* 2008;22:223-40.
39. National Institutes of Health: Antenatal corticosteroid revisited: repeat courses. NIH Consensus Statement. 2000;7:1-18.
40. Pfizer. Summary of product characteristics. Methylprednisolone. Kent, CT: Pfizer; 2013.
41. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;5(10):CD007062.
42. Harris EN. Antirheumatic drugs in pregnancy. *Lupus*. 2002;11(10):683-9.
43. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, Arthanari S, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying antirheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1693-7.
44. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011;183:796-804.
45. Elliott AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune diseases. *Women's Health (Lond Engl)*. 2010;6(3):431-434.
46. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:286-92; quiz e24.
47. Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):1053-8.
48. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology*. 2010;49:2217-9.
49. Cooper WO, Cheetham TC, Li DK. Brief report: Risk of adverse fetal outcomes associated with immunosuppressive medications for chronic immune-mediated diseases in pregnancy. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:444-50.

50. Clowse ME. The use of anti-TNF alpha medications for rheumatologic disease in pregnancy. *Int J Womens Health*. 2010;2:199–209.
51. Khan N, Asim H, Lichtenstein GR. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(12):1699-708.
52. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Inflix- imab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:395-399.
53. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117:1499-506.
54. Rubbert-Roth A, Goupille PM, Moosavi S, Hou A. First experiences with pregnancies in RA patients (pts) receiving tocilizumab (TCZ) therapy [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2010;62(Suppl 10):384.
55. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, et al. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2012;79:384.



Vacunación en enfermedades reumatológicas

MARÍA FERNANDA ÁLVAREZ BARRENECHE¹

La vacunación es una de las medidas más eficaces para prevenir enfermedades y reducir la morbimortalidad asociada. Las vacunas tienen varios componentes: suspensión, preservativos, gelatina, antibióticos y estabilizantes, dentro de los que se incluyen el famoso timerosal que ha llevado a bastantes controversias sobre sus efectos adversos. Todos estos agentes sirven de protección para la vacuna y en algunos casos contribuyen a mejorar la producción anticuerpos, permitiendo que sean más duraderos, con lo que cambia el tipo de respuesta inmune. Pueden ser atenuadas o inactivadas. Las primeras inducen mayor respuesta inmunológica, mientras que las inactivadas pueden ser de varios tipos: toxinas, todo el organismo, parte de la cápsula, pueden estar unidas covalentemente a transportadoras de proteínas (conjugadas) y tener componentes químicamente purificados o proteínas recombinantes. Son en general menos inmunogénicas y requieren refuerzos. Las vacunas de polisacáridos pueden ser conjugadas o no. Las conjugadas tienen una respuesta timo dependiente, lo cual garantiza una mejor memoria inmunológica, inmunidad de mucosas y de rebaño¹.

En resumen, la mayoría de las vacunas confieren protección mediante la obtención de respuestas de células B o T y la producción de anticuerpos que son específicos. Se requiere, entonces, un sistema que funcione adecuadamente para lograr una inmunidad protectora. Aquellos con un sistema inmune comprometido son más susceptibles a la infección y tienen menor producción de anticuerpos con la vacunación, pero si se le suma el uso de esteroides o fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) en estos pacientes la vacunación antes del inicio de la terapia inmunosupresora cobra gran importancia^{2,3}.

Las recomendaciones de vacunación en adultos sanos e inmunocomprometidos están estipuladas en general por el CDC como aparece en la Tabla 1. A lo largo

1 Médica Internista de la Clínica CardioVID

del capítulo se hará énfasis en las más recomendadas en los adultos con enfermedades reumatológicas⁴.

El riesgo de infección en el paciente con enfermedad reumatológica

Hay muchos datos disponibles sobre el riesgo de contraer infecciones graves en pacientes con enfermedades reumatológicas inflamatorias, tales como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis sistémicas. Los pacientes con AR tienen un riesgo dos veces mayor de infecciones hospitalarias que la población general⁵. En los de LES este riesgo se ha incrementado en los últimos 20 años, superando 12 veces para 2011⁶. Hallazgos similares han sido reportados en las vasculitis sistémicas: un estudio reciente mostró que casi una cuarta parte de los pacientes con anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo asociados a vasculitis desarrolló una infección grave, con un aumento de 4 veces en la tasa de mortalidad durante un período de seguimiento de 3 años⁷.

Tabla 1. Vacunas recomendadas en el adulto

Vacuna	Frecuencia de vacunación	
	Sano	Inmunosuprimido
Influenza	Una dosis anual.	Una dosis anual.
Tetanos / Difteria / Pertussis	Substituya Td por Tdap una vez y luego refuerzo cada 10 años,	Substituya Td por Tdap una vez y luego refuerzo cada 10 años.
Varicela	Dos dosis.	Contraindicada.
Papiloma Virus Humano	Tres dosis.	Tres dosis.
Herpes zoster	Una dosis.	Contraindicada.
Papera/difteria/sarampión	1-2 dosis.	Contraindicada.
Neumococo 13 valente	Una dosis.	Una dosis.
Neumococo 23 valente	1-2 dosis dependiendo de la condición y edad.	1-2 dosis dependiendo de la condición y edad.
Hepatitis A	2-3 dosis.	2-3 dosis.
Hepatitis B	Tres dosis.	Tres dosis.
Meningococo B	2-3 dosis.	2-3 dosis.
<i>H. influenzae</i> tipo B	1-3 dosis.	1-3 dosis.

*Creación original.

Barreras para la inmunización

La evidencia sugiere que las inmunizaciones se han utilizado para prevenir enfermedades por casi 1.000 años, pero sus detractores existen desde esa época. La técnica de variolación, utilizada para prevenir la viruela, se desarrolló probablemente en la década de 1100 y se utilizó en Turquía, África, China y en partes de Europa. En muchas de estas zonas, los defensores de la variolación fueron desafiados por los curanderos tradicionales, que creían que la viruela era una forma natural para que el cuerpo expulsara los "malos humores"; y por los líderes religiosos, que creían que tratar de prevenir la viruela enojaría a los dioses⁸. Dentro de las ideas para tratar de evadir a los detractores y llegar al mayor número de pacientes, en 1759 Benjamin Franklin animó a William Heberden a escribir un folleto titulado "Algunos relatos del éxito de la inoculación de la viruela en Inglaterra y América", en el que se daban instrucciones sencillas mediante las cuales cualquier persona podía realizar la variolización⁹.

A pesar de la abrumadora literatura y las directrices respectivas de diversas organizaciones científicas apoyando las inmunizaciones en pacientes con enfermedades reumatológicas¹⁰, varios estudios han indicado que la cobertura sigue siendo subóptima en esta población. En el COMORA (Comorbidities in Arthritis Rheumatoidea), la cobertura vacunal contra la influenza y *Streptococcus pneumoniae* fue sólo del 25% y el 17%, respectivamente¹¹. Incluso en países donde la cobertura es aceptable, como el Reino Unido, aunque el 80% de los pacientes con AR habían recibido la vacuna contra la influenza durante su vida, sólo un tercio recibieron una inmunización anual regular¹².

Dentro de las principales razones para no vacunarse se ha encontrado que la ausencia de recomendación por parte del médico tratante fue la principal razón para la no vacunación contra influenza (58%), seguido por el temor a eventos adversos (35%)¹³. Adicionalmente otros factores disminuyen su aplicación, como el costo, la falta de obligatoriedad para adultos y la ausencia de conciencia para reconocer la importancia de las vacunas¹⁴.

Vacunas recomendadas en pacientes con enfermedad reumatológica

Neumococo

Existen actualmente dos tipos de vacunas neumocócicas, una de polisacáridos y una conjugada. La vacuna polisacárida neumocócica 23-valente (PPSV23) induce

la producción de anticuerpos de linfocitos B a través de una vía independiente de células T, mientras que la vacuna neumocócica conjugada (PCV13) induce respuestas humorales con la ayuda de linfocitos T CD4 antígeno-específicos, así como por la producción de células de memoria antígeno específicas¹⁵.

En un estudio reciente de los Países Bajos que incluyó a casi 85.000 adultos sobre 65 años, PCV13 redujo la incidencia de la enfermedad invasiva y neumonía neumocócica en un 75% y 46%, respectivamente¹⁶. Actualmente se recomienda la administración secuencial de ambas vacunas para alcanzar un nivel inmunogénico más alto¹⁷.

Los corticosteroides en dosis menores de 10 mg de prednisona al día o su equivalente no tienen impacto negativo sobre la respuesta inmunitaria específica después de la vacunación antineumocócica. Los que reciben dosis más altas tienen tasas de respuesta inmune más bajas, así como una disminución más rápida de los títulos de anticuerpos específicos a los 12 meses después de la vacunación¹⁸.

Los FARME sintéticos, más específicamente el metotrexato (MTX), disminuyen la respuesta humoral en un 64%^{19,20}. Si bien con el MTX es con el que más se disminuye, con ciclofosfamida, micofenolato y azatioprina también se ha encontrado una baja respuesta²¹.

Con rituximab se ha visto una alteración en la respuesta humoral que es peor en aquellos pacientes que se vacunan seis meses después de haber recibido el medicamento, comparado con los que se vacunan seis días antes. La respuesta empeora cuando se combina con MTX^{22,23}. Por lo anterior se recomienda vacunar idealmente cuatro semanas antes de la aplicación³.

Con tofacitinib si bien la inmunogenicidad es menor, al menos la mitad de los pacientes logran tener anticuerpos, lo que es muy superior a lo que pasa con el MTX y el rituximab²⁴.

Con abatacept hay datos conflictivos que muestran disminución de la producción de anticuerpos y otros que no encuentran alteración, por lo cual se requieren más estudios^{25,26}.

Los antiTNF, tocilizumab no interfieren con la inmunogenicidad de esta vacuna²⁷. Con respecto a otros medicamentos como los anti IL17 y los anti IL12/23 se requieren estudios para evaluar su desempeño.

Recomendación de la guía: la vacunación contra el neumococo se recomienda en todos los pacientes con enfermedades reumatológicas independientemente de su edad. El esquema actual incluye tanto PCV13 como PPSV23. PCV13 se admi-

nistra una vez mientras que de PPSV23 son tres dosis con cinco años de diferencia o dos dosis si los pacientes son mayores de 65 años. En los pacientes que nunca han sido vacunados, PCV13 debe preceder a PPSV23 con una diferencia de ocho semanas. Si el paciente ya se vacuno para PPSV23 debe esperar un año para poder ponerse PCV13⁴.

Influenza

La influenza es una de las infecciones respiratorias más frecuentes en la población general y se acompaña de una significativa morbilidad y mortalidad, especialmente en los grupos de alto riesgo. La vacunación es una medida preventiva eficaz y se estima que evita el 60% de los casos de influenza en adultos²⁸.

Aunque la vacuna contra la influenza es la más estudiada en pacientes con enfermedades reumatológicas, los estudios disponibles reportan resultados dispares. Esta falta de consenso puede deberse a la heterogeneidad derivada de diferentes tipos de vacunas (estacionales, pandémica, adyuvante o no adyuvante), diferencias en la inmunidad residual frente a cepas virales específicas de epidemias pasadas, el desajuste entre las cepas circulantes y las incluidas en la vacuna, o variaciones en el tamaño de la muestra, homogeneidad de la muestra o definición del resultado²⁰.

Con los esteroides sucede lo mismo que con el neumococo. Con dosis bajas menores de 10 mg día de prednisolona, o su equivalente, no hay alteraciones en la respuesta a la vacuna²⁰.

En cuanto a los FARME sintéticos, los datos son contradictorios, con algunos estudios que muestran una respuesta atenuada y otros una intacta. También varía por tipo de FARME utilizado^{24,29,30}. Se da una situación similar con los antiTNF, donde la mayoría de los estudios no muestran alteración en la inmunogenicidad, aunque queda la duda por algunos que sí lo hacen^{27,31}.

Con rituximab la mayoría de los estudios muestran una disminución de los títulos de anticuerpos con respecto a los controles, con mejoría de los mismos con vacunación seis meses después de la aplicación^{27,32}.

Abatacept tiene pocos estudios. En general hay disminución de los títulos de anticuerpos²⁹.

Belimumab, tocilizumab, tofacitinib y ustekinumab tienen poco a ningún efecto sobre la respuesta antigénica a la vacuna²⁰.

Recomendación de la guía: se debe realizar la vacunación anual contra la influenza a todos los pacientes reumatológicos tratados con corticosteroides o FARME con la vacuna inactivada. Ésta debe ofrecerse idealmente antes del comienzo del período epidémico. Los pacientes deben ser vacunados idealmente antes del inicio del tratamiento. A aquellos tratados con rituximab, la vacuna debe administrarse al menos 4 semanas antes o 6 meses después del último ciclo⁴.

Hepatitis B

Varios estudios han indicado el curso potencialmente grave de la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes reumatológicos que reciben terapias inmunosupresoras. Este riesgo es evidente en los pacientes con infección crónica por VHB y en un grado mucho menor en aquellos con infección pasada resuelta^{33,34}.

La mayoría de los estudios en pacientes tratados con dosis bajas de corticosteroides o FARME sintéticos no mostraron ningún efecto del tratamiento sobre la inmunogenicidad de la vacuna contra el VHB^{35,36}.

Los datos con FARME biológicos son escasos: en un estudio con los antiTNF se vió un impacto negativo en la producción de anticuerpos anti-HBs mediante la supresión de la reacción del centro germinal en pacientes³⁷.

Recomendación de la guía: se debe administrar en todos los pacientes no vacunados y no expuestos al virus (anti-HBc- /anti-HBs- /AgSb-) preferiblemente antes del inicio del tratamiento inmunosupresor. Los pacientes con enfermedad renal terminal deben ser vacunados con regímenes de doble dosis. No hay datos suficientes para apoyar la medición en serie de los títulos de anti-HBs o la administración de la vacuna de refuerzo. El esquema de vacunación recomendado es de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses. Hay adicionalmente un esquema acortado de 4 dosis en los días 0, 7, 21-30 y a los 12 meses⁴.

Virus del Papiloma Humano

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en todo el mundo. Entre los diferentes genotipos el VPH 16 y 18 son responsables de casi todas las neoplasias cervicales, mientras que VPH 6 y 11 para las verrugas genitales. En cuanto a los pacientes reumatológicos, se ha visto un aumento de hasta 1,5 veces en el riesgo de displasia cervical de alto grado y cáncer cervical^{38,39}.

Contra VPH existen tres vacunas de 9, 4 y 2 genotipos. Las dos últimas previenen las infecciones y las enfermedades causadas por VPH16 y VPH18, los dos genotipos que causan aproximadamente el 70% de cáncer cervicouterino; las de tetravalente previenen además de VPH6 y VPH11, los dos genotipos que causan el 90% de las verrugas genitales. La de nueve genotipos se dirige contra los ya mencionados y cinco genotipos adicionales que, juntos, causan aproximadamente el 90% del cáncer cervical⁴⁰. El alcance de la vacunación es subóptimo: la tasa de aplicación de la primera dosis fue del 20,6% y del 23,1% en aquellos con y sin una enfermedad inflamatoria sistémica, respectivamente. Además, solo el 53% y el 51% completaron el esquema de tres dosis⁴¹.

En cuanto a la seguridad de la vacuna contra el VPH en términos de eventos adversos autoinmunes, un estudio poblacional de Dinamarca y Suecia de casi 300.000 adolescentes vacunadas, entre los 10 y los 17 años de edad, concluyó que la administración de la vacuna no estaba asociada con 20 de los 23 resultados autoinmunes predefinidos. En los tres restantes (síndrome de Behçet, enfermedad de Raynaud y diabetes tipo 1) la fuerza de la correlación era débil, así como la asociación temporal en la administración de la vacuna⁴².

Con corticosteroides y FARME sintéticos hay seroconversión en el 74%-92% de los pacientes con LES en comparación con el 93%-98% en los controles sanos. No se encontró que los regímenes de tratamiento afectaran la seroconversión, excepto para el micofenolato mofetil administrado junto con dosis bajas de corticosteroides⁴³. No hay datos sobre biológicos y esta vacuna.

Recomendación de la guía: para las personas que inician la vacunación antes de cumplir 15 años, el programa recomendado es de dos aplicaciones. La segunda dosis debe administrarse 6-12 meses después de la primera (0, 6-12 meses). Para las que comienzan después de los 15 años, el calendario de inmunización es de tres aplicaciones. La segunda dosis se debe administrar 1-2 meses después de la primera y la tercera a los 6 meses después de la primera (0, 1-2, 6 meses)⁴⁴.

Herpes Zoster

El herpes zóster es una infección común causada por la reactivación del virus de la varicela zoster latente (VZV), con una incidencia anual del 1% en personas de 60 años. Este puede estar acompañado de una serie de complicaciones, siendo la neuralgia posherpética la que presenta la mayor morbilidad y efecto en la calidad de vida⁴⁵. En un estudio de este año se evidenció un mayor riesgo de accidente cerebrovascular después de la infección zóster en pacientes con enfermedades autoinmunes en los primeros tres meses después de la infección y si no se trataba rápidamente con antivirales⁴⁶.

Se ha demostrado que una vacuna viva atenuada reduce el riesgo de herpes zóster en aproximadamente el 50% y la neuralgia posherpética en un 67% en personas mayores de 60 años, siendo adicionalmente costoefectiva^{47,48}.

Con corticosteroides y FARME la guía de vacunación no recomienda la aplicación. Sin embargo, en un estudio retrospectivo con 463.541 pacientes que estaban usando tanto FARME biológicos como sintéticos y esteroides, se encontró una disminución del 40% en la incidencia del herpes zoster, sin ningún caso de herpes seis semanas después de la vacunación⁴⁹.

Recomendación de la guía: CDC la autoriza para mayores de 60 años, aunque hay una recomendación adicional del 2011 para uso por encima de los 50 años, con o sin antecedente de zoster. Tiene contraindicación en pacientes con más de 20 mg día de prednisolona o su equivalente y biológicos específicamente antiTNF⁴. La ACR la condiciona a los pacientes con AR mayores de 50 años que están programados para comenzar o ya están recibiendo FARME sintéticos y antes de la iniciación de FARME biológicos (>2 semanas)⁵⁰. La Sociedad Británica de Reumatología (BSR) la recomienda en pacientes mayores de 70 años que estén usando MTX o azatioprina y dosis de corticosteroides de máximo 10 mg/día de prednisolona o su equivalente⁵¹. En general, para los pacientes que reciben altas dosis de corticosteroides y FARME biológicos, la vacuna se puede administrar 1 mes después de la interrupción del fármaco⁴.

Conclusión

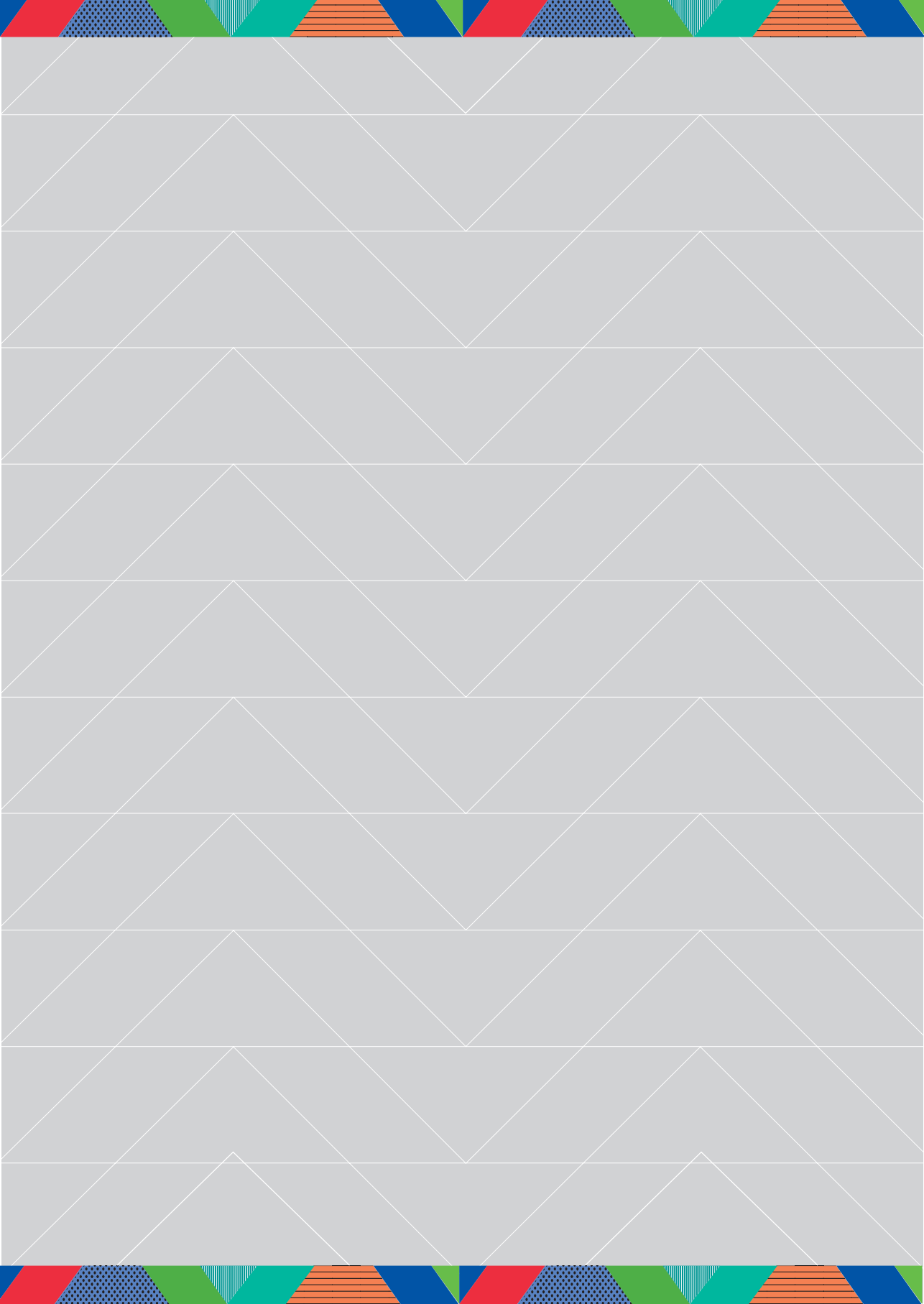
La vacunación es una de las mejores herramientas para evitar infecciones y complicaciones graves en personas con un sistema inmune alterado. Sin embargo, existen barreras para la inmunización desde la creación de la misma y es aún peor en los adultos, donde las tasas de vacunación son bastante bajas. Desde la parte médica el desconocimiento y la delegación de funciones impide al paciente llegar a tiempo. Todos los proveedores de atención de salud, tanto primarios como especializados, deben evaluar a los pacientes en cuanto a las necesidades de inmunización. Se ha demostrado la seguridad de las vacunas antes mencionadas e incluso a pesar de tener una respuesta atenuada se deben recomendar. La preocupación relacionada con una recaída potencial de la enfermedad inmunológica no está evidenciada. No se debe esperar llegar al FARME biológico para inmunizar puesto que sólo por su enfermedad ya se aumenta su riesgo.

Bibliografía

1. Borrow R, Dagan R, Zepp F, Hallander H, Poolman J. Glycoconjugate vaccines and immune interactions, and implications for vaccination schedules. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(11):1621–31.
2. Mandell BF. Vaccination: an option not to be ignored. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(3):151.
3. Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(3):135–45.
4. Adult Immunization Schedules and Tools for Providers CDC [Internet]. 2017 [Citado 12 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>
5. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287–93.
6. Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996–2011. *Arthritis Care Res*. 2015;67(8):1078–85.
7. McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, Kidd JM, Katsanos SL, Goetz L, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2015;30 Suppl 1:i171–181.
8. Williams G. *Angel of Death: The Story of Smallpox*. Basingstoke: Palgrave Macmillan; 2010. 453 p.
9. Cultural Perspectives on Vaccination History of Vaccines [Internet]. 2017 [citado 8 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.historyofvaccines.org/content/articles/cultural-perspectives-vaccination>
10. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414–22.
11. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine*. 2015;33(12):1446–52.
12. Costello R, Winthrop KL, Pye SR, Brown B, Dixon WG. Influenza and Pneumococcal Vaccination Uptake in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Immunosuppressive Therapy in the UK: A Retrospective Cohort Study Using Data from the Clinical Practice Research Datalink. *PLOS ONE*. 2016;11(4):e0153848.
13. Lantermier F, Henegar C, Mouthon L, Blanche P, Guillevin L, Launay O. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1047.
14. Kirchner E, Ruffing V. Barriers to Immunizations and Strategies to Enhance Immunization Rates in Adults with Autoimmune Inflammatory Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):15–26.
15. José RJ, Brown JS. Adult pneumococcal vaccination: advances, impact, and unmet needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(3):225–230.
16. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1114–25.
17. Greenberg RN, Gurtman A, Frencck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*. 2014;32(20):2364–74.

18. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, Siegrist C-A, Laffitte E, Gabay C, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases--a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:151.
19. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006;45(1):106–11.
20. Thomas K, Vassilopoulos D. Immunization in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):946–63.
21. Rezende RPV, Ribeiro FM, Albuquerque EMN, Gayer CR, Andrade LEC, Klumb EM. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. 2016;25(11):1254–9.
22. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R111.
23. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):64–74.
24. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):687–95.
25. Alten R, Bingham CO, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:231.
26. Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2):R38.
27. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66(7):1016–26.
28. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):36–44.
29. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease--a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51(4):695–700.
30. Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribic C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1486–96.
31. França ILA, Ribeiro ACM, Aikawa NE, Saad CGS, Moraes JCB, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51(11):2091–8.
32. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):937–41.
33. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Hepatitis B Reactivation in Rheumatic Diseases: Screening and Prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):133–49.

34. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Prevention of HBV reactivation in patients treated with biologic agents. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;1–11.
35. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):623–5.
36. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):623–5.
37. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, Paramarta JE, Hreggvidstodtir H, Cantaert T, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1037–43.
38. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):730–5.
39. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1360–7.
40. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. *Epidemiol Infect*. 2016;144(3):449–68.
41. Feldman CH, Hiraki LT, Lii H, Seeger JD, Kim SC. Human papillomavirus vaccine uptake among individuals with systemic inflammatory diseases. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117620.
42. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5906.
43. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:29.
44. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices MMWR [Internet]. 2016 [citado 21 de febrero de 2017]; 65(49):1405–1408. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6549a5.htm>
45. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013 jul; 18;369(3):255–63.
46. Calabrese LH, Xie F, Yun H, Winthrop KL, Baddley JW, Calabrese C, et al. Herpes Zoster and the Risk of Stroke in Patients With Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(2):439–46.
47. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271–84.
48. de Boer PT, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster. *Hum Vaccines Immunother*. 2014;10(7):2048–61.
49. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012;308(1):43–9.
50. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68(1):1–26.
51. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for Rheumatoid Arthritis. *Current rheumatology reports*. 2014;16(8):431.





CUIDADO CRÍTICO ADULTO

Neumonía adquirida en comunidad

FRANCISCO JOSÉ MOLINA SALDARRIAGA¹

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la infección aguda del parénquima pulmonar adquirida en un ambiente extrahospitalario, excluyendo la neumonía aspirativa y la tuberculosis¹.

Se han reportado tasas de incidencia entre 1.0 por 1000 y 11 por 1000 habitantes. Representa del 5% al 12% de las infecciones del tracto respiratorio inferior y entre el 20% y 42% de los casos requiere atención hospitalaria; de estos, entre el 10% y 30% ingresa a la unidad de cuidados intensivos (UCI). La neumonía adquirida en la comunidad se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad²⁻⁶.

Diagnóstico

Clínica

Manifestaciones generales: fiebre, malestar, escalofríos, diaforesis, mialgias, cefalea y cianosis¹⁻⁶.

Compromiso del tracto respiratorio inferior: tos, dificultad respiratoria (disnea, taquipnea), presencia de expectoración purulenta o hemoptoica, dolor torácico de características pleuríticas y anomalías en la auscultación pulmonar. La semiología

1 Médico Internista, subespecialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

varía según el agente etiológico y la respuesta del huésped, produciendo, en algunos casos, una consolidación pulmonar y en otros, un compromiso más difuso¹⁻⁶.

Manifestaciones asociadas a complicaciones: falla respiratoria, sepsis y choque séptico, disfunción orgánica múltiple, signos de derrame pleural e infección extrapulmonar.

Criterios de Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos

Las guías ATS/IDSA establecieron criterios para definir el ingreso en la UCI y los clasificaron como criterios mayores y menores. La presencia, al momento del ingreso en la institución, de un criterio mayor o de 3 (de 9) criterios menores obliga a la internación del paciente en la UCI⁷.

Criterios mayores:

- Choque séptico (necesidad de vasopresores).
- Insuficiencia respiratoria aguda que requiera respiración mecánica asistida.

Criterios menores:

- Frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto.
- Relación PaO₂/FiO₂ ≤250.
- Neumonía o infiltrados multilobares.
- Presencia de confusión.
- Urea en sangre ≥20 mg/dl.
- Leucopenia.
- Trombocitopenia.
- Hipotermia.
- Hipotensión arterial que requiere perfusión de líquidos.

Exámenes

- Se debe solicitar, además de los exámenes para evaluar la disfunción orgánica (HLG, TP-TPT, gases arteriales, BUN-Cr, bilirrubina total y directa), lactato y gases venosos centrales para orientar la terapia de reanimación temprana¹⁻⁶.
- Tinción de Gram y cultivo de esputo, con pruebas de sensibilidad¹⁻⁶.
- Baciloscopia seriada de esputo¹⁻⁶.
- Estudios de esputo o secreciones respiratorias para virus, de acuerdo con las recomendaciones epidemiológicas de los entes reguladores (actualmente, virus de la influenza)¹⁻⁶.
- Fibrobroncoscopia: en todo paciente con neumonía grave en respiración mecánica asistida debería tomarse, por fibrobroncoscopia o por otro método

alterno (aspiración traqueal, lavado broncoalveolar ciego, etc.), una muestra de las secreciones de la vía aérea inferior. Los cultivos deben ser cuantitativos. Otras indicaciones: en quienes se sospecha un germen no habitual, en quienes no mejoran a las 72 horas de tratamiento o en quienes se tenga sospecha de otra enfermedad con indicación de broncoscopia¹⁻⁶.

- Dos juegos de hemocultivos (2 frascos de hemocultivo con un volumen mínimo de 20 ml de sangre en cada juego; cada juego debe ser tomado en un sitio diferente): en aquellos pacientes con abuso de alcohol, asplenia, leucopenia, derrame pleural, neumonía necrosante o con influenza previa no se requiere dejar un espacio de tiempo entre cada juego ni que sean tomados durante un episodio de fiebre. Los pacientes con mayor valor predictivo de tener hemocultivos positivos son aquellos con PCR >15 mg/dl, BUN >30 mg/dl y leucocitos >15.000 uL. En pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico previo y tengan indicación de hemocultivo debería ordenarse un antígeno urinario para neumococo⁸.
- Podría determinarse procalcitonina cuantitativa bajo el contexto de un programa de optimización del uso de antibióticos. Cuando los valores son mayores a 1 ng/mL, son sugestivos de infección bacteriana activa; y cuando los valores son inferiores a 0,1 ng/mL, no se considera que el paciente esté infectado. Su utilidad radica en la disminución del tiempo de consumo de antibióticos. El protocolo más utilizado es iniciar el tratamiento antibiótico con concentraciones de procalcitonina >0.5 ng/mL y, luego, interrumpirlo cuando las concentraciones disminuyan >80% del valor pico o cuando la concentración absoluta caiga por debajo de 0.5 µg/L. Se tomarían muestras a las 24 horas y en los días 3, 5 y 7¹⁻⁶.
- Se debe estudiar el derrame pleural significativo cuando exista; es decir, >1 cm en la proyección en decúbito lateral con rayo horizontal, >5 cm en la proyección lateral de pie o documentado por ecografía de tórax asociado a neumonía adquirida en la comunidad. Se debe hacer punción pleural y enviar el líquido pleural para pruebas bioquímicas (citoquímico: recuento celular diferencial, proteínas, LDH, albúmina, pH) y microbiológicas (tinción de Gram y cultivo). No se debe olvidar en este estudio la toma de muestras en sangre para estudio comparativo¹⁻⁶.
- Pruebas pareadas de muestras de suero para gérmenes atípicos (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *Legionella spp.*) y, además, antígeno urinario para *Legionella spp.* y *S. pneumoniae*. En caso de sospecha epidemiológica o clínica, y también en pacientes con mala evolución, se recomienda investigar los siguientes organismos: *C. burnetii*, virus respiratorios (virus de la influenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, virus de la parainfluenza), *C. psittaci* y *P. jirovecii*¹⁻⁶.
- Las pruebas de panel respiratorio FilmArray® para 17 virus y 3 bacterias (*Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*) tienen una sensibilidad y especificidad del 95% y 99%, respectivamente. Este sistema múltiple de PCR, de respuesta rápida en una hora, le permite al médico disminuir el consumo de macrólidos y de Oseltamivir⁹.

Se presenta en la Figura 1 el algoritmo diagnóstico de la NAC.

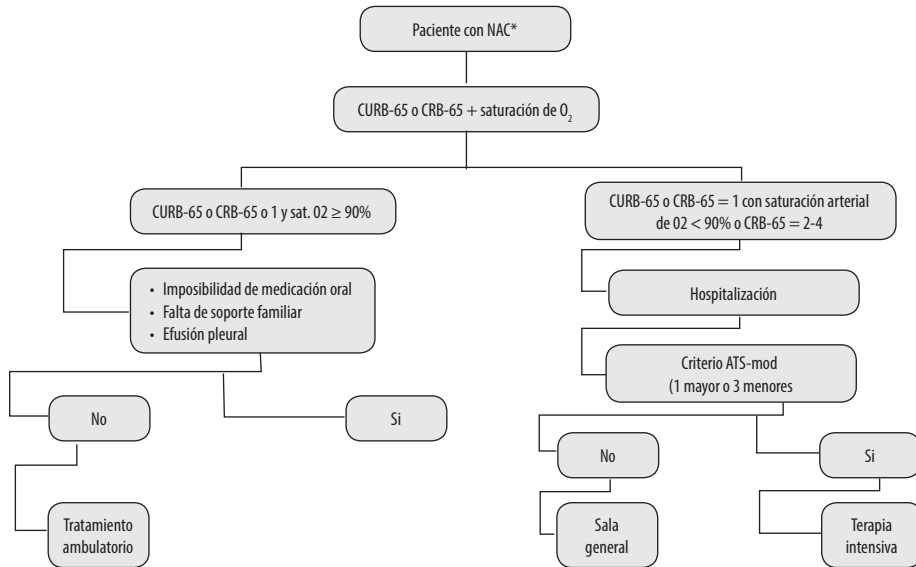


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad

*Creación original

Tratamiento

Sin factores de riesgo

En los pacientes con neumonía grave –con base en los estudios epidemiológicos realizados en nuestro país, en el ámbito latinoamericano y mundial–, *S. pneumoniae* sigue siendo el agente etiológico que ocupa los primeros lugares, y se debe considerar la posibilidad de neumonía por bacteriemia por este microorganismo. También se deben considerar en este grupo de pacientes las infecciones por *Legionella spp.* y por bacilos Gramnegativos, todos ellos asociadas a mayor mortalidad. Los estudios de tratamiento con terapia combinada en infecciones por neumococo no siempre han mostrado un claro beneficio en la mortalidad, aunque los pacientes con terapia combinada tienen una menor probabilidad de falla terapéutica a 30 días¹⁰⁻¹².

Recomendaciones:

- La terapia con antibióticos, que consiste en la combinación de β -lactámicos más macrólidos, o monoterapia con fluoroquinolonas iniciada dentro de las primeras 4 a 8 horas de la llegada al hospital se ha asociado con una menor mortalidad ajustada a corto plazo, apoyada principalmente por los estudios de observación de baja calidad. En estudios de observación de casi 10.000 pacientes críticamente enfermos con neumonía adquirida en la comunidad, el uso de macrólidos se asoció con una reducción relativa del 18% (3% absoluto) en la mortalidad, en comparación con las terapias sin los macrólidos¹³⁻¹⁴.
- En pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad que se tratan de forma hospitalaria, se recomienda el uso de terapia combinada con un betalactámico y claritromicina; además, Oseltamivir, según las recomendaciones epidemiológicas vigentes en nuestro país. Se recomienda que el betalactámico de primera línea usado sea ampicilina-sulbactam¹⁰.
- Dado nuestro perfil epidemiológico y el incremento de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina asociado a la comunidad (SARM-AC), se recomienda, además, hacer tratamiento empírico con vancomicina o linezolid en los pacientes con factores de riesgo, como son: pacientes diabéticos, con infecciones bacterianas luego de proceso viral, pacientes jóvenes deportistas que tuvieron trauma reciente, pacientes con infecciones de tejidos blandos, pacientes que van a hemodiálisis, ancianos institucionalizados en casas de reposo o con estancia en cárceles en el último año, militares, pacientes que viven en hacinamientos, abusadores de drogas intravenosas, alcohólicos y pacientes con historia previa de infección por SARM¹⁰.
- Como alternativa de la ampicilina-sulbactam, se recomienda la cefuroxima, asociada a los otros antibióticos¹⁰.
- En pacientes alérgicos a las penicilinas, se recomienda el uso de fluoroquinolonas (moxifloxacino o levofloxacina) asociada a Oseltamivir¹⁰.
- No se recomienda el uso de tigeciclina en la neumonía adquirida en comunidad¹⁰.
- El uso de ceftriaxona queda limitado solamente a los pacientes en los que se sospecha resistencia a la penicilina; en estos casos también se debe asociar con claritromicina 500 mg cada 12 horas¹⁰.
- El uso de la ventilación no invasiva (VNI) es controvertido en los pacientes con falla respiratoria "de novo". La VNI con más frecuencia es más inefectiva que en los pacientes con enfermedad cardíaca o respiratoria previa, que serían los más candidatos. Se consideran factores asociados al fracaso de la VNI el empeoramiento radiológico y el incremento del puntaje SOFA a las 24 horas del ingreso, si luego de 1-4 horas de VNI hay más baja oxigenación (caída del PAFI) y mayor acidosis metabólica (disminuye el bicarbonato). Si estos predictores de fracaso están presentes, se debe evitar retardar la intubación en los pacientes con falla respiratoria "de novo". En los otros casos, la VNI potencialmente puede reducir la mortalidad¹⁰.

- Una gran alternativa a la falla respiratoria hipoxémica leve a moderada por neumonía es la terapia con alto flujo por cánula nasal, porque fisiológicamente suministra presión de distensión con aumento del volumen pulmonar al final de la espiración, reduce el trabajo respiratorio y realiza un lavado del espacio muerto de la nasofaringe. El objetivo es tener una SaO₂ >92% con un flujo basal de oxígeno de 50 l/min. Las tasas de intubación son similares a la VNI, pero con estudios que han mostrado menor mortalidad a los 90 días¹⁴.

Con consideraciones microbiológicas especiales

Algunos pacientes pueden tener características clínicas o factores de riesgo específicos que nos orientan hacia la etiología de algunos gérmenes. En casos de sospecha de microorganismos como *P. aeruginosa*, se han identificado la presencia de enfermedades pulmonares estructurales y la hospitalización previa como factores de riesgo principales. Los factores de riesgo para los Bacilos gram negativos son la aspiración, la hospitalización previa, el uso previo de antimicrobianos y la presencia de enfermedades pulmonares. Algunos de estos factores de riesgo también fueron identificados en los estudios de neumonía grave adquirida en la comunidad y de la neumonía adquirida en la comunidad en mayores de 65 años realizados en Colombia. Además, se ha observado en Colombia un aumento en la frecuencia de SARM en pacientes sin factores hospitalarios de riesgo. Este problema se encontraba en una baja proporción antes de 2005; sin embargo, los datos disponibles sugieren un incremento progresivo en los años siguientes y, recientemente, también se ha identificado este microorganismo como causante de neumonía grave adquirida en la comunidad¹¹⁻¹².

Aunque la infección por SARM es una causa infrecuente de neumonía, se asocia con una condición grave de rápida progresión, con presencia de cavitaciones y falla multiorgánica. Estos pacientes deben admitirse para manejo en la UCI¹¹⁻¹².

Recomendaciones:

- En pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad y con factores de riesgo para *P. aeruginosa*, se recomienda el uso de piperacilina-tazobactam asociado a claritromicina. En este grupo de pacientes se debe asociar, además, Oseltamivir, dadas las recomendaciones epidemiológicas realizadas en nuestro país¹¹⁻¹².
- Se considera como alternativa a la piperacilina-tazobactam el uso de cefepima con las mismas asociaciones descritas previamente¹¹⁻¹².
- Cuando existe evidencia de uso previo de antibióticos, posibles inductores de betalactamasas de espectro extendido, como las cefalosporinas de segunda o tercera generación, se recomienda el uso de meropenem o imipenem asociado a claritromicina y oseltamivir¹¹⁻¹².

- Además de los otros antimicrobianos instaurados (betalactámico, claritromicina y Oseltamivir), se recomienda el uso de vancomicina o linezolid en pacientes con factores de riesgo para SARM-AC y neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización¹¹⁻¹².
- Se recomienda el uso de vancomicina o linezolid en pacientes con factores de riesgo para SARM-AC y neumonía adquirida en la comunidad que requiera hospitalización¹¹⁻¹².
- En pacientes con falla renal, edad avanzada más múltiples enfermedades concomitantes y en pacientes obesos se recomienda el uso de linezolid y vancomicina¹¹⁻¹².
- No se recomienda el uso de linezolid como terapia única para SARM en presencia de bacteriemia¹¹⁻¹².
- Se recomienda el uso de piperacilina-tazobactam o cefepima en pacientes con factores de riesgo para bacterias Gram negativas y neumonía adquirida en la comunidad que requieran hospitalización¹¹⁻¹².

Esteroides

La acción principal de los corticosteroides es la inhibición de la expresión y acción de varias citoquinas implicadas en la respuesta inflamatoria inmune a la neumonía y, potencialmente, puede reducir el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se recomienda la Metilprednisolona 0,5 mg/kg cada 12 horas, durante 5 días, solo en los pacientes con NAC grave que ingresan a UCI por criterios de ATS o con un Índice de Gravedad (PSI) V con unos niveles séricos de la PCR de 15 mg/dl o más¹⁵. Su utilidad radica en la disminución de la falla respiratoria, principalmente la tardía, definida como una progresión radiológica, persistencia de la insuficiencia respiratoria, desarrollo de shock y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Un punto importante es excluir a los pacientes con neumonía por influenza, porque la evidencia reciente sugiere que con los corticosteroides se puede aumentar la mortalidad. En pacientes con SDRA temprano, en las primeras 72 horas, se recomienda el protocolo de Meduri así: dosis de carga de 1 mg/kg de metilprednisolona y luego una infusión de 1 mg/kg/día durante 14 días –o antes, si el paciente es extubado– y luego un desmonte progresivo¹⁵.

Conclusión

Cuando hacemos el diagnóstico de NAC, debemos realizar el puntaje CURB 65 para definir si se hospitaliza o no al paciente. En caso de hospitalización, miramos si cumple criterios de la ATS para definir si requiere cuidados intensivos. Se inicia el tratamiento empírico de acuerdo a sus factores de riesgo. Es muy importante el diagnóstico microbiológico para la terapia definitiva antibiótica y poder deescalar

(suspender antibiótico o disminuir su espectro); para ello, las pruebas rápidas múltiples de PCR nos permiten disminuir el consumo de macrólidos y de Oseltamivir.

Bibliografía

1. Montúfar F, Varón F, Giraldo L, Sáenz O, Rodríguez A, Alarcón A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. *Infectio*. 2013;17(Supl 1):1-38.
2. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. *Thorax*. 2009;64(Suppl 3):i1-55.
3. Bembibre L, Lamelo F. Neumonía Adquirida en la Comunidad. Guías clínicas [Internet]. 2012 [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guías-clínicas/neumonía-adquirida-comunidad-nac/>
4. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015;386(9998):1097-108.
5. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med*. 2015;127(6):607-15.
6. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1619-28.
7. Niederman MS. In the Clinic: Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):ITC1-17.
8. Mattila JT, Fine MJ, Limper AH, Murray PR, Chen BB, Lin PL. Pneumonia: Treatment and diagnosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(Suppl 4):S189-92.
9. Basnayake TL, Waterer GW. Rapid diagnostic tests for defining the cause of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):185-92.
10. Lee YR, Hougue C, Hall RG. Treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1109-21.
11. Liapikou A, Rosales-Mayor E, Torres A. The management of severe community acquired pneumonia in the intensive care unit. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(3):293-303.
12. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(6):593-602.
13. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420-32.
14. Frat JP, Thille AW, Mercat A. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185-2196.
15. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, Zhang SG, Wang LX, Kan QC. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(1):209-19.



Estado epiléptico

JUAN CAMILO RENDÓN JIMÉNEZ¹

El estado epiléptico (EE), como muchas otras enfermedades en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno; sin embargo, puede pasar desapercibido en muchos casos, como en el del EE no convulsivo (EENC), cuya incidencia en los pacientes inconscientes en la UCI puede variar desde el 10% hasta el 34% en las UCIs neurológicas. Por ello su definición y clasificación ha jugado un papel fundamental a través del tiempo con un énfasis marcado en el monitoreo electroencefalográfico (EEG) –del cual se dispone cada vez más en nuestras unidades, aunque dista bastante de un ideal– y, con un enfoque más reciente, basado en una definición por tiempos de duración y el riesgo de daño neurológico a largo plazo¹⁻³.

Definición

Aunque la definición precisa y el pronóstico dependen del tipo y la duración de la actividad electroencefalográfica, tradicionalmente el EE se ha definido como la actividad convulsiva continua por más de cinco minutos o la presencia de dos convulsiones sin recuperación del sensorio entre ambas⁴. Esta definición es principalmente terapéutica, ya que la mayoría de las convulsiones se autolimitan en los primeros 2 a 3 minutos, que alrededor de los cinco minutos comienza la farmacoresistencia y que el daño neurológico permanente ocurre alrededor de los 30 minutos^{1,4,5}.

En 2015, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE de sus siglas en inglés), propone que el EE es “una condición resultante de una falla en los mecanismos responsables de la terminación de una convulsión o de la iniciación de mecanis-

1 Médico Urgentólogo, subespecialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana y Universidad CES

mos que llevan a una convulsión anormalmente prolongada (después del punto de tiempo t1). Esta es una condición que puede tener consecuencias a largo plazo (después del punto de tiempo t2), incluyendo muerte neuronal, lesión neuronal, y alteraciones en las redes neuronales, dependiendo del tipo y duración de las convulsiones”¹.

Cuando una convulsión se considera “anormalmente prolongada”, alrededor de los 5 minutos (t1), se sugiere iniciar el tratamiento del EE; y, cuando se alcanzan los 30 minutos (t2), para el caso de los EE convulsivos (EEC) o de predominio motor, se debe ser más agresivo en el tratamiento para prevenir las complicaciones y secuelas a largo plazo, sabiendo que estos tiempos varían según el tipo de EE en algunos modelos animales e investigación en poblaciones con epilepsia refractaria llevadas a monitoreo EEG¹.

Estos tiempos pueden variar en los casos de EE “focal” con alteración del estado de consciencia, donde se estima un t1 de 10 minutos con un t2 mayor de 60 minutos, y, para los EE de “ausencia” (con evidencia más limitada), un t1 entre 10-15 minutos con un t2 desconocido¹.

Clasificación

La ILAE propone 4 ejes para clasificar el EE basados en: (1) semiología, (2) etiología, (3) patrón EEG y (4) edad (Figura 1); recomendando que cada paciente sea catalogado en cada una de estas categorías –aunque no siempre sea posible–, haciendo gran énfasis en el uso del monitoreo EEG Continuo (EEGc) temprano, dado que es la única manera de diagnosticar ciertos tipos de EE, aproximándose a la mejor opción terapéutica¹.

El EE refractario (EER) está definido por la actividad ictal persistente, a pesar del uso de medicamentos antiepilépticos de primera línea y por lo menos un antiepiléptico de segunda línea, correlacionándose con el t2 de la definición actual y abriendo paso a la farmacoresistencia y al potencial daño neurológico^{5,6}. Hasta un 10% a 15% de los pacientes con EER puede evolucionar a un EE súper-refractario (EESR), caracterizado por la resistencia a los medicamentos de tercera línea o cuando dichas convulsiones recurren una vez se ha iniciado o terminado el desmonte de los anestésicos en infusión continua^{3,6}.

EJE 1: Semiología	EJE 2: Etiología	EJE 3: Patrón Electroencefalográfico	EJE 4: Edad
CON Síntomas Motores Predominantes	Sintomático (de causa conocida)		
EE Convulsivo EE Mioclónico EE Focal Motor EE Tónico EE Hiperkinético	Agudas (Ej: infarto cerebral, intoxicaciones, encefalitis) Remotas (Ej: Luego de trauma, de encefalitis, o de infarto) Progresivas (Ej: Tumor cerebral, demencias) EE en Síndromes electroclínicos	Localización Nombre del Patrón Morfología Características en el Tiempo Modulación Efecto de intervenciones en EEG	Neonatos (0 a 30 días) Infantes (1 a 24 meses) Niños (2 a 12 años) Adolescentes y adultos (12 a 60 años) Ancianos (Mayores de 60 años)
SIN Síntomas Motores Predominantes	Criptogénicas (de causa NO conocida)		
EE No convulsivo con Coma EE No convulsivo sin Coma			

Figura 1. Clasificación de estatus epiléptico según la Liga Internacional Contra la Epilepsia 2015

*Imagen de uso libre.

Algunos de los grupos poseen subdivisiones que no se expresan en esta figura. Eje 1: Semiología. Es importante describir la presencia o no de alteraciones de la consciencia y las alteraciones motoras. Eje 2: Etiología. Se debe hacer énfasis en encontrar los posibles desencadenantes del EE, pudiendo cambiar su origen de criptogénicos a sintomáticos. Eje 3: Patrón EEG. No se trata de una clasificación, se propone una terminología que describa el patrón EEG. Eje 4: Edad. Estratificar a los pacientes según su grupo etario podría ayudar a clasificarlos según ciertos síndromes electroclínicos.

Diagnóstico

El monitoreo EEG continuo (EEGc) evalúa los cambios en la estructura y la función cerebral, siendo una herramienta indispensable para la identificación de la "actividad ictal no convulsiva", el diagnóstico del EENC y, principalmente, para el tratamiento adecuado del EER^{7,8}.

Durante los primeros 30 a 60 minutos del monitoreo EEGc, solo se logra detectar alrededor de un 50% de los episodios convulsivos en los pacientes

críticamente enfermos; un 80%-95%, cuando se extiende entre 24 y 48 horas; e, incluso, en algunas situaciones es necesario ir más allá de este período para lograr un diagnóstico acertado (pacientes comatosos, con descargas periódicas o sedados farmacológicamente). En ocasiones, el tiempo de detección podría ser realmente corto según el tipo de paciente y patrón EEG, incluso en las primeras 2 horas cuando se cumplen ciertos requisitos que estimen una probabilidad de convulsiones o episodios ictales en las siguientes 72 horas menor del 5%^{7,8}.

El monitoreo EEGc está recomendado para identificar el EENC en pacientes críticamente enfermos con alteración del sensorio luego de una convulsión, ya que es la única manera de diferenciarlo del efecto sedante de algunos medicamentos antiepilépticos o de un estado postictal "prolongado" (ausencia de signos claros de mejoría en el estado de alerta en 10 minutos, o más de 30 minutos con alguna alteración en el estado de consciencia luego de una convulsión)^{6,8}.

En los pacientes con alteración del sensorio y lesiones cerebrales agudas, como la hemorragia subaracnoidea aneurismática o los tumores cerebrales, el EENC se puede presentar hasta en el 13% de los casos, por lo que se recomienda el uso del EEGc de igual manera que en aquellos pacientes que han sufrido un paro cardíaco, que se encuentren en hipotermia terapéutica, con relajación neuromuscular o en terapias de oxigenación por membrana extracorpórea. También en pacientes con alteración inexplicable y fluctuante del sensorio sin lesión cerebral aguda conocida (sepsis, falla hepática o renal) o en pacientes con eventos paroxísticos, como movimientos sutiles con espasmos de la cara, el tronco y las extremidades, parpadeo, chupeteo, masticación, nistagmos, desviación de la mirada o temblor, rigidez, posturas episódicas y otros paroxismos autonómicos inexplicables, asociados o no con aumentos de la presión intracraneana o del lactato en la microdiálisis sin otra causa probable⁸.

Finalmente, se recomienda el monitoreo EEGc para evaluar la respuesta al tratamiento anticonvulsivante, por lo menos hasta 24 horas después de haber suspendido los anestésicos intravenosos en infusión continua, o por tiempos más prolongados en el caso de medicamentos con vidas medias muy largas como los barbitúricos^{7,8}. Este monitoreo debe ser interpretado lo más pronto posible al iniciarse y por lo menos dos veces al día, o de manera más frecuente, cuando no se ha logrado controlar el EE⁸.

Tratamiento

Ya que la mayoría de las convulsiones son autolimitadas y se resuelven de manera espontánea, no se requiere algún tratamiento específico en los primeros 2 a 3 minutos, evitando de este modo los eventos adversos asociados con

el uso innecesario de benzodiacepinas. Sin embargo, todas las convulsiones “prolongadas” (mayores de 5 minutos o “actividad convulsiva continua”) deben ser tratadas tempranamente evitando la farmacoresistencia y la progresión a un EER, momento en el que se debe decidir si se inicia o no un tratamiento agresivo para disminuir el riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo^{1,6,9}.

Algoritmo de trabajo

En la Figura 2 se plantea un algoritmo tradicional para los medicamentos de primera línea, como las benzodiacepinas; los medicamentos antiepilépticos de segunda línea, como la fenitoína, el ácido valpróico, el fenobarbital o el levetiracetam; y para los medicamentos anestésicos intravenosos de tercera línea, como el midazolam, el propofol o el tiopental en infusión continua, haciendo énfasis en los medicamentos más comunes y disponibles en nuestro medio, con las alternativas de tratamiento en algunos casos^{5,6,9}.

Tiempo	Definiciones	Intervenciones	Consideraciones
0 - 5 minutos Estabilización	Convulsiones Convulsiones Breves	Estabilización del Paciente (ABCDE) – Monitorizar signos vitales (EKG – SaO2) Acceso Intravenoso + Laboratorios (Toxicológicos, Electroólitos, Hemograma) Glucometría: Si < 60 mg/dL → Tiamina 100 mg IV + 50 cc DAD 50% IV Proceda con precaución a intubar + Anticonvulsivantes, Si considera necesario	Generalmente estas crisis se autolimitan y no requieren tratamiento
5 - 30 minutos Terapia de Primera Línea	Estatus Epiléptico (Definición Tradicional): 5 o más minutos de convulsión o 2 convulsiones sin recuperación completa del sensorio entre ambas)	<p>Las Benzodiacepinas son la terapia de elección en esta etapa Escoja solo UNA de las siguientes 2 opciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midazolam IM 10 mg Dosis Única • Diazepam IV 0,15 a 0,2 mg/kg, máximo 10 mg Dosis (puede repetirse una vez) <p>Si no dispone de los anteriores medicamentos, escoja uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenobarbital IV 15 mg/kg Dosis Única • Diazepam Rectal 0,2 a 0,5 mg/kg Máximo 20 mg Dosis Única • Midazolam Intranasal o Midazolam Bucal 	5 minutos en EEC Este periodo puede acortarse o alargarse dependiendo de la situación de cada paciente y el tipo de estatus
20 - 40 minutos Terapia de Segunda Línea		<p>No existe evidencia que soporte la elección de un medicamento sobre otro Escoja solo UNA de las siguientes opciones (SOLO UNA DOSIS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fenitoína IV 20 mg/kg (Pasar máximo a 50 mg/minuto) • Ácido Valproico IV 40 mg/kg, Máximo 3000 mg (Pasar máximo a 100 mg/minuto) <p>Si no dispone de los anteriores medicamentos, puede utilizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levetiracetam IV 60 mg/kg, Máximo 4500 mg (Pasar en 2 a 3 minutos) • Fenobarbital IV 15 mg/kg Dosis Única 	el t2 es aproximadamente a los 30 minutos, pero al igual que el t1, puede variar de acuerdo al tipo de convulsiones
40 - 60 minutos Terapia de Tercera Línea		<p>No existe suficiente evidencia para dirigir la terapia en esta etapa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repetir dosis de los medicamentos anticonvulsivantes de segunda línea • Iniciar anestésicos IV en infusión continua (con monitoreo EEG) <p>Para el EESR se podrían emplearse terapias farmacológicas y no farmacológicas opcionales como se mencionan en la Tabla 2</p>	Se recomienda Midazolam o Propofol, dejar el Tiopental para el EESR.
	EER y EESR		

Figura 2. Secuencia sugerida de manejo del estatus epiléptico

*Imagen de libre uso

Una vez estabilizado el paciente, la principal meta se centra en la terminación de la actividad convulsiva para minimizar el riesgo de deterioro neurológico a largo plazo y la mortalidad. Esta fase de estabilización se debe implementar en los primeros 3 a 5 minutos, incluyendo el uso de Benzodiazepinas en caso de persistir las convulsiones al finalizar este período. Los medicamentos de segunda línea deben iniciarse alrededor de los 10-20 minutos, aunque puede ser un poco antes (tratando que la infusión de algunos de estos medicamentos termine antes de los primeros 30 minutos) e, incluso, algunos recomiendan su inicio concomitante con los de medicamentos de primera línea, así ya hayan cesado las convulsiones⁶. Luego de 30 minutos, se deben tener en cuenta los medicamentos de tercera línea para el control de un EER, buscando el control definitivo del EE antes de los 60 minutos del evento^{5,6,9}.

Comparadas con las Benzodiazepinas, las siguientes dos líneas son menos efectivas para controlar la actividad convulsiva. La tasa de éxito para la primera línea es del 55%, con un 7% adicional al agregar medicamentos de segunda línea y solo un 2,3% agregado con los de tercera. Un 11% de los pacientes no logra un adecuado control a pesar del tratamiento completo en las primeras 12 horas (EESR)⁹.

El midazolam Intramuscular (IM), e incluso su uso intravenoso (IV), puede ser igual de efectivo que el diazepam IV, mientras que aún no hay estudios que demuestren cuál de los diferentes medicamentos de segunda línea es mejor que otro, por lo menos hasta que tengamos los resultados del ESETT (Established Status Epilepticus Treatment Trial; *NCT01960075*), un estudio que se está desarrollando en la actualidad para resolver esta duda.

Si la segunda línea de tratamiento falla, podría administrarse alguno de los medicamentos de segunda línea no empleados o adicionar fármacos antiepilépticos, como el topiramato o la lacosamida, especialmente en pacientes de alto riesgo para las infusiones de anestésicos o que debuten con patrones EEG, benignos en quienes se prefiere un manejo no agresivo del EER^{5,6,9}.

Tratamiento del estado epiléptico refractario y estado epiléptico súper-refractario

Se desconoce por completo el mecanismo exacto por el cual se desarrolla la refractariedad, pero se cree que existe un desbalance entre la inhibición mediada por los receptores de ácido gamma amino butírico (GABA) que se internalizan y una regulación a la alta de los receptores excitatorios alfa amino 3-hidroxy-5-metil-4-isoxazolepropionato (AMPA) y N-metil D aspartato (NMDA)^{6,10}.

El EER se considera como la ausencia de respuesta ante el uso de medicamentos antiepilépticos de primera línea y por lo menos un antiepiléptico de segunda línea, independiente del tiempo de evolución. El tratamiento antiepiléptico de tercera línea debe ser iniciado tempranamente, pues a medida que pase el tiempo será más inefectivo. Los medicamentos de segunda línea iniciados deben continuarse mientras que se mantienen las infusiones de los anestésicos intravenosos. Debido al alto riesgo de complicaciones sistémicas y alteraciones cardiopulmonares (arritmias e hipotensión), se prefiere utilizar medicamentos como el propofol o el midazolam antes que el tiopental, asegurando la vía aérea –si el paciente no está intubado aún– e iniciando la ventilación mecánica^{6,10-12}.

Estudios recientes han demostrado que el uso de dosis altas de midazolam en infusión continua (hasta 2,9 mg/kg/hr) es más efectivo que las dosis bajas comúnmente empleadas (0,1 a 0,4 mg/kg/hr) en 15% vs. 64%. En promedio, con dosis de 0,4 mg/kg/hr es suficiente para obtener menores tasas de mortalidad y menos episodios de hipotensión^{6,11}.

El pentobarbital y el tiopental, a pesar de ser más antiguos y económicos en el tratamiento del EER, han sido desplazados por el midazolam y el propofol en infusión continua, reservando los barbitúricos para el tratamiento del EESR, que no ha respondido a los medicamentos de tercera línea. Se busca alcanzar un patrón EEG de estallido supresión 50/50 (estallido 50% y supresión 50%), sosteniendo este coma de 12 a 24 horas para luego desmontar gradualmente la infusión del medicamento un 5% por hora^{2,5,12}.

En el EESR presenta una mortalidad hasta del 42%, y en muchas ocasiones solo un 10% de pacientes con resultados favorables al alta. El pentobarbital ha demostrado ser efectivo en el control de las crisis, alcanzando un patrón de estallido supresión alrededor del 90%, comparado con el midazolam (80%) y con el propofol (73%). Sin embargo, hasta en el 48% de los pacientes pueden reaparecer las convulsiones al desmontar el medicamento¹².

El uso de otros medicamentos intermitentes como el topiramato y la lacosamida, así como el uso de terapias, tanto farmacológicas como no farmacológicas, que se han estudiado y empleado tratando de mejorar el pronóstico y el control de las convulsiones se menciona en la Figura 3^{5,6,10}.

Estado epiléptico no convulsivo y actividad ictal no convulsiva

Hasta el 19% de los pacientes con alteración del estado de consciencia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológica pueden presentar un EEN. Hallazgos clínicos

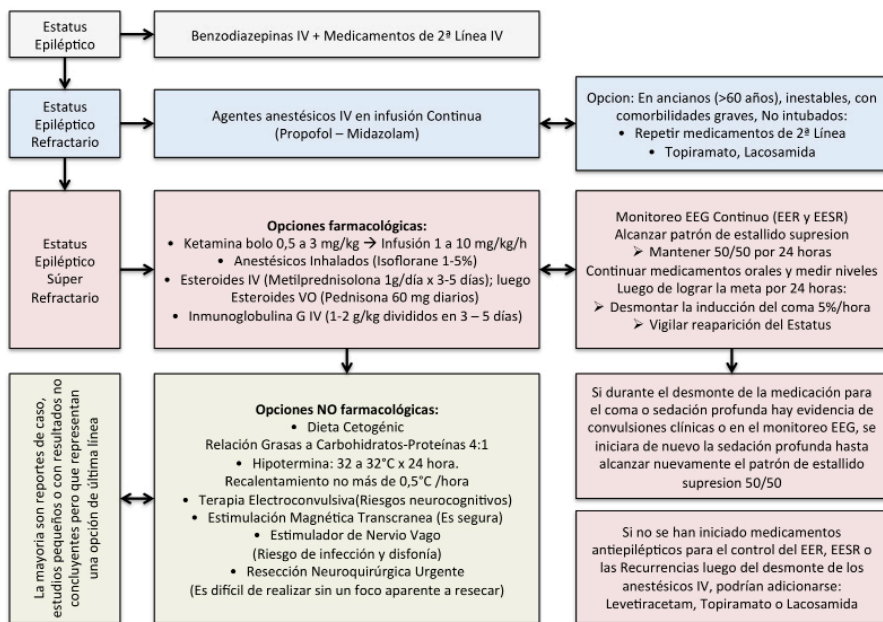


Figura 3. Tratamiento en estatus epiléptico refractario y súper-refractario

*Imagen de libre uso

sutiles, como los espasmos faciales y periorales o la desviación de la mirada, deben hacerlo sospechar. También son importantes la historia de epilepsia, meningitis o encefalitis y el antecedente de tumor cerebral. En estos paciente se debe priorizar la realización de un monitoreo EEG^{13,14}.

También es común la presentación del EENC en pacientes con lesión neurológica aguda, como el trauma craneoencefálico, fracturas deprimidas, hematomas o contusiones corticales (12%-33%), infarto cerebral (6%-7%), hemorragia subaracnoidea (19%-30%), hemorragia intracerebral y hematomas subdurales, entre otras causas^{13,14}.

Aunque en el EENC la mortalidad empeora con el tiempo que pasa el paciente sin tratamiento, parece que luego de seis horas esta relación se hace más débil. Se debe intubar e iniciar ventilación mecánica e infusión de altas dosis de medicamentos anestésicos intravenosos alrededor de los 30 minutos. No obstante, la necesidad de iniciar este tratamiento agresivo en todos los pacientes ha cambiado en los últimos años, ya que existen condiciones más benignas donde el tratamiento puede ser más deletéreo que la etiología de base (ej.: epilepsia de ausencia o las crisis desencadenadas por suspensión del medicamento)¹⁴.

Se prefiere iniciar el tratamiento agresivo si la mortalidad de la patología de base es realmente significativa, si la actividad epiléptica se vuelve más dañina o si el tratamiento agresivo deja de ser deletéreo. Para patologías catastróficas, como la hemorragia intracerebral o la encefalopatía hipoxica isquémica, se recomienda el tratamiento agresivo; sin embargo, cuando se trata de pacientes “frágiles”, con poca tolerancia al tratamiento agresivo, o si la discapacidad por el retraso en el control de la actividad convulsiva es baja –como ocurre en los patrones EEG de apariencia menos maligna–, podría pensarse en brindar un tratamiento menos agresivo¹⁴.

Pronóstico

La morbilidad y el desenlace funcional está fuertemente influenciado por diversos factores, como la edad, las complicaciones asociadas al EE, el tipo de grafoelementos en el trazado EEG, la agresividad del tratamiento, el tiempo que permanezca sin adecuado control de las crisis y la etiología de base que causa el estatus. Existen pocas escalas que puedan acercarse al pronóstico de cada paciente; sin embargo, el “Status Epilepticus Severity Score” (STESS-3 y STESS-4) ha sido modificado con el tiempo y cuenta con algunas validaciones que clasifican correctamente el pronóstico de los pacientes hasta en un 73,1%¹⁵.

El “Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus” (EMSE) ha logrado demostrar recientemente superioridad sobre los estudios previos al explicar una mortalidad individual en por lo menos el 90% de los casos con un valor predictivo negativo del 100%, un valor predictivo positivo del 68,8% y una correcta clasificación del 89,1%. Esto puede ayudar a la toma de decisiones y a mejorar la comunicación con las familias¹⁵.

Bibliografía

1. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
2. Hernández O OH, Guerra P A, Arango M JC, Ciro Q JD, Delgado Ch H, Uribe U CS, et al. Estado epiléptico refractario en la unidad de cuidados intensivos: revisión de la literatura y diagrama de flujo de manejo en el Instituto Neurológico de Antioquia. *Acta Neurol Colomb*. 27(1):8-16.
3. Kinney M, Craig J. Grand Rounds: An Update on Convulsive Status Epilepticus. *Ulster Med J*. 2015;84(2):88-93.
4. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):3-23.
5. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):615-24.

6. Al-Mufti F, Claassen J. Neurocritical Care. *Crit Care Clin.* 2014;30(4):751-64.
7. André-Obadia N, Parain D, Szurhaj W. Continuous EEG monitoring in adults in the intensive care unit (ICU). *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2015;45(1):39-46.
8. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2015;32(2):87-95.
9. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc.* 2016;16(1):48-61.
10. Bayrlee A, Ganeshalingam N, Kurczewski L, Brophy GM. Treatment of Super-Refractory Status Epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(10):66.
11. Fernandez A, Lantigua H, Lesch C, Shao B, Foreman B, Schmidt JM, et al. High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus. *Neurology.* 2014;82(4):359-65.
12. Pugin D, Foreman B, De Marchis GM, Fernandez A, Schmidt JM, Czeisler BM, et al. Is pentobarbital safe and efficacious in the treatment of super-refractory status epilepticus: a cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(3):R103.
13. Laccheo I, Sonmezturk H, Bhatt AB, Tomycz L, Shi Y, Ringel M, et al. Non-convulsive Status Epilepticus and Non-convulsive Seizures in Neurological ICU Patients. *Neurocrit Care.* 2015;22(2):202-11.
14. Ferguson M, Bianchi MT, Sutter R, Rosenthal ES, Cash SS, Kaplan PW, et al. Calculating the Risk Benefit Equation for Aggressive Treatment of Non-convulsive Status Epilepticus. *Neurocrit Care.* 2013;18(2):216-27.
15. Leitinger M, Höller Y, Kalss G, Rohracher A, Novak HF, Höfler J, et al. Epidemiology-Based Mortality Score in Status Epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care.* 2015;22(2):273-82.



Monitorización hemodinámica basada en parámetros dinámicos de respuesta a volumen

ÁLVARO LUIS OCHOA SOLANA¹

La monitorización hemodinámica representa un papel central en el manejo de los pacientes en estado crítico, esencialmente en dos escenarios claves. El primero, es cuando un problema ha sido reconocido: aquí el monitoreo puede ayudar a identificar procesos fisiopatológicos subyacentes y a seleccionar la terapia más adecuada. Es decir, ayuda a guiar el proceso de reanimación en razón a dar más líquidos, dar un vasopresor y/o un agente inotrópico. El segundo escenario es más preventivo, permite acciones que se deben realizar antes de que surja un problema hemodinámico. Un contexto típico es el paciente en el período perioperatorio en el que la monitorización se puede utilizar para detectar la hipovolemia o la disminución del aporte tisular de oxígeno y/o del gasto cardiaco (GC), permitiendo que se inicie una oportuna terapia correctiva¹.

La monitorización intermitente o continua de parámetros fisiológicos en salas de cirugía y en la unidad de cuidado intensivo (UCI) resulta imprescindible para lograr una terapia hídrica y un soporte vasopresor e inotrópico racional dirigido a objetivos terapéuticos tempranos. La identificación rápida y la corrección de la hipoxia tisular permanece como un principio central en todos los protocolos que pretenden reanimar a los pacientes críticos en estado de choque².

Aunque el examen clínico es esencial y de gran valor en la fase inicial del choque, tiene muchas limitaciones en la identificación fiable de los principales problemas hemodinámicos en las complejas situaciones de la UCI. Por lo tanto, diversas técnicas de monitorización hemodinámica han venido evolucionando y mejorando notablemente en la última década. La evolución más importante ha

1 Médico anestesiólogo, subespecialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

sido la disminución del uso del catéter en la arteria pulmonar (CAP), junto con el creciente uso de cualquiera de las técnicas de monitorización hemodinámica mínimamente o totalmente no invasiva. El uso de algún sistema de monitorización en particular debe adaptarse al tipo de paciente, eficacia, costos y preferencias individuales de cada servicio. Los datos hemodinámicos obtenidos son utilizados para dirigir un plan de manejo clínico y hay que destacar que el foco es finalmente el paciente, no la tecnología. Es importante resaltar que la monitorización hemodinámica *per se* no tiene un impacto favorable sobre el desenlace de los enfermos. Solo las intervenciones basadas en los datos hemodinámicos y algoritmos de manejo tendrán un impacto positivo. En pacientes quirúrgicos de alto riesgo, la optimización de variables hemodinámicas basada en protocolos reduce la morbilidad y mortalidad postoperatoria. Una reciente revisión sistemática revela que dirigir una terapia médica a objetivos específicos reduce las complicaciones postoperatorias y las estancias hospitalarias³.

Tradicionalmente, la presión venosa central (PVC) y la presión en cuña pulmonar (PCP) se han usado para guiar el manejo de líquidos. El uso de estos para guiar el manejo de líquidos se basa en el dogma equivocado de que estos parámetros estáticos reflejan el volumen intravascular. Sin embargo, ambos son malos predictores de respuesta a líquidos y hay numerosas publicaciones que así lo demuestran².

Monitorización de parámetros dinámicos o funcionales de respuesta a volumen

El contexto fisiológico es que durante la interacción corazón-pulmón en ventilación mecánica (VM) se generan cambios cíclicos de la precarga que predicen respuesta a volumen. La insuflación mecánica aumenta el volumen sanguíneo desde la circulación pulmonar hacia la aurícula izquierda; simultáneamente, disminuye el retorno venoso (RV) hacia el ventrículo derecho (VD) y aumenta la poscarga del VD, disminuyendo el volumen sistólico (VS) del VD. Durante la deflación, que ocurre 2 o 3 latidos cardiacos después, se disminuye la precarga y el VS del ventrículo izquierdo (VI)².

El impacto de la disminución transitoria de la precarga y del VS del VI depende de la pendiente prevaleciente de la curva de función ventricular de cada individuo. Cuando la pendiente es pronunciada, como es normalmente en hipovolemia, la disminución de la precarga del VI causa descensos más pronunciados en el VS y de la presión de pulso (PP), ya que la PP es directamente proporcional al VS del VI cuando la compliancia aortica es constante².

Con las pruebas dinámicas se determina la posición de cada paciente en la curva de función ventricular, así podemos inferir si es respondedor a volumen.

En general, se considera que un paciente es respondedor a volumen cuando incrementa el VS o el GC en más de un 15% del basal con un reto de líquidos (250-500 ml cristaloides en 10-15 minutos). Si no responde, se encuentra en la porción plana de la curva y la terapia puede ser potencialmente perjudicial (Figura 1). Hoy en día, los parámetros dinámicos son considerados el estándar en la valoración de respuesta a volumen y manejo racional de líquidos en la UCI por la precisión diagnóstica que han mostrado en numerosos estudios. Dentro de estos parámetros tenemos: variabilidad de presión de pulso (VPP), variabilidad de volumen sistólico (VVS), prueba de oclusión tele-espiratoria (POE) y levantamiento pasivo de las piernas (LPP)².

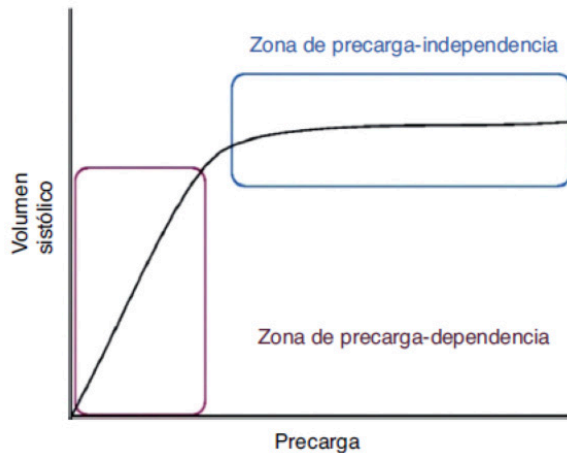


Figura 1. Cuando los líquidos aumentan el VS en más del 15% es respondedor y está en la porción ascendente de la curva. Cuando no aumenta, el VS está en la porción plana.

*Imagen de libre uso

Variabilidad de presión de pulso

La variabilidad de presión de pulso (VPP) es el porcentaje de cambio entre la PP máxima y la PP mínima. $VPP = \frac{PP \text{ máxima} - PP \text{ min}}{\text{promedio}} \times 100\%$. Hay un interesante estudio por el grupo de Michard y Teboul en el que se demuestra que la VPP en pacientes con choque séptico en VM es un predictor seguro de respuesta a volumen. Con un umbral mayor al 13%, tiene una sensibilidad del 94% y especificidad 96% para predecir respuesta a líquidos. En este estudio la PVC y PCP no predijeron respuesta a volumen (Figura 2).⁴

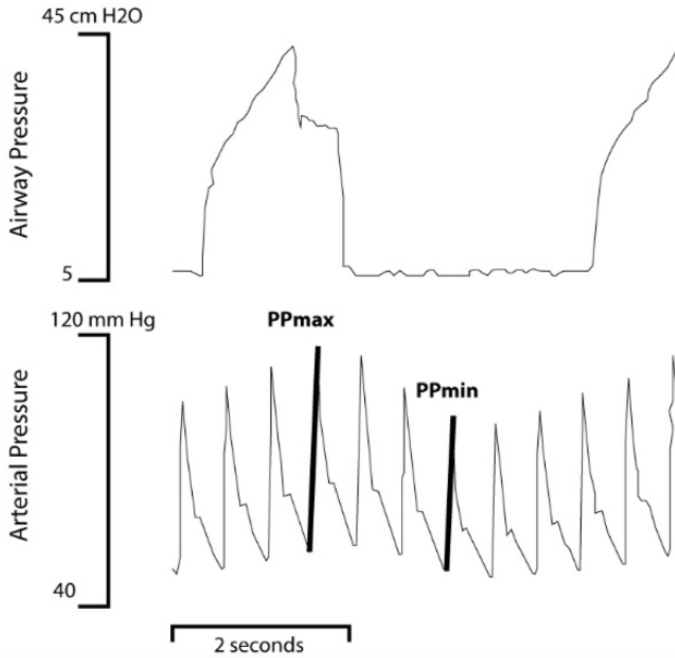


Figura 2. Cuando la variabilidad de presión de pulso es mayor a 13%, es respondedor a volumen; es decir, su volumen sistólico aumenta más de un 15% del basal con un reto de líquidos.

*Imagen de libre uso

Variabilidad del volumen sistólico

Los sistemas de monitorización de análisis del contorno de pulso para la determinación de GC continuo han permitido la medición de la VVS. Esta es el porcentaje de cambio entre en VS máximo y VS mínimo, dividido por el promedio durante un periodo de 30 segundos. (Fig. 3)

Este parámetro dinámico también es uno de los parámetros funcionales más estudiados que predicen respuesta a volumen. Con un punto de corte de más de 10% a 12%, predice también fuertemente la respuesta a volumen.²

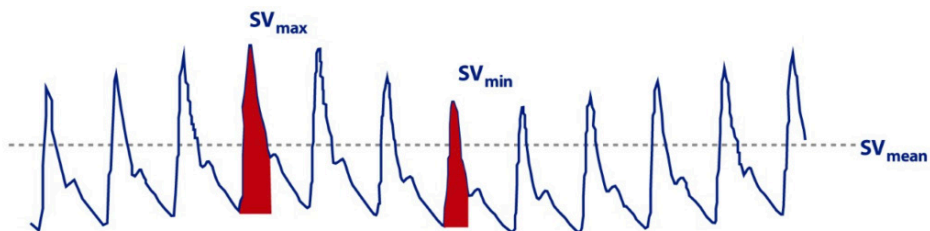


Figura 3. Variabilidad del VS mayor al 10%-12% predice respuesta a volumen.

*Imagen de libre uso

Dos recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis de la literatura demuestran que los cambios dinámicos en VPP y VVS en paciente durante VM, monitorizados con varios sistemas de monitorización y en muchos escenarios (choque séptico, cirugía de tórax, abdomen, cirugía cardíaca incluidos pacientes con FEVI <35%), son altamente seguros en predecir respuesta a volumen con mucha mayor precisión que parámetros estáticos^{5,6}. Con relación a la medición de parámetros dinámicos o funcionales para predecir respuesta a volumen, hay al menos 10 estudios en los últimos años que han demostrado que las estrategias hemodinámicas basadas en la monitorización de VPP y VVS permiten una reducción significativa en complicaciones postquirúrgicas y menor estancia hospitalaria. Hay algunas situaciones en las cuales estos parámetros dinámicos son poco confiables para predecir respuesta a volumen, como son: arritmias, respiración espontánea y bajos volúmenes pulmonares (volumen corriente menor a 8 ml/kg)⁷.

Prueba de oclusión al final de la espiración

El fundamento fisiológico es que un aumento en la PP de más del 5% y/o del IC mayor a 5% durante la pausa espiratoria de 15 segundos es una prueba que predice respuesta a volumen. Hay un interesante estudio realizado en pacientes sépticos en VM con arritmias y cierto grado de actividad respiratoria espontánea. Cuando la POE genera un aumento del IC de más del 5%, tiene una sensibilidad del 91% y especificidad del 100%. Esto se asocia con un aumento del IC de más del 15% frente a un reto de líquidos de 500 ml de SSN con un alto grado de certeza⁸.

Prueba de levantamiento pasivo de las piernas

La prueba de levantamiento pasivo de las piernas (LPP) induce una transferencia gravitacional de sangre desde las piernas al compartimento intratorácico. Se

considera un reto de volumen reversible de aproximadamente 150 ml-200 ml de volumen sanguíneo. Así, el LPP recluta una parte de la sangre contenida en el compartimento venoso, convirtiendo este volumen no estresado en volumen estresado, de esta manera se aumenta la presión circulatoria media y el RV. En general, cuando la prueba induce un aumento del VS mayor al 12%-15% es predictor de respuesta a volumen (Figura 4)⁹.

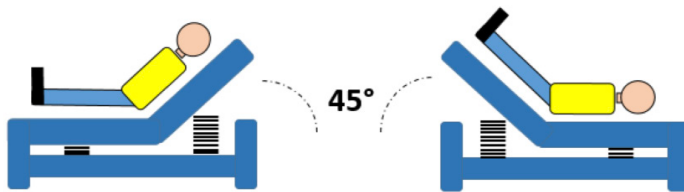


Figura 4. Cambio postural en el LPP. La línea de base parte de posición semisentada a un simple cambio de postura con las piernas levantadas a 45° durante 30 a 90 segundos.

*Imagen de libre uso

En un reciente estudio, Monnet *et al.* demostraron que esta prueba en pacientes sépticos ventilados, con arritmias y actividad respiratoria espontánea monitorizados con Doppler esofágico predecía respuesta a volumen. Cuando el flujo de la Aorta ascendente aumentaba un 10% con el LPP, se correlacionaba con aumento de más de un 15% del flujo aórtico con la expansión de 500 ml de SSN. Con una sensibilidad del 97% y especificidad del 94% (Figura 5)¹⁰.

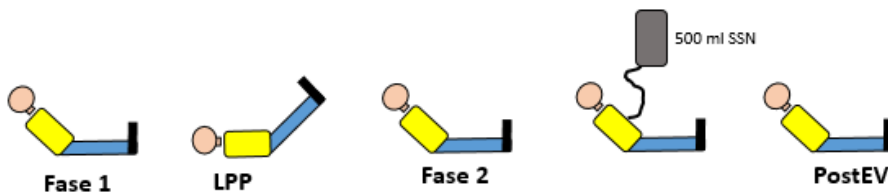


Figura 5. Primera fase de mediciones de presiones y flujo aórtico con el LPP. Segunda fase de mediciones con la infusión de 500 ml de SSN. PostEV: Posterior a expansión con volumen.

*Imagen de libre uso

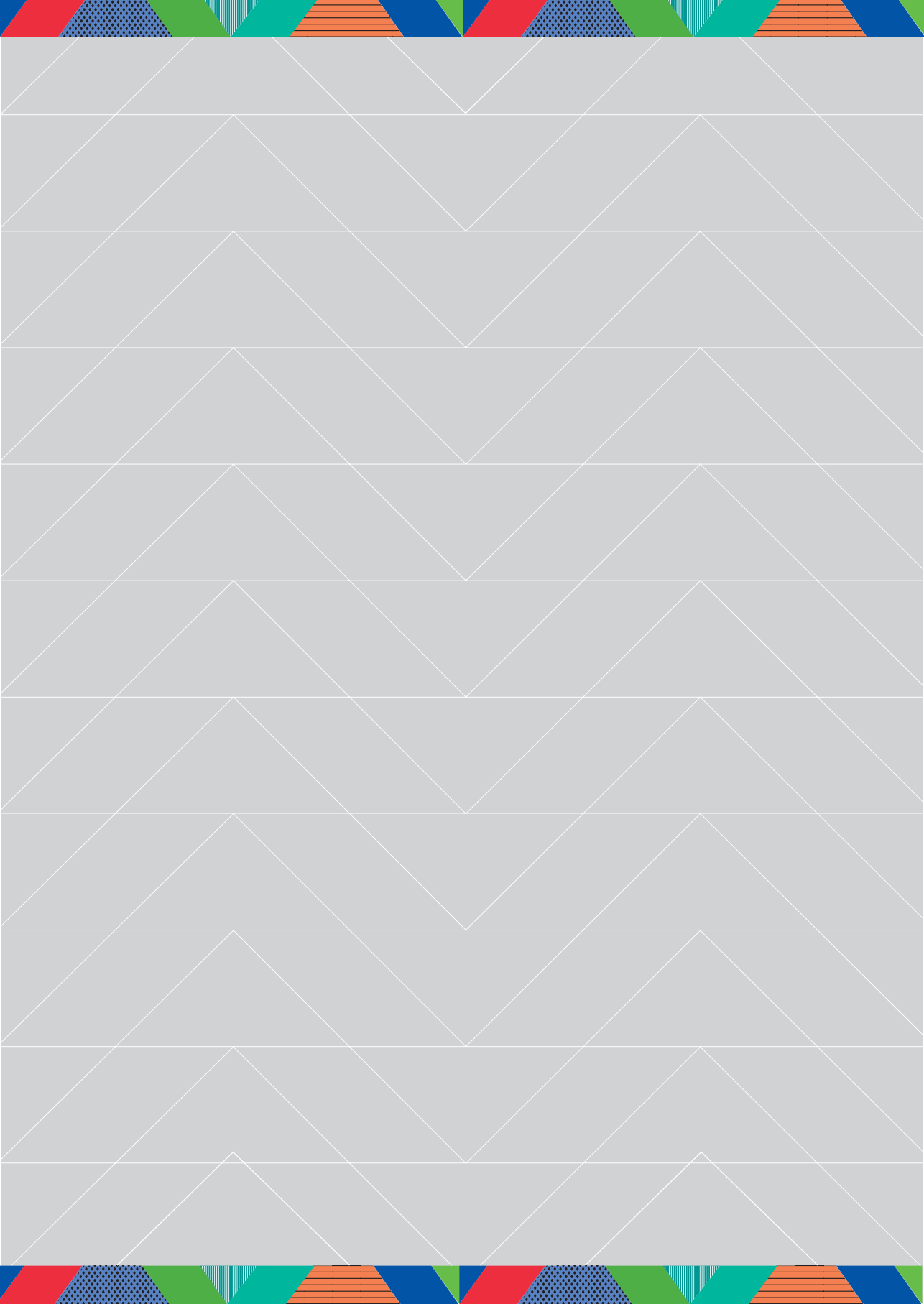
Además, una reciente revisión sistemática y metaanálisis de la literatura demuestra que la técnica de LPP es altamente segura para predecir la respuesta a un subsecuente bolo de líquidos cuando aumenta el VS en más de un 12%¹¹.

Conclusión

En conclusión, la utilización de parámetros dinámicos o funcionales de respuesta a volumen y de algunos sistemas de monitorización le confiere al médico de cuidado crítico, y al anestesiólogo en salas de cirugía, herramientas confiables y parámetros fisiológicos de gran valor para abordar al paciente crítico, inestable hemodinámicamente y los quirúrgicos de alto riesgo de manera correcta y segura, resultando en mejores desenlaces postoperatorios, menos estancias hospitalarias y mejores indicadores de calidad.

Bibliografía

1. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Rocca D, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 2011;15:229.
2. Ochoa AL. Monitorización hemodinámica en cuidado intensivo. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2015;15(2):109-118.
3. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: A Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth*. 2013;111:535-548.
4. Michard F, Boussat S, Chempla D, Anguel N, Pinsky M, Teboul JL, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:134-138.
5. Zhang Z, Lu B, Sheng X. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness. *J Anesth*. 2011;25:904-916.
6. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patient: A systematic review of the literature. *Crit care med*. 2009;37:2642-2647.
7. Michard F. Long live dynamic parameters!. *Crit Care*. 2014;18:413.
8. Monnet X, Osman D, Ridel CH, Lamia B, Richard CH, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009;37:951-956.
9. Monnet L, Teboul LJ. Passive leg raising. *Intensive Care Med* 2008;34:659-663.
10. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Passive leg raising predict fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34:1402-1407.
11. Callavaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, Waure Ch, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36:1475-1483.





Trombo embolismo pulmonar en embarazo

JORGE EDUARDO BEJARANO BOTERO¹

De todas las emergencias que una paciente gestante puede presentar, el trombo embolismo pulmonar (TEP) es una de las que representa mayor reto para el clínico, ya que implica tener de antemano un buen conocimiento de la enfermedad, además que un alto nivel de sospecha y proceder con las herramientas diagnósticas necesarias para lograr detener o controlar el proceso. Muchas veces fatal para la madre y el bebé¹.

La razón de mortalidad materna en Colombia es de 36,9 casos, por 1.000 nacidos vivos, mueren en promedio 338 pacientes por semana, siendo las causas más comunes los trastornos hipertensivos del embarazo, con un 62% de los casos. En el segundo lugar aparecen las complicaciones hemorrágicas, con un 15% de los casos; y, en tercer lugar, aparecen otras causas responsables por el 11% estas muertes que pueden estar explicadas por fenómenos embólicos pulmonares. Esto también nos indica que tenemos limitaciones para establecer el diagnóstico de embolia pulmonar en nuestro país¹. En Estados Unidos es la sexta causa de mortalidad, responsable del 20% al 30% de todas las muertes maternas².

En esta revisión haremos énfasis en brindar al clínico las herramientas necesarias para abordar adecuadamente el trombo embolismo pulmonar y tomar así las mejores decisiones para la paciente gestante, disminuyendo, en lo posible, los eventos adversos. Se deben evitar los falsos negativos, que llevan a un aumento en la mortalidad de hasta del 30%, y los falsos positivos, que conllevan implicaciones serias en cuanto a la terminación del embarazo, planificación familiar posterior y tromboprolifaxis para futuros embarazos. Sin embargo, como la mortalidad es mayor ante la presencia de TEP se debe iniciar anticoagulación ante la sospecha clínica, mientras se aclara el diagnóstico^{1,2}.

1 Médico Internista, subespecialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

Patogénesis

Los elementos conocidos en la triada de Virchow como son estasis venoso, lesión vascular e hipercoagulabilidad, están presentes durante el embarazo y el período de parto. En la medida que el útero crece hay mayor resistencia al retorno venoso; de igual manera, la producción de factores de coagulación y el fibrinógeno aumentan para soportar el reto del sangrado periparto. Además, la disolución del trombo se ve disminuida por la reducción de la actividad del plasminógeno tisular^{1,2}.

Manifestaciones clínicas

Predictores clínicos

La probabilidad pretest, o el juicio clínico, es parte integral de la toma de decisiones en esta entidad en pacientes gestantes; sin embargo, ninguna ha sido adecuadamente evaluada en pacientes que cursan con embarazos debido a que los factores de riesgo son distintos y la misma fisiología normal del embarazo puede simular un trombo embolismo pulmonar¹⁻³.

A continuación, se presenta el criterio clínico y el puntaje correspondiente del Score de Wells Modificado¹⁻³:

- Síntomas clínicos, edema a la palpación: 3.
- Trombofilias o diagnósticos asociados: 3.
- Frecuencia cardíaca >100 latidos/minuto: 1,5.
- Inmovilización de más de 3 días o cirugía en los últimos 4 días: 1,5.
- Historia previa de trombosis venosa profunda: 1,5.
- Hemoptisis: 1.
- Malignidad: 1.

El puntaje mayor de 4 requiere imagenología; si es menor de 4, hay baja probabilidad de trombosis venosa¹⁻³.

Guías médicas actuales

Las guías médicas del Royal College of Obstetrician and Gynecologists² y la American Thoracic Society³ recomiendan que las mujeres gestantes y postparto con sospecha clínica de TEP deben ser llevadas a imágenes. El Instituto Nacional de

Excelencia para la Salud y los Cuidados (NICE)⁴ recomienda valoración estructural, al igual que la realización del dímero D, los cuales están bien establecidos en la población general, pero en el embarazo siguen siendo inciertos. Por lo tanto, una buena valoración clínica más los biomarcadores pueden seleccionar mejor a las pacientes que van a ser llevadas a imágenes. Sin embargo, a la fecha no hay trabajos prospectivos que hayan evaluado los modelos de predicción para excluir el TEP en el embarazo.

Biomarcadores

El dímero D corresponde a productos de la degradación de la fibrina y, por lo tanto, es utilizado para documentar formación reciente de trombos. El dímero D también está elevado en malignidad o en estados inflamatorios, por lo tanto, ha sido utilizado en otros contextos, pero no se han realizado trabajos prospectivos en pacientes gestantes a la fecha²⁻⁴.

El péptido natriurético cerebral (BNP) es una hormona liberada por los ventrículos junto con un complejo prohormona, N-terminal pro BNP; además de la troponinas, que son marcadores cardíacos específicos, todos están elevados en insuficiencia cardíaca y falla cardíaca⁵. Un reciente meta análisis mostró que la muerte en mujeres no gestantes con trombo embolismo pulmonar es predicha por elevación de las troponinas y los niveles elevados de N-terminal Pro BNP, alcanzando una mortalidad del 33%⁶. Normalmente los niveles del BNP se duplican en el embarazo, pero estos permanecen estables, independientemente de la edad gestacional⁷. Se ha demostrado, además, que las pacientes con enfermedad cardíaca previa tienen elevación posterior del BNP y, en un 88% de los casos, siguen elevando el mismo cuando hay descompensación aguda. Por lo general, niveles por debajo de 100 pg/ml tienen un valor predictivo negativo de un 100%. El uso de los niveles de troponina I como marcador de distensión del ventrículo derecho requiere validación, pero es una estrategia muy atractiva para los modelos de estratificación del riesgo en el trombo embolismo pulmonar en maternas⁸.

Ecocardiografía

La ecocardiografía es una herramienta fundamental en la valoración de la gestante con trombo embolismo pulmonar, ya que permite descartar otras causas de deterioro hemodinámico en la materna, –como la miocardiopatía periparto, valvulopatías, derrame pericárdico– en tiempo real y de manera inmediata sin exposición a radiación. Esto constituye un avance significativo en la atención de la paciente.

Existe un índice ecocardiográfico conocido como TAPSE –que viene de su sigla en inglés (Tricuspid Anular Plane Systolic Excursión) – (Figura 1). Actualmente es un indicador de pronóstico; en pacientes con trombo embolismo pulmonar es una medición fácil de obtener, requiere un equipo ecocardiográfico con transductor sectorial de baja frecuencia (1-5 Mhz) ajustado a una profundidad de 15 cm a 20 cm, se ajustan en proyección apical 4 cámaras, a través de las cuales se pasa al modo M y se coloca la línea del modo M a nivel del anillo tricuspídeo en su plano longitudinal y, luego, se grafica el movimiento del anillo tricuspídeo en tiempo real, como lo muestra la gráfica⁹.

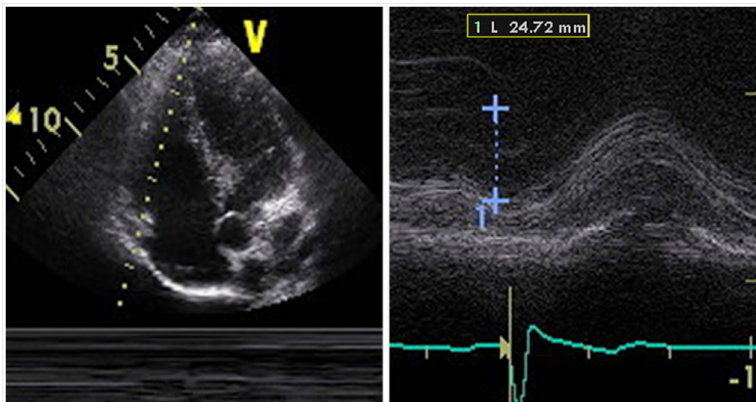


Figura 1. Medición del TAPSE.

*Imagen de libre uso

Se obtiene en la cabecera del paciente la proyección apical de 4 cámaras; posteriormente, se coloca la línea del modo M sobre el anillo tricuspídeo y se activa el modo M para obtener el trazado del movimiento en tiempo real en relación al tiempo, obteniendo un trazado ondulante (gráfica de la derecha). La distancia entre la cima y el valle de la ondulación se conoce como TAPSE y es un predictor de mortalidad en el embolismo pulmonar. Valores inferiores a 16 mm han demostrado ser predictores independientes de mortalidad en pacientes normotensos con trombo embolismo pulmonar a 30 días⁹.

El TAPSE aún no ha sido validado en pacientes gestantes, pero buena parte de los casos reportados de TEP masivo y submasivo que hay en la literatura se han apoyado en los hallazgos ecocardiográficos para tomar decisiones como trombolisis o embolectomía, llevando a soportar estas conductas en el tratamiento con

resultados exitosos. Por lo tanto, en nuestro servicio, la ecocardiografía es una herramienta muy importante a la hora de estratificar el tromboembolismo pulmonar en cuanto a su severidad, además de que ayuda a excluir otras causas de inestabilidad hemodinámica –como miocardiopatía periparto o insuficiencia cardíaca izquierda– de cualquier otra causa, ya que en estas también se elevan los biomarcadores y pueden confundir al médico que está tratando al paciente¹⁰⁻¹².

Diagnóstico

Imagenología

Debido a la gran importancia de establecer un diagnóstico preciso, las imágenes son clave para confirmar o descartar el diagnóstico. Esto tiene implicaciones serias en la manera en la que vamos a tratar a la paciente, por lo tanto, la gran mayoría de los algoritmos descritos las incluyen. Las imágenes utilizadas son la angiotomografía pulmonar y la gamagrafía ventilación perfusión en correlación con la ecografía de compresión venosa de miembros inferiores¹⁰.

En las pacientes que tienen rayos X de tórax normal, la gamagrafía de perfusión solamente tiene la misma especificidad para el diagnóstico que la gamagrafía ventilación perfusión y la angiotomografía. Desafortunadamente, el 20% de las pacientes a las que se les realiza angiotomografía requiere estudios adicionales, ya que las tomografías iniciales pueden ser no diagnósticas, debido a que con los cambios fisiológicos maternos y el gasto cardíaco aumentado, los vasos sanguíneos no pueden lograr una adecuada opacificación de los vasos pulmonares. En nuestros hospitales hay más disponibilidad de la angiotomografía que de medicina nuclear, por lo que tenemos mayor tendencia a ordenar la primera opción. Sin embargo, la gamagrafía de perfusión tiene un gran valor predictivo negativo en las pacientes cuya estratificación inicial es de bajo riesgo y quedan dudas sobre el riesgo benéfico de tratamiento con 6 meses de terapia antitrombótica. La angiotomografía, a su vez, permite la visualización directa del trombo, al igual que permite descartar diagnósticos diferenciales. También puede servir de guía anatómica en casos severos en los que se necesite planear extracción mecánica del trombo¹⁰.

La ultrasonografía de compresión es una herramienta muy útil, accesible y sin ningún riesgo de radiación para la paciente, por lo tanto, cuando esta es positiva se asume que los síntomas torácicos corresponden al TEP y no se necesitan diagnósticos adicionales¹².

En lo que respecta a la radiación, por lo general ha sido sobreestimada. Se define como dosis baja de radiación exposición a 50 m sv (sievert). Esto no incrementa la muerte fetal ni el retardo mental entre las semanas 8 y 15 de gestación; sin embargo, un pequeño incremento de malignidad y heterocromía ha sido descrito 1 en 5.000 casos. La exposición a radiación del feto con angiotomografía o gammagrafía ventilación perfusión es de 1 a 2 mSV; sin embargo, solamente la gammagrafía de perfusión, como se propone, disminuye esta cifra¹³.

La resonancia magnética nuclear también ha adquirido relevancia en el embarazo debido a que no produce radiación alguna, pero su visualización depende mucho de las cualidades del trombo. Cuando contiene muchos glóbulos rojos hipoxémicos, estos producen meta hemoglobina, la cual reduce la señal de T1. Esta técnica ha mostrado valor en la detección de trombosis venosa profunda, pero aún no ha sido validada para trombo embolismo pulmonar y requiere una persona con experticia en el tema. La RMN con angiograma puede ayudar a detectar trombos proximales, pero no es buena alternativa para detectar trombos subsegmentarios; para esto requeriría gadolinio, que aún no ha sido verificado como seguro en el embarazo. A pesar de eso, el gadolinio ha sido utilizado para el diagnóstico de acretismo placentario aparentemente sin efectos reportados en el feto¹⁴.

A continuación, se presentan las cifras en milisievert de exposición a la radiación maternofetal según las técnicas de diagnóstico de TEP en embarazo¹²:

- Rayos X de tórax: Radiación fetal <0,01 y radiación materna <1,0.
- Gamagrafía dosis baja 40 mbq: Radiación fetal 0,11-0,2 y radiación materna 0,28-0,5.
- AngioTAC: Radiación fetal 0,24-0,66 y radiación materna 10-70.

En la Figura 2 se presenta el algoritmo diagnóstico y terapéutico del TEP en el embarazo, incluyendo biomarcadores y hallazgos ecocardiográficos.

Tratamiento

Con la creación de equipos de respuesta rápida en el trombo embolismo pulmonar, el termino PERT (Pulmonary Embolism Response Team) viene ganando fuerza en instituciones de cuarto nivel como parte de los grupos de respuesta rápida. En estos, una vez se aborda al paciente, se obtiene información como el Puntaje de PESI, troponinas, BNP, electrocardiograma y ecocardiograma dirigido al ventrículo derecho, con identificación anatómica del trombo, ya que, de acuerdo a su localización, este puede ser susceptible de remoción quirúrgica o de estrategias trombo reductivas, como trombólisis dirigida por catéter

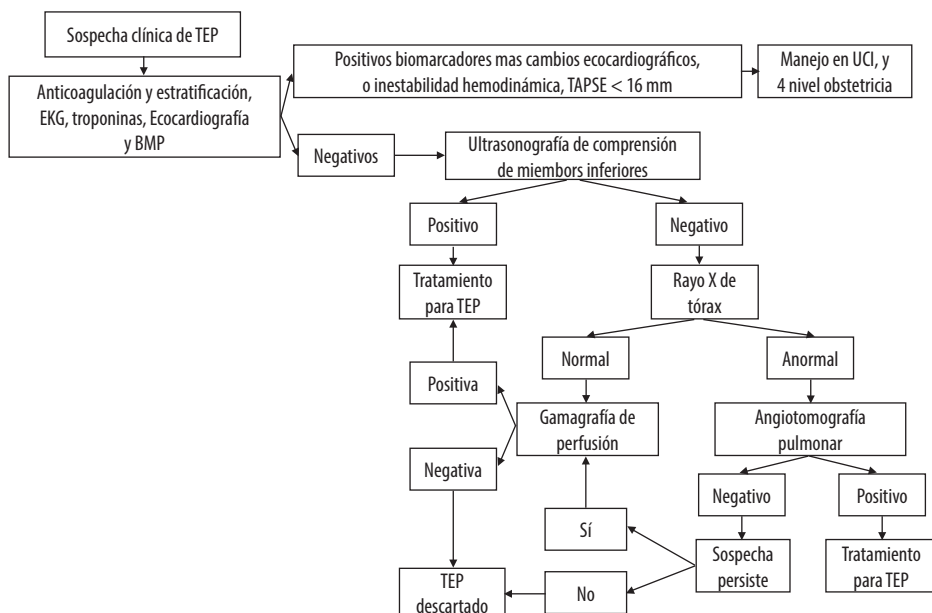


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del tromboembolismo pulmonar en el embarazo.

*Creación original

potenciada por ultrasonido que puede bajar los requerimientos del agente fibrinolítico, tema fundamental en la paciente congestante o trombectomía por succión. Esto nos permite una aproximación grupal al problema en búsqueda de una solución más acertada a cada caso^{15,16}.

Anticoagulación

Las heparinas de bajo peso molecular, siguen siendo la medicación de elección en la paciente gestante, debido a que no atraviesa la barrera placentaria. Las heparinas de bajo peso molecular acortan su vida media en el embarazo. Actualmente, las guías adoptadas por algunas sociedades extrapolan los datos obtenidos de la tromboprolifaxis, el riesgo de sangrado es bajo¹⁷⁻¹⁹, igual que el de osteoporosis²⁰. A pesar de esto, existen muchas opiniones que coinciden en que se necesitan más estudios en la paciente gestante²¹. Es preferible evitar el uso de la warfarina en el embarazo, si es posible, ya que puede producir embriopatía en el primer, segundo y tercer trimestre debido a que los warfarínicos pasan la barrera feto-placentaria y,

asociados a la deficiencia del hígado fetal para metabolizarlos, alcanzan niveles de INR más altos en el feto que en la madre, incrementando el riesgo de sangrado fetal²². El Fundaparinux²³ es un derivativo de la heparina de bajo peso molecular que induce un cambio conformacional en la heparina de bajo peso molecular. Esta eleva su vida media a 17 horas cuando se compara con las 12 horas de la heparina de bajo peso molecular. Se ha reportado que los niveles en sangre del cordón umbilical, medidos con anti Xa, son de una décima parte. Hasta el momento no se han documentado hemorragias fetales²⁴.

En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales, el rivaroxaban y el dabigatran han mostrado efectos teratogénicos y presencia en la leche materna, por esta razón no son recomendables en el embarazo²⁵.

Trombolíticos

Los agentes trombolíticos puede ser considerados en las pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica, hipoxemia refractaria o disfunción ventricular derecha en el ecocardiograma. Sin embargo, el alto riesgo de sangrado en 4%-14% de los pacientes tratados con trombólisis limita su uso- En los casos reportados, el régimen más comúnmente utilizado ha sido el activador del plasminógeno tisular rTPA durante 2 horas. Las complicaciones en las gestantes son similares en la población no gestante; sin embargo, las complicaciones –como perdidas fetales y embarazo pretérmino– fueron ocasionadas por su causa de base o por el tratamiento con fibrinolíticos²⁶.

Embolectomía quirúrgica

Solo hay reportes de casos de pacientes gestantes con TEP masivo que han logrado sobrevivir luego de embolectomía quirúrgica. Para que pueda ser llevado a cabo se requiere todo un equipo de cirugía cardiovascular y circulación extracorpórea²⁷⁻²⁸.

Manejo periparto

Una vez que se ha decidido terminar el embarazo por causa obstétrica –más aún si hay presencia de un trombo proximal o pélvico– debe considerarse colocar un filtro de vena cava inferior para proteger a la madre durante el parto. Se remueve el mismo una vez que se haya reiniciado la anticoagulación y se considere que no hay peligro adicional para la madre al removerlo²⁹.

Manejo postparto

La anticoagulación debe durar al menos 6 semanas postparto y su continuidad depende si continúan los factores de riesgo o si existe alguna trombofilia. Por este motivo se deben realizar los exámenes correspondientes al síndrome antifosfolípido, como IgG e IgM anticardiolipinas, y se consideran positivos títulos mayores a 40 unidades GPL por técnica de ELISA y anti Beta 2 glicoproteína1 elevados. Estos pueden tomarse sin suspender la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular²⁹.

Conclusión

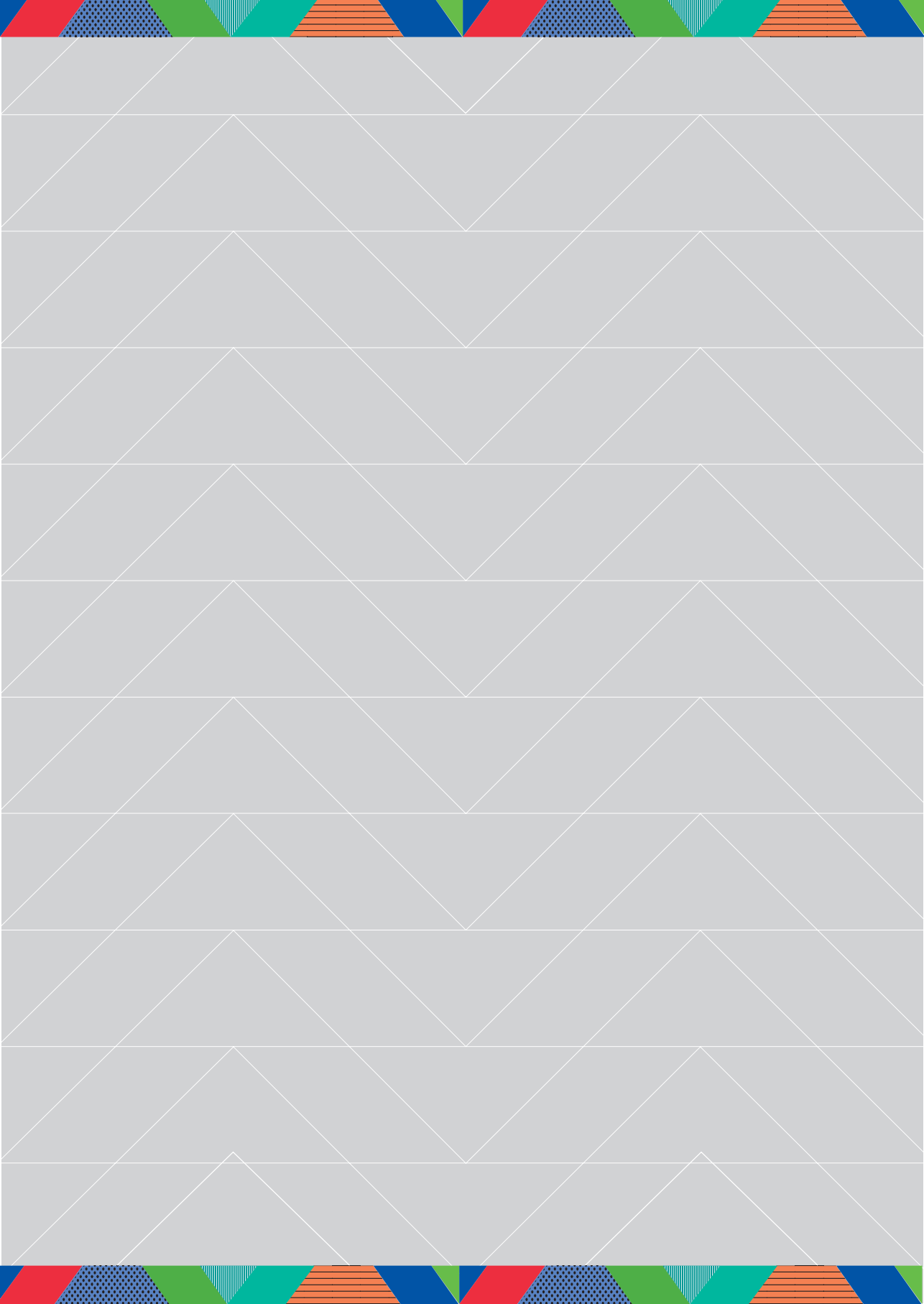
El diagnóstico y el manejo del trombo embolismo pulmonar en el embarazo es un tema complejo y requiere un alto nivel de sospecha debido a los cambios fisiológicos subyacentes y los pocos estudios realizados en las pacientes gestantes. Por lo tanto, una adecuada valoración debe incluir puntajes predictivos, biomarcadores y ultrasonografía disponible al lado de la paciente para una adecuada estratificación de la severidad del trombo embolismo y para orientar a la paciente hacia la mejor alternativa terapéutica. La escogencia de las imágenes requiere un buen análisis, ya que de eso depende el tiempo de anticoagulación que la paciente recibirá al momento del alta. Hacen falta estudios farmacocinéticos, eficacia y perfil de seguridad en los medicamentos que se utilizan o piensan ser utilizados en el embarazo.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Salud - Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública [Internet]. 2016. [citado 17 de abril de 2017]. Boletín Epidemiológico Semanal. 2016;21(22 mayo al 28 mayo). Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Bolet%3%ADn%20epidemiol%3%B3gico%20semana%2021.pdf>.
2. MacKay AP, Berg CJ, Liu X, Duran C, Hoyert DL. Changes in pregnancy mortality ascertainment: United States, 1999–2005. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;118(1):104-110.
3. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(10):1200-8.
4. Clinical guideline [CG144]: Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing [Internet]. 2015. [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg144>
5. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol*. 1997;47:287-96.

6. Willeumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):391-8.
7. Hameed AB, Chan K, Ghamsary M, Elkayam U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. *Clin Cardiol.* 2009;32(8):E60-2.
8. Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(15):1247-53.
9. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barrón M, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1020-7.
10. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology.* 2011;258(2):590-8.
11. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
12. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost.* 2004;2(10):1857-8.
13. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb Deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombusimaging. *Ann Intern Med.* 2002;136(2):89-98.
14. Katzberg RW, McGahan JP. Science to practice: will gadolinium-enhanced MR imaging be useful in assessment of at-risk pregnancies?. *Radiology.* 2011;258(2):325-6.
15. Bloomer TL, Thomasee EJ, Fong PP. Acute Pulmonary Embolism Network and Multidisciplinary Response Team Approach to Treatment. *Crit Pathw Cardiol.* 2015;14(3):90-6.
16. Knight M, UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG.* 2008;115(4):453-61.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, the Acute Management of (Green-top Guideline No. 37b). [Internet]. 2015. [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>
18. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401-7.
19. Patel JP, Hunt BJ. Where do we go now with low molecular weight heparin use in obstetric care? *J Thromb Haemost.* 2008;6:1461-7.
20. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(6):1637-41.
21. Bauer KA, Hawkins DW, Peters PC, Petitou M, Herbert JM, van Boeckel CA, et al. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents - the selective factor Xa inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002;20(1):37-52.
22. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1876-1879.
23. Wilbur J, Shian B. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy. *Am Fam Physician.* 2017;95(5):295-302.

24. Trukhacheva E, Scharff M, Gardner M, Lakkis N. Massive pulmonary embolism in pregnancy treated with tissue plasminogen activator. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 2):1156-8.
25. Jamjute P, Reed N, Hinwood D. Use of inferior vena cava filters in thromboembolic disease during labor: case report with a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19(11):741-4.
26. Saeed G, Möller M, Neuzner J, et al. Emergent Surgical Pulmonary Embolectomy in a Pregnant Woman: Case Report and Literature Review. *Texas Heart Institute Journal.* 2014;41(2):188-194.
27. Tripodi A, de Groot PG, Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med.* 2011;270(2):110-22.
28. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, Weiss EC, Schlembach D, Lang U, Gallistl S, Muntean W. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. *Thromb Haemost.* 2008;99(2):331-7.





Avances en la comprensión y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda

CARLOS MARIO BLANDÓN BARRENECHE¹

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ha tenido avances en el tratamiento, en los que se incluyen bajos volúmenes Tidales, fluidos restrictivos de resucitación, posición prona y presión positiva al final de la expiración (PEEP), alto en pacientes con un SDRA moderado a grave. Sin embargo, a pesar de estos avances, la mortalidad del SDRA permanece alta, llegando hasta un 45% en el SDRA grave. Igualmente es responsable de más del 10% de los ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y afecta a casi 200.000 personas al año en los Estados Unidos de América¹.

Al hablar de avances se revisarán los nuevos puntos de definición de términos, criterios diagnósticos e histopatológicos que facilitarán la comprensión y el enfoque de este síndrome, además de algunas consideraciones sobre los conceptos de prevención en SDRA².

La lesión pulmonar aguda tiene unos mecanismos fisiopatológicos específicos dados por alteraciones en el epitelio alveolar y el endotelio que incrementan la permeabilidad de la barrera alveolar y causan edema del espacio aéreo e inflamación. Por este único patrón de lesión alveolar la historia natural, el tratamiento y el pronóstico difieren de otras patologías de lesión pulmonar aguda. El diagnóstico típicamente se basa en criterios clínicos y radiológicos, aunque estos no son específicos. La aproximación debe ser multidisciplinaria, que sintetice los criterios diagnósticos, clínicos, imagenológicos y patológicos, los cuales, cuando

1 Médico Internista, subespecialista en Medicina crítica y Cuidado intensivo de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

están disponibles, resultan en un diagnóstico apropiado y con mejores resultados terapéuticos^{1,2}.

Definiciones clínicas

El SDRA, con su nueva clasificación después del consenso de Berlín, y el daño alveolar difuso (DAD) se refieren al mismo proceso fisiopatológico, pero lo más importante es que no son sinónimos, por lo que la diferenciación entre los términos es fundamental. El DAD se caracteriza por lesión del epitelio alveolar, edema proteináceo, membranas hialinas y, eventualmente, fibroplasia. Por otro lado, el SDRA es un diagnóstico sindrómico. En muchos casos es claro que el diagnóstico patológico no está disponible en pacientes con SDRA y el diagnóstico a menudo se basa en la exclusión de otras causas de síntomas pulmonares agudos³.

Un estudio de pacientes con diagnóstico de SDRA, a los cuales se les realizó una autopsia, reveló que únicamente el 45% de los pacientes que llenaban los criterios de SDRA tenían una DAD en la patología. Los diagnósticos alternativos más comunes incluyeron neumonía (47%), la falta de hallazgos patológicos significativos (14%), enfisema (7%), hemorragia pulmonar (6%) y malignidad (5,5%). En otro estudio, con biopsia pulmonar a cielo abierto, realizado en pacientes con SDRA sin resolución, con hipoxemia persistente y falla respiratoria después de una semana de ingreso, se encontró que el 58% tenían DAD en la patología. Los diagnósticos alternativos más comunes en dicho estudio fueron fibrosis intersticial (37%), neumonía en organización (26%) y hemorragia alveolar (14%)⁴.

Demografía y causas de síndrome de dificultad respiratoria aguda

La SDRA puede afectar a pacientes de cualquier edad con una gran variedad de causas pulmonares y extrapulmonares. La causa más común depende de los centros de referencia y las especialidades en las diferentes instituciones. En un estudio realizado en la Mayo Clinic (en Rochester, Minnesota), las causas más comunes fueron por idiopatía (21%), trasplante de médula y órganos sólidos (17%), enfermedad del tejido conectivo (16%), exacerbaciones agudas de fibrosis pulmonar idiopática (12%), drogas (10%) y radioterapia (2%). En otro análisis de 21 centros académicos y hospitales comunitarios en el estado de Washington⁶, las causas más comunes de SDRA fueron: neumonía con sepsis (46%), sepsis de causa no pulmonar (33%), aspiración (11%), transfusión (3%), abuso de drogas (3%) y pancreatitis (3%), entre otras (14%)⁵.

Es claro que el SDRA es un diagnóstico de exclusión. Por ello la búsqueda de una causa alternativa de disnea y lesión que opacifique los campos pulmonares es un paso importante en la evaluación de los pacientes. Todos los esfuerzos de diagnósticos se deben dirigir a reconocer enfermedades que semejan al SDRA, especialmente la identificación de aquellas que respondan a los esteroides que podrían tener un impacto significativo en el resultado⁷. La broncoscopia con LBA incrementa la probabilidad diagnóstica de ciertas infecciones, de la hemorragia alveolar difusa y la neumonía eosinofílica aguda. En un estudio de 57 pacientes que llenaban los criterios de SDRA⁸, pero sin etiología clara, la biopsia pulmonar a cielo abierto llevó al inicio de nuevos tratamientos en el 60% de los pacientes y a la terminación de tratamientos innecesarios en el 37%. El cambio más común en el tratamiento incluye la administración de esteroides 46%, ciclofosfamida 14% y antibioticoterapia en el 9%.

Mortalidad

Los estudios de mortalidad son heterogéneos, algunos solo evalúan pacientes con diagnóstico clínico de SDRA y otros con evidencia DAD. Avances recientes en las técnicas de soporte, como la introducción de bajos volúmenes en ventilación mecánica, podrían anunciar mejores resultados en comparación con décadas anteriores. No obstante, a pesar de los resultados positivos de los ensayos clínicos, la adherencia a las estrategias de ventilación protectora es baja⁹. Algunos ensayos observacionales y revisiones sistemáticas de la literatura han mostrado una reducción en la mortalidad del SDRA con el paso del tiempo¹⁰, pero otros no muestran cambios significativos¹¹, arrojando una mortalidad total del 44,3%. Datos más recientes, utilizando los criterios de gravedad del 2012, reportan una mortalidad a 28 días del 30%, 35% y 43% para los casos leves, moderados y graves, respectivamente¹². Asimismo, un hallazgo muy interesante en los pacientes con SDRA y diagnóstico histopatológico es que la mortalidad también varió dependiendo de la presencia de DAD. En un estudio reciente la relación de mortalidad del SDRA y DAD fue de 1,8 veces comparado con SDRA sin DAD¹³. Aunque muchos paciente con SDRA sucumben a la falla multiorgánica la presencia de DAD en la histopatología fue asociada con un alto riesgo de muerte relacionada a la falla ventilatoria¹⁴. Adicional a lo anterior, entre los pacientes con DAD, la mortalidad podría también depender del contexto clínico: por ejemplo, los pacientes con DAD debido a una exacerbación de una fibrosis idiopática pulmonar tienen una mortalidad hasta del 86%⁶.

Diagnóstico radiológico

La radiografía de tórax es típicamente la primera imagen obtenida en el paciente con SDRA, pero sus hallazgos son inespecíficos y de interpretación variable entre los observadores aun cuando esta herramienta es rápida y de bajo costo. Figueroa y Casas evaluaron el rendimiento diagnóstico de la placa de tórax comparada con la TAC y encontraron una sensibilidad del 73% y especificidad del 70% con un valor predictivo positivo (VPP) del 47% y valor predictivo negativo (VPN) del 88%¹⁵. La opacidad pulmonar bilateral es uno de los criterios primarios de diagnóstico del SDRA y se ve con o sin DAD como hallazgo histológico. El diagnóstico diferencial radiológico debe incluir infecciones, procesos aspirativos, trastornos hidrostáticos, edema pulmonar, hemorragia alveolar, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía en organización e incluso neumonía aguda eosinofílica, entre otros. Es de máxima importancia una técnica radiológica adecuada con el paciente en posición sentada o semisentada y con inspiración profunda. Al tomar la placa con el paciente acostado, los derrames pleurales se diseminan en la cara posterior y asemejan una lesión pulmonar aguda. De igual forma es importante el reconocimiento de las atelectasias. Si se compara la placa de tórax con la TAC, ésta es más sensible en los cambios tempranos de la enfermedad, más acertada en la caracterización de las anomalías y, más importante aún, en el enfoque del diagnóstico diferencial. La evaluación de la TAC en los pacientes con SDRA produce cambios en su tratamiento en más del 25% de los casos. Esos cambios en el estudio de Simon incluyen una modificación en la terapia antibiótica contra bacterias u hongos (12%), drenaje de derrames plurales (7,8%), corrección de una posición inadecuada de líneas y tubos (4,9%), utilización de diuréticos (2,9%) y anticoagulación (2,5%)¹⁶.

Ejemplos de estos cambios en la TAC serían la presencia de áreas consolidadas en zonas no dependientes que se pueden presentar en más del 90% de los pacientes con neumonía, la opacidad en árbol de gemación fuertemente sugestiva de infección o aspiración, los cambios de engrosamiento septal interlobular, derrames pleurales o aumento de la silueta cardiaca, compatibles con edema pulmonar de origen cardiogénico. Otros hallazgos importantes diferenciales son los compatibles con fibrosis. Un diagnóstico siempre a considerar, desde el punto de vista radiológico, es la neumonía en organización. Esta patología es clasificada como altamente respondedora a esteroides, y por lo tanto siempre es elemental en el diagnóstico diferencial del SDRA. Adicional a lo anterior es importante anotar que en los pacientes con DAD y la neumonía en organización se sobreponen y a menudo coexisten; dicha sobreposición se denomina DAD en organización. Un punto relevante en estos síndromes de sobreposición es la evaluación de la respuesta a los esteroides. Otro punto importante es la capacidad de la TAC de mostrar típicamente la evolución sobre el tiempo de los estados patológicos de la DAD, lo que podría, dentro de esta evolución, mostrar cambios

indicativos de alta mortalidad como la aparición de bronquiectasias varicoides, las cuales se observan hasta en el 43% de los pacientes que fallecen pero únicamente en el 7% de los que sobreviven¹⁷.

Tratamiento

El tratamiento es primariamente de soporte con suplementación de oxígeno y ventilación mecánica en caso de ser necesaria. Igualmente hay puntos interesantes que tratan de resolver algunas inquietudes y novedades asociadas al tratamiento con ventilación mecánica.

La utilización de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en un paciente con SDRA es un debate en actualidad y la evidencia que la apoya es muy escasa. Es claro que la VMNI puede reducir la mortalidad y la intubación en los pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o edema pulmonar cardiogénico. Sin embargo, no es clara la utilización de la VMNI en la falla ventilatoria hipoxémica no hipercápnica no asociada a falla cardíaca o a la EPOC. La VMNI podría causar más fallas en pacientes hipoxémicos y estar relacionada con un aumento de la mortalidad¹⁵. En un grupo no seleccionado de pacientes de UCI con falla ventilatoria hipoxémica (FVH) el porcentaje de pacientes intubados llega a más del 60%, con una mortalidad también mayor del 60%^{15,16}. Por lo tanto, la VMNI podría beneficiar a los pacientes que no terminan intubados y empeorar los resultados en aquellos con intubación tardía en caso de que falle. Llamativamente, a pesar de estos resultados la VMNI, ésta se sigue utilizando como primera línea de soporte en el tratamiento del SDRA entre el 20% y el 30% de los pacientes^{17,18}, con éxito en más del 50% de los casos con una mejoría franca de la oxigenación¹⁹. En un estudio observacional de seguimiento de tres años en una UCI médica el porcentaje de intubación de pacientes con FVH sin SDRA o con SDRA leve fue del 35%. Si bien los pacientes con SDR grave no se benefician de esa herramienta²⁰⁻²², la VMNI se podría intentar en pacientes con PAFIO₂ mayor de 150.

En el año 2014 Azoulay et al.²³ evaluaron el diagnóstico de SDRA siguiendo los criterios de Berlín en los pacientes con cáncer desde 1990 al 2011, e hicieron un análisis multivariado de los factores de riesgo para mortalidad hospitalaria. El 90% de los casos de SDRA se relacionan con procesos infecciosos, incluyendo el 30% relacionados a infecciones fúngicas, en los cuales la falla de la VMNI se relaciona con un aumento de la mortalidad²⁰. Finalmente, el Lung Safe Study, en el cual se evaluó la utilización de la VMNI en pacientes con SDRA categorizados según la clasificación de Berlín, mostró que ésta se utiliza hasta en el 15% de los pacientes sin importar la clasificación y está asociada con una alta mortalidad en UCI en los pacientes con PAFIO₂ menor de 150²⁴.

Adicionalmente, en los pacientes en VMNI prolongada la poca tolerancia al procedimiento es culpable de la intubación entre un 5%-25%¹⁹. En un estudio de cohorte prospectivo, la pobre tolerancia fue independientemente asociada con un riesgo incrementado de intubación, por lo que el cambio de la VMNI a terapia convencional podría llevar a un trastorno de la oxigenación grave y a intubación posterior. El trabajo de Demoule demostró que la buena tolerancia a la VMNI se encontró solo en el 7% de los sujetos que fallaron; la incomodidad constituyó un factor independiente para la falla de la VMNI¹⁷. Otra consideración importante de la VMNI es su utilización para disminuir la incidencia de intubación endotraqueal y otras complicaciones en pacientes que desarrollan hipoxémia después de una cirugía electiva abdominal mayor, como se demostró en el trabajo de Jama de Vincenzo Scudrone²¹.

La terapia con oxígeno humidificado a través de cánulas de flujo nasal alto (CNAF), una técnica reciente, ha demostrado que puede ayudar a generar bajos niveles de CPAP debido al alto flujo de gas²⁵, mejorando el confort, la oxigenación y atenuando los signos de falla respiratoria comparada con la terapia estándar. Un estudio piloto observacional realizado en un hospital de 12 camas en una UCI médica, entre enero de 2010 y febrero de 2011, incluyó pacientes que llenaban los siguientes criterios: frecuencia respiratoria de más de 30 por minuto y PAFIO₂ de menos de 300 mm Hg después de ventilación espontánea con oxígeno a 15 Litros por minuto, por más de 15 minutos a través de una máscara de no reinalación. Se incluyeron 28 de los 156 pacientes admitidos a la UCI. De éstos, 23 (82%) llenaban los criterios de SDRA con una PAFIO₂ media de 169 al momento del inicio de la VMNI, mientras que 8 de los pacientes tenían SDRA leve. En esta muestra se encontró una mejor tolerancia de los pacientes con la CNAF que con la VMNI y, en comparación con la terapia convencional, una mejora en la oxigenación y los síntomas de falla respiratoria. La taquipnea fue el único factor de predicción para la intubación cuando la CNAF se utilizó como estrategia de tratamiento del SDRA. Este trabajo demostró que la CNAF aumenta la oxigenación por mejoría en la distribución de gases y no por la generación de bajos niveles de PEEP²⁶.

Se encontró que la PaO₂ mejoraba significativamente sin cambios en la PAFIO₂, sugiriendo que la oxigenación mejora más por el aumento solo de la FiO₂ que por el potencial papel ejercido por el efecto del PEEP. Entre los factores asociados con el éxito de la terapia se encontró la disminución de la frecuencia respiratoria y el retiro rápido de la CNAF, así como una mejoría en la incomodidad en comparación con los pacientes con VMNI. Hay otros trabajos que reportan menos fallas con la utilización de las CNAF, como el de Sztrymf²⁷, pero en los que no se menciona claramente la proporción de pacientes con diagnóstico de SDRA. En el estudio de Respiratory Care la mortalidad fue más baja que la reportada en la literatura, posiblemente porque los pacientes estaban menos comprometidos y sin falla de órganos adicionales.

El grupo de Messika²⁸, en búsqueda del beneficio de las CNAF, realizó un trabajo observacional en el cual se admitieron 607 pacientes, 560 de éstos requirieron soporte ventilatorio, de los cuales 180 necesitaron VMNI. La CNAF fue usada en 87 pacientes y como primera línea de tratamiento en 51, de los cuales 45 tenían diagnóstico de SDRA, con una tasa de intubación del 40%. Un SAPS II elevado, la presencia de disfunción orgánica principalmente hemodinámica, disfunción neurológica, bajo PAFIO₂ y una frecuencia respiratoria alta después de colocada la CNAF, fueron variables predictivas de falla en la utilización de la CNAF. Se concluye de nuevo que la utilización de la CNAF se podría considerar como primera línea de tratamiento en pacientes con falla ventilatoria, incluyendo los pacientes con SDRA¹⁸.

Un trabajo retrospectivo se llevó de forma interesante en un centro único, comparando dos periodos (entre junio del 2010 a mayo del 2012 y de junio del 2012 a mayo del 2014), antes y después de la utilización de la CNAF, en el que se comparó la mortalidad, la estancia UCI/UCE, la estancia hospitalaria y la necesidad de ventilación mecánica. La mortalidad no mostró diferencia significativa y se obtuvo un descenso del 35% al 27%. Tampoco existieron diferencias en la estancia en UCI, UCE y la hospitalaria. Los investigadores concluyeron que se debe considerar la utilización de las CNAF en el grupo de pacientes sin tolerancia a la VMNI²⁹.

Realmente sigue sin existir claridad en la utilización de las CNAF pero habría un consenso para su aplicación en los pacientes con pobre tolerancia a la VMNI y en los periodos de no utilización de la VMNI. Aún no sería claro su uso como terapia inicial de tratamiento de la falla ventilatoria en el SDRA.

Otro punto de controversia dentro de los nuevos tratamientos es la utilización del ECMO en SDRA, una terapia que se implementaba desde los 70 pero en la que aún no son claros su papel ni su valor en el tratamiento. En 2004 una revisión de tema de Richard H. Kallet³⁰ muestra los reportes iniciales de mortalidad entre 150 pacientes como mayor al 85%. Un posterior RTC enroló 90 pacientes (con PaO₂ menor de 50 con FiO₂ del 100% por más de dos horas o con una PaO₂ menor de 50% con FiO₂ del 60% por más de dos horas) que recibieron ventilación mecánica además de ECMO. La mortalidad de ambos grupos fue del 90%, pero la importancia de esos estudios radica en su manera de realizar la ventilación mecánica no protectora. El cambio posterior de la técnica del soporte extracorpóreo, enfatizando en técnicas de protección pulmonar, reportó una disminución marcada de la mortalidad. En un estudio no controlado se reportó una mortalidad del 48,8% y para la época se concluyó que la modalidad de soporte extracorpóreo no beneficiaba a los pacientes con SDRA.

En el año 2006 se publicó el estudio *CESAR: Conventional Ventilatory Support vs Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adult Respiratory Failure*, en el que se incluyeron pacientes entre 18 y 65 años con falla ventilatoria grave, con

puntaje de Murray mayor de 3 o hipercapnia no compensada con pH menor de 7.2. Como criterios de exclusión se utilizó la presión pico de más de 30 o una FiO₂ alta mayor de 0,8, con ventilación de más de ocho días, sangrado intracraneal, pacientes moribundos o cualquier contraindicación para la heparinización o para continuar tratamiento médico. El análisis del trabajo incluía la evaluación costo efectiva por el alto costo de la terapia con ECMO. Giles Peek³² presentó los resultados del estudio CESAR: de los 766 ingresados 180 fueron aleatorizados (90 para ECMO, 90 para tratamiento convencional), y el estudio mostró un riesgo absoluto de reducción del 16% de una incapacidad severa o de muerte para los pacientes con ECMO, con un número necesario a tratar de seis pacientes³². Perse agrega que el beneficio podría estar relacionado más con el algoritmo total de tratamiento. La diferencia de sobrevida no fue estadísticamente significativa. En los pacientes que sobrevivieron sin discapacidad se implicó el doble de estancia hospitalaria y de costos. El estudio, que es el mejor a la fecha en cuanto a la planeación, el tiempo y los centros participantes, muestra sólo un beneficio modesto y se deberían sopesar los riesgos contra los beneficios y considerar el costo del tratamiento de estos pacientes. Es importante anotar que en la presentación de datos de Peek y sus colaboradores, la remisión fue costo efectiva desde el punto de vista económico en un sistema de salud semejante al alemán. En definitiva su utilización aumenta en forma significativa la supervivencia sin aumentar la discapacidad y es costo efectiva comparada con otras tecnologías³¹.

Una revisión posterior de la literatura y de una amplia base de datos³³ demostró que el ECMO es la única tecnología que logra una mejoría significativa hemodinámica y de gases arteriales, con disminución simultánea de la FiO₂, soporte inotrópico, volumen corriente y volumen minuto dentro de las dos horas de instalación del ECMO. Pero a pesar de las dificultades iniciales en probar la eficiencia del ECMO, es indudable que han existido mejoras tecnológicas, como los cambios en las membranas oxigenadores, las bombas de centrífuga, los circuitos recubiertos de heparina y catéteres, y mejores métodos de traslado, incluyendo el realizado con el ECMO. Otro punto interesante es la discusión acerca de si el mejoramiento del entrenamiento y la experiencia con ECMO optimiza la mortalidad. Respecto a esto se realizó un trabajo retrospectivo en dos periodos de tiempo (2009/2010 y 2011) en el que el entrenamiento y protocolo fue aplicado en el segundo periodo. Los resultados primarios evaluados mostraron que la mortalidad asociada con la utilización del ECMO disminuye con el mejoramiento del entrenamiento. Un análisis multivariado mostró que la falla en el retiro del ECMO fue el único factor asociado a la mortalidad hospitalaria y en UCI. A pesar de la mejoría de los resultados, al parecer el entrenamiento no es un factor de riesgo independiente en el resultado final sobre la mortalidad³⁴.

Es claro que la utilización del ECMO ha aumentado en los últimos años en relación con la publicación del estudio CESAR, con un incremento en los estudios y en

la utilización en pacientes de más edad con mayor comorbilidad pero sin aumento de la mortalidad. Consideramos que para el medio colombiano es un procedimiento de alto costo y que se debe protocolizar. De igual manera se debe ser más estrictos en los criterios de inclusión de los pacientes y en la aplicación de todas las herramientas disponibles para mejorar los resultados en el tratamiento del SDRA.

Otros aspectos en el tema del tratamiento del paciente en ventilación mecánica son la utilización de los volúmenes corrientes bajos, la hipercapnia permisiva, la posición prona, el control de presión meseta, el PEEP alto versus bajo, los predictores de supervivencia, el modo de ventilación Ideal, los modos alternativos y la utilización de fármacos de gran difusión a pesar de tener problemas en la aplicación en los pacientes.

Dentro de este punto me referiré a la posibilidad de predicción del resultado final en los pacientes con diagnóstico de SDRA, utilizando el delta de presión publicado por Amato³⁵ con base en los parámetros de programación del ventilador o los parámetros derivados de la monitorización de la ventilación mecánica. Artículos previos han mostrado que las técnicas de ventilación protectora, la limitación del volumen corriente, la presión meseta y un PEEP alto relativo pueden mejorar la supervivencia en los pacientes con SDRA, con lo que demuestran la importancia de la mecánica respiratoria como predictor del resultado final en los pacientes con SDRA. Amato enfoca el delta de presión como predictor de resultado del SDRA. Éste se relaciona con el aumento de la presión transpulmonar estática, proporcional al volumen corriente, que refleja la gravedad y extensión de la lesión pulmonar. Este delta de presión es determinado por variables conocidas que predicen o afectan la mortalidad en el SDRA. Los autores realizaron una evaluación estadística de estos datos, en la cual las variaciones del volumen corriente, el PEEP, el delta de presión y la compliance del sistema respiratorio fueron evaluados para determinar si las variables dependientes del operador o variables medidas estaban más estrechamente ligadas al resultado. Ellos concluyeron que la variable del delta de presión es la más estrechamente relacionada con el resultado. La capacidad del delta de presión para predecir el resultado es atribuible al hecho de que las variables que la definen en sí misma son altamente predictivas de supervivencia. Estudios previos no han evaluado el delta de presión como una variable independiente. De esa forma, los hallazgos de Amato podrían ser considerados como una hipótesis más que como una conclusión definitiva. El objetivo del tratamiento según el delta de presión podría ser una vía para escalar el volumen entregado al tamaño del pulmón disponible para el intercambio gaseoso más que por peso corporal, el cual podría ser menos relevante desde el punto de vista biológico. Aun cuando el tratamiento con ventilación limitada por el delta de presión es muy atractivo, la pregunta es si la manipulación de ésta más que del volumen corriente sigue siendo beneficiosa, además de su relación con el volumen minuto y los diferentes valores de PEEP. Por lo tanto el manejo de la ventilación dirigido por el delta de

presión debe avanzar más con la realización de mayores estudios prospectivos que respondan todas estas interrogantes³⁵.

Respecto a las interrogantes anteriores, no sólo las de estos puntos sino también las de otros, se debería pensar en otro enfoque como el discutido desde 2010 por el National Heart Lung Blood Institute (NHLBI), donde se lanzan nuevas directrices en la investigación de nuevos tratamientos del SDRA a la inclusión de otros tópicos como los nuevos ensayos clínicos dirigidos a la prevención del SDRA.

La gran mayoría de ensayos clínicos vincula pacientes con diagnóstico de SDRA después de que está plenamente establecido, permitiendo enganchar pacientes con hasta 48 horas de evolución del síndrome. Muchos pacientes fallecen de disfunción orgánica múltiple más que de hipoxemia refractaria. Dicha falla no hace parte necesariamente de la presentación del SDRA, por lo que a menudo puede preceder la aparición del SDRA. El tiempo promedio del ingreso a UCI y desarrollo del SDRA es de un día (rango de 0-3 días). 70% de los pacientes con falla renal aguda y SDRA se presentan con la lesión renal al momento de ingreso en la UCI, precediendo el diagnóstico de SDRA. A su vez la presencia de la disfunción orgánica múltiple en las primeras 48 horas de la hospitalización en UCI es mejor predictor de mortalidad que la gravedad del SDRA al ingreso en la UCI. Por lo tanto las intervenciones terapéuticas podrían no alterar el resultado final o no tener el resultado clínico positivo que se espera de la intervención terapéutica para tratar el SDRA. El potencial de una intervención temprana para mejorar el resultado está siendo evaluado en el Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL) Network (U01 HL122998) dirigido a una intervención temprana en SDRA.

Por lo tanto, un nuevo acercamiento al tratamiento del SDRA sería la consideración de la prevención primaria, secundaria, terciaria y, más recientemente, cuaternaria.

Este nuevo enfoque de prevención podría facilitar la implementación de medidas individuales en el paciente de alto riesgo con posibles signos tempranos de la condición desencadenante del SDRA o llevar a la creación de medidas universales que faciliten su prevención, así como también a la creación de puntajes que faciliten la evaluación de la probabilidad de desarrollar SDRA, lo que facilitaría la inclusión en los diferentes estudios de pacientes con diagnóstico más temprano y certero.

Al cambiar el enfoque del tratamiento a la prevención, los estudios pasan a ser sobre población en riesgo más que sobre pacientes con diagnóstico de SDRA. La población en riesgo para estudios de prevención en SDRA depende del comportamiento biológico, el riesgo de la intervención, la facilidad del reclutamiento y la incidencia de SDRA que faciliten la detección de una significancia estadística que

implique el mejoramiento en los resultados. Por ejemplo, la prevención primaria está dirigida a la cirugía electiva de alto riesgo, asociada con el incremento de riesgo de SDRA, como las cirugías cardíacas y esofagectomías. En esos estudios las medidas de prevención son aplicadas antes y después de los procedimientos, pero la incidencia de SDRA, después de una cirugía electiva, es baja, reportada hasta el 2,6% de la cirugía mayor. Por lo tanto, se requeriría una gran muestra para detectar un cambio significativo. En cambio, la neumonía, la sepsis, la aspiración y el trauma son factores predisponentes más comunes para SDRA, pero su incidencia depende de la presentación del factor desencadenante del momento del diagnóstico al ingreso de urgencias o en UCI, considerando que hay pacientes con cursos de la enfermedad más críticos con mayor incidencia de SDRA y mayor mortalidad. El diagnóstico de SDRA se realiza después del primer día en la UCI, con un 38% llenando los criterios completos al momento de ingreso en la UCI. Trabajos recientes están dirigidos a encontrar puntajes en pacientes de alto riesgo para la progresión a SDRA. Esto es esencial para iniciar estrategias de prevención secundaria en los pacientes. Estos puntajes se han utilizado para enganchar pacientes de alto riesgo para el Lung Injury Prevention Study-Aspirin (LIPS-A), en el Early Acute Lung Injury Score (EALI) y en el Surgical Lung Injury Score (SLIP).

El encontrar un biomarcador confiable para identificar los pacientes de alto riesgo para SDRA sería otra posibilidad para el diagnóstico temprano. Agrawal y colaboradores encontraron que la angiopoyetina 2 en plasma más el LIPS mejoran la probabilidad diagnóstica para el desarrollo de SDRA aún más que cada uno de los parámetros en forma individual. Los marcadores también pueden identificar los grupos de pacientes con mejor respuesta a las intervenciones. Calfee y cols encontraron que los subtipos hiperinflamatorios predicen un peor resultado y una mejor respuesta al PEEP alto en el ensayo clínico ARDSnet ALVEOLI TRIAL. Esto implica, desde el punto de vista práctico, que es necesario, en los ensayos clínicos de prevención con una ventana pequeña para el diagnóstico, enrolar los pacientes de forma rápida y certera a partir de un puntaje determinado.

En los futuros ensayos la definición del tipo de prevención debe ser clara con respecto a las medidas que se van a implementar. La prevención primaria se aplicará cuando las medidas comiencen antes de cualquier signo de lesión pulmonar aguda; esto es sólo posible cuando el factor predisponente se puede predecir como en los casos de cirugías de alto riesgo o en los de necesidad de transfusión masiva. Pero lo más común como factor predisponente ocurre después de un evento agudo grave, como una neumonía o un trauma que se presenta antes de la hospitalización. Es en estas situaciones de ingreso cuando se aplicarían las medidas de prevención secundaria. Únicamente el 36% de SDRA se presentan con los criterios completos en las primeras seis horas de presentación en el hospital. La mayoría de los pacientes desarrollan SDRA en los primeros dos días (1-4 días) de admisión hospitalaria, presentando una ventana de oportunidad para iniciar

las medidas de prevención. El periodo de tiempo entre el momento en el que un paciente se presenta a la hospitalización y cuando desarrolla SDRA ocurre con frecuencia en el servicio de urgencias o en otras áreas que no son de cuidado crítico, porque actualmente cada vez es mayor la posibilidad de tratar pacientes identificados en áreas diferentes a las de cuidado crítico. Desde el 2001 al 2009 el número de admisiones del departamento de emergencias a UCI se ha incrementado en un 79%, y la espera en el servicio de emergencias se incrementó de 185 a 245 minutos por paciente. En otro estudio el 14% de los pacientes hospitalizados fuera de la UCI tienen sepsis grave, con una mortalidad del 13% y con un 75% presentando, al menos, disfunción de dos órganos. Esto quiere decir que se deben buscar la gran mayoría de pacientes por fuera de la UCI para la implementación de las medidas de prevención.

Los estudios previos usan criterios estrictos de inclusión y exclusión para minimizar el riesgo y disminuir la heterogeneidad de la población estudiada. Como la población objetivo ha cambiado a ensayos de prevención, se deben aplicar nuevos criterios de inclusión. En los ensayos clínicos para la implementación de medidas preventivas secundarias y terciarias siguen siendo válidos los diseños de efectividad tradicionales, pero la relación riesgo-beneficio sigue siendo impredecible. Los nuevos diseños de ensayos clínicos tales como los adaptativos tratan de minimizar el riesgo para encontrar un óptimo beneficio. Li y colaboradores encontraron que la incidencia de SDRA adquirido en el hospital disminuyó significativamente después del éxito de la implementación de mejores prácticas en la UCI, incluyendo estrategias restrictivas de terapia transfusional, ventilación con bajo volumen corriente, protocolo establecido de resucitación temprana y antibióticos en sepsis grave. En verdad los hallazgos de este estudio llevaron al desarrollo de listas de chequeo para la prevención de la lesión pulmonar aguda. Sin embargo, estas listas de chequeo no han demostrado su efectividad en ensayos clínicos, pero sería ideal utilizarlas en el ámbito hospitalario en ensayos clínicos controlados como una iniciativa para la mejora de su calidad.

En los ensayos de prevención la meta es reducir el SDRA. No obstante, el uso de ésta como resultado primario puede ser problemático porque el SDRA no es un resultado central en el paciente, y su prevención no tendría sentido si el paciente tiene una falla ventilatoria prolongada o muere de disfunción orgánica no pulmonar. Otro problema con el diagnóstico de SDRA es que las diferentes variables se pueden modificar sin alterar el resultado final y el PEEP alto puede mejorar la PAFIO_2 sin lograr la resolución del SDRA.

La meta de prevención es mejorar la mortalidad con la prevención de una condición fatal, pero la evaluación de la mortalidad como beneficio de la intervención puede ser problemática porque hay un grupo de fallecimientos no relacionados con el SDRA. Es necesario una mayor muestra para demostrar un beneficio en la

mortalidad que para demostrar disminución en la aparición del SDRA. La utilización de los días libres de ventilación mecánica, un resultado que combina mortalidad con el éxito de la liberación, permite trabajos con pequeñas muestras. Sin embargo, dependiendo de la población de riesgo en los ensayos de prevención, no todos los pacientes terminan ventilados y la intubación podría ocurrir en diferentes fechas del estudio. El potencial sesgo de esta variable necesita ser determinado.

Otro resultado potencial es la persistencia de la disfunción orgánica múltiple y la muerte, la cual es definida por la necesidad de vasopresores, ventilación mecánica o diálisis, y se relaciona con mortalidad a los seis meses más estancia hospitalaria en UCI y por calidad de vida a los tres y seis meses. Esto permite que el tamaño de la muestra sea pequeño para demostrar una reducción significativa en la mortalidad o en los días libres de ventilación mecánica.

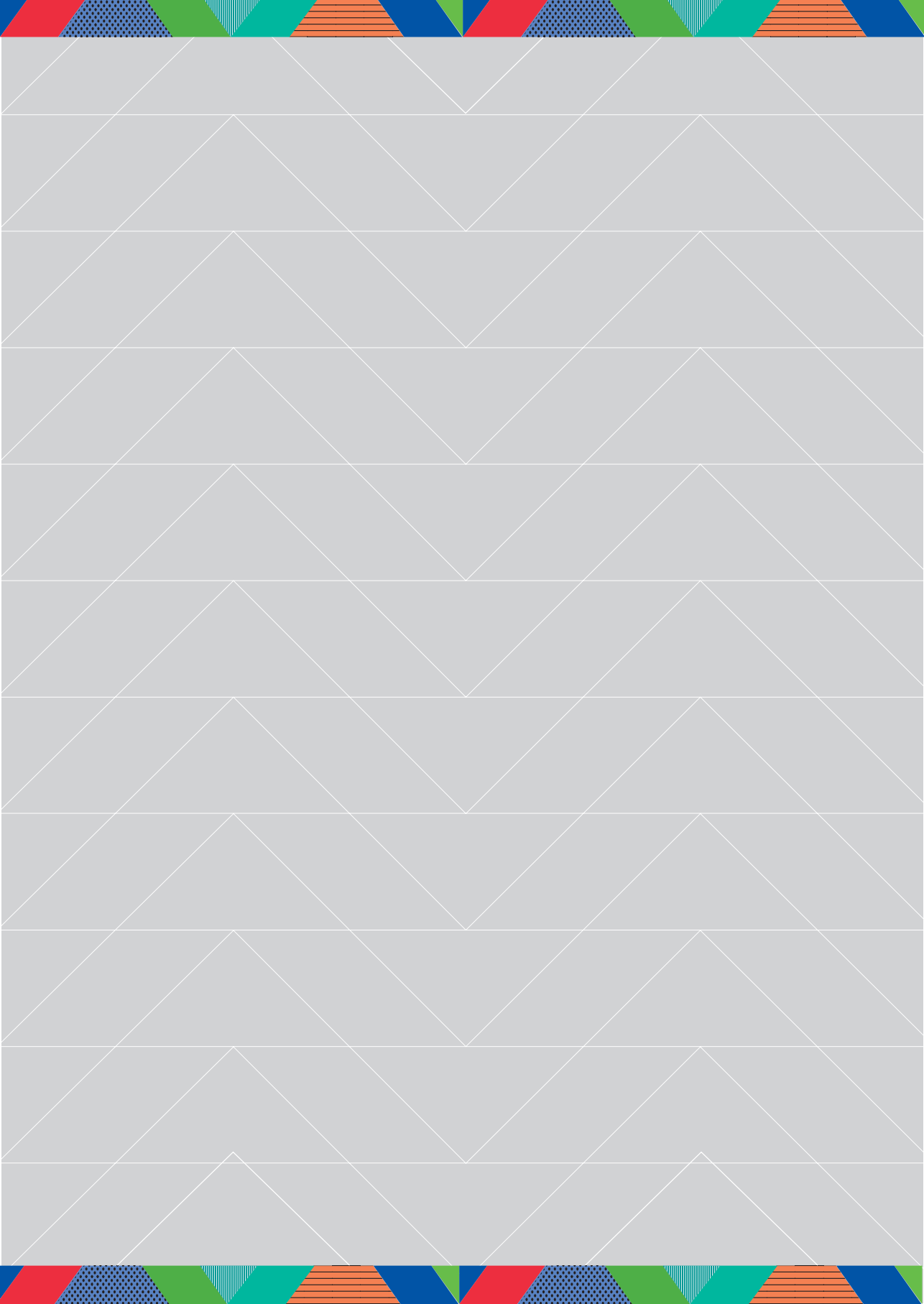
Los estudios de prevención terciaria pueden enfocarse en reducir las complicaciones y la pérdida de la función asociada con SDRA: hasta el 70% de los pacientes sufren de trastornos cognoscitivo y funcional a un año. Dada esta carga alta de complicaciones experimentados por los supervivientes, los ensayos clínicos ayudarán a mejorar el resultado funcional a largo término. Por otro lado, la prevención del SDRA, sin disminuir de forma significativa la duración de la ventilación mecánica o la de la disfunción multiorgánica no pulmonar, podría no mejorar la funcionalidad y los trastornos cognoscitivos de los pacientes.

Los ensayos clínicos tradicionales se han enfocado en mejorar la mortalidad después del desarrollo del SDRA, pero ahora se ha iniciado una nueva y excitante etapa con énfasis hacia la identificación temprana de pacientes con riesgo de SDRA con ensayos clínicos de prevención para el desarrollo de esta y sus secuelas. La prevención del SDRA puede variar de acuerdo a la población en riesgo y al tiempo de intervención. Esto se convierte en una nueva oportunidad de intervención con el reto de seleccionar pacientes de riesgo en forma adecuada, el tiempo de implementación de la medida preventiva y la designación de estudios con una medición adecuada de los resultados. Con la reciente implementación de estudios designados para la prevención del SDRA, los retos y dificultades en la realización de los ensayos serán superados para encontrar las medidas costo efectivas. Este nuevo enfoque del tratamiento de la falla multiorgánica y su prevención tiene un potencial enorme para mejorar el problema de la salud pública y la eficiencia del sistema de salud.

Bibliografía

1. Elicker BM, Jones KT, Naeger DM, Frank JA. Imaging of Acute Lung Injury. *Radiol Clin N Am*. 2016;54(6):1119-1132.
2. Gong MN, Thompson BT. Acute respiratory distress syndrome: Shifting the emphasis from treatment to prevention Gong, M. N. Thompson. *Current Opinion in Critical Care*. 2016;22(1):21-37.
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
4. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Peñuelas O, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):761-7.
5. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685-93.
6. Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest*. 2007;132(1):50-7.
7. Suh GY, Kang EH, Chung MP, Lee KS, Han J, Kitaichi M, Kwon OJ. Early intervention can improve clinical outcome of acute interstitial pneumonia. *Chest*. 2006;129(3):753-61.
8. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, Malhotra A. The role of open-lung biopsy in ARDS. *Chest*. 2004;125(1):197-202.
9. Weinert CR, Gross CR, Marinelli WA. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1304-9.
10. Zamboni M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest*. 2008;133(5):1120-7.
11. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):220-7.
12. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
13. Cardinal-Fernández P, Bajwa EK, Dominguez-Calvo A, Menéndez JM, Papazian L, Thompson BT. The Presence of Diffuse Alveolar Damage on Open Lung Biopsy Is Associated With Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(5):1155-64.
14. Lorente JA, Cardinal-Fernandez P, Muñoz D, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):1921-30.
15. Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D, Frutos-Vivar F, Thille AW, Jaramillo C, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: an autopsy study. *Intensive Care Med*. 2015;41(11):1921-30.
16. Simon M, Braune S, Laqmani A, Metschke M, Berliner C, Kalsow M, et al. Value of computed tomography of the chest in subjects with ARDS: a retrospective observational study. *Respir Care*. 2015;61(3):316-23.
17. Chung JH, Kradin RL, Greene RE, et al. CT predictors of mortality in pathology confirmed ARDS. *Eur Radiol*. 2011;21:730-737.

18. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Care Med.* 2008;36(2):441-7.
19. 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. *Care Med.* 2007; 35(1):18-25.
20. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344(7):481-7.
21. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(5):589-95.
22. Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Critical Care.* 2013;17(6):R269.
23. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Care Med.* 2014;40(8):1106-14.
24. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):67-77.
25. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care.* 2011;56(8):1151-1155.
26. Frat JP, Brugiere B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care.* 2015;60(2):170-8.
27. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 2011;37(11):1780-1786.
28. Messika JK, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, Dreyfuss D, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: A 1-year observational study. *Respir Care.* 2015;60(2):162-9.
29. Nagata K, Morimoto T, Fujimoto D, Otoshi T, Nakagawa A, Otsuka K, et al. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula Therapy in Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Decreased Use of Mechanical Ventilation. *Respir Care.* 2015;60(10):1390-6.
30. Kallet RH. Evidence-based management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2004;49(7):793-809.
31. Zwischenberger JB, Lynch JE. Will CESAR answer the adult ECMO debate?. *The Lancet.* 2009;374(9698):1307-1308.
32. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2009;374(9698):1351-63.
33. Tiruvoipati R, Botha J, Peek G. Effectiveness of extracorporeal membrane oxygenation when conventional ventilation fails: Valuable option or vague remedy?. *Journal of Critical Care.* 2012;27(2):192-198.
34. Kim GW, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Jung SH, Kim JB, Hong SB. The effect of an improvement of experience and training in extracorporeal membrane oxygenation management on clinical outcomes. *Korean J Intern Med.* 2016.
35. Loring SH, Malhotra A. Driving Pressure and Respiratory Mechanics in ARDS. *The New England journal of medicine.* 2015;372(8):776-777.
36. Figueroa-Casas JB, Brunner N, Dwivedi AK, Ayyappan AP. Accuracy of the chest radiograph to identify bilateral pulmonary infiltrates consistent with the diagnosis of acute respiratory distress syndrome using computed tomography as reference standard. *J Crit Care.* 2013;28(4):352-7.





Trauma encefalocraneano

ANDRÉS ALEJANDRO RIVERA VELÁSQUEZ¹

El trauma encefalocraneano (TEC) es un problema de salud, social y económico que puede afectar a cualquier persona, con altas tasas de mortalidad y morbilidad, siendo este trauma la tercera causa de mortalidad a nivel mundial. También el TEC es la principal causa de muerte en pacientes con trauma múltiple, con un aumento de la incidencia en algunos grupos poblacionales y sociales. Es la primera causa de discapacidad en personas jóvenes en los países desarrollados y la primera causa de años de vida perdidos a nivel mundial¹.

En Estados Unidos la incidencia de ingresos por urgencias por TEC es de 403 por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad calculada de casi el 50% en traumas moderados y severos. Se considera que un paciente con politrauma que incluya TEC tiene el doble del riesgo de muerte que aquel que no se asocia a este tipo de trauma².

El TEC es más común en adultos jóvenes, principalmente hombres, lo que causa altos costos por los años de vida perdidos y por la discapacidad que esto genera, por lo que es considerado un problema de salud pública².

Definición

Una definición clara del TEC es fundamental para el reporte, comparación e interpretación de los estudios de la lesión, resultando en la tendencia a ser más críticos con las diferentes presentaciones de las lesiones por los cambios epidemiológicos y las secuelas neurocognitivas que pueden resultar de éste. Según el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), el TEC se define como la alteración en la función normal del cerebro que puede ser causada por un golpe o

¹ Médico Urgentólogo, subespecialista en Medicina Crítica y Cuidados Intensivos de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

una sacudida de la cabeza, así como por un trauma penetrante. El Grupo de Trabajo de Evaluación Demográfica y Clínica de la Iniciativa Internacional e Interagencial para Elementos de Datos Comunes para la Investigación sobre Lesiones Cerebrales Traumáticas y Salud Psicológica propone como definición lo siguiente: El TEC es una alteración en la función cerebral u otra evidencia de lesión cerebral (visual, neuro-radiológica o de laboratorio), causada por una fuerza externa, siendo precisada una alteración funcional como la presencia de uno de los siguientes signos²:

- Cualquier período de pérdida o disminución de la conciencia.
- Cualquier pérdida de memoria de eventos inmediatamente anteriores o posteriores al trauma.
- Déficit neurológicos (debilidad, inestabilidad postural, cambios en la visión, dispraxia, paresia o plejía, alteración sensitiva y afasia, entre otros).
- Cualquier alteración en el estado mental causada por el trauma (confusión, desorientación y pensamiento lento, entre otros).

Es esta última definición con la que se definirá el TEC en este apartado. Se debe enfatizar en que estas manifestaciones clínicas deben ser causadas por el trauma, pues no es infrecuente que los pacientes con traumatismos presenten otros factores asociados que puedan causarlas (como shock, el uso de alucinógenos o el alcohol)².

Clasificación

El TEC puede ser aislado o puede estar asociado a traumatismos en otras partes del cuerpo, lo cual aumenta el riesgo de lesión secundaria por hipoxia, hipotensión, fiebre o coagulopatía en un 35%. El TEC ha sido clasificado según su mecanismo, por la severidad y por el daño estructural encontrado en imágenes³:

- Por el mecanismo del trauma: cerrado, penetrante, por choque o por explosión.
- Por la severidad: según la escala de coma de Glasgow (ECG):
 - TEC severo: ECG de 3-8.
 - TEC moderado: ECG de 9-13.
 - TEC Leve: ECG de 14-15.
- Evaluación de la escala de coma de Glasgow (ECG):
 - Ojos: No respuesta: 1. Abren en respuesta al dolor: 2. Abren en respuesta al estímulo verbal: 3. Abren espontáneamente: 4.
 - Motor: No respuesta: 1. Extensión al estímulo doloroso: 2. Flexión anormal al estímulo doloroso: 3. Retira al estímulo doloroso: 4. Localiza al estímulo doloroso: 5. Obedece órdenes: 6.
 - Verbal: No respuesta: 1. Sonidos incomprensibles: 2. Palabras inapropiadas: 3. Desorientación, confusión: 4. Orientado: 5.

Fisiología

El oxígeno y la glucosa son los principales nutrientes del cerebro, y este es el tejido con menor tolerancia a la isquemia, con un consumo de oxígeno de 20% del corporal total, utilizando 60% sólo para formar ATP, con una tasa metabólica (consumo de oxígeno) entre 3 ml y 5 ml O₂/100 gramos de tejido/minuto (50-75 ml/min en adultos). La oclusión del flujo sanguíneo mayor de 3 minutos produce un agotamiento de las reservas de ATP que lleva a una lesión neuronal irreversible aproximadamente en los 15 minutos siguientes a la alteración del flujo sanguíneo. El consumo de glucosa es de 5 mg/100g de tejido/minuto. El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal es de 55 ml/100 g/minuto (750 ml/min) y se mantiene constante en una amplia gama de presiones arteriales en individuos sanos (60-140 mmHg de presión arterial media [PAM]). Si el FSC está entre 25 y 40 ml/100 g/minuto, habrá disminución de la conciencia y, en menores de 10 ml/100 gr/min, habrá muerte celular. Parte de este flujo sanguíneo cerebral está dado por la presión de perfusión cerebral (PPC), la cual es la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneana (PIC)⁴.

EL LCR es producido por los plexos coroideos de los ventrículos (95%), y en el epitelio endimario. La producción de LCR es de 0,3 ml/min (\pm 450 ml/día), lo cual indica que el LCR se recambia aproximadamente tres veces al día³⁻⁴.

Doctrina de Monroe-Kelly: la cavidad intracraneana es un compartimiento rígido y hermético, que incluye tres componentes principales⁴:

- Parénquima: 80%-85%
- LCR: 7,5%-10%
- Sangre: 7,5%-10% (70% venoso, 30% arterial)

Cuando aumenta uno de estos contenidos, los otros dos intentan acoplarse a este cambio de volumen, lo cual es más fácil de realizar en las lesiones de lenta insaturación, pero en los traumas, por ser cambios agudos, no se logran balancear³⁻⁴.

Fisiopatología

El daño cerebral en el paciente con TEC es un proceso dinámico, progresivo y cambiante, que se ha dividido en los tipos de lesiones causadas según el origen de éstas. La lesión primaria es el efecto biomecánico causado por fuerzas directas o indirectas en el tejido cerebral en el momento del trauma. Según el mecanismo del trauma y la energía transferida, se produce lesión celular, alteraciones

vasculares y lesiones axonales, y depende de la magnitud, la dirección y el lugar en que se produzcan las fuerzas del impacto. Se entiende como lesión secundaria a aquellos procesos metabólicos, moleculares, inflamatorios y vasculares que se desencadenan luego de la lesión primaria y que llevan a noxas cerebrales. Se activan cascadas fisiopatológicas, como el incremento de la liberación de glutamato que, a través de la activación de receptores NMDA/AMPA alteran la permeabilidad de membrana aumentando el agua intracelular, liberando potasio al exterior y produciendo la entrada masiva de calcio en la célula, la producción de proteinasas, lipasas y endonucleasas y la posterior destrucción neuronal por sobreactivación de receptores (excitotoxicidad). Se produce activación del estrés oxidativo, aumento de radicales libres de oxígeno y se produce daño mitocondrial y del ADN. Estas lesiones secundarias son agravadas por daños secundarios, tanto intracraneales (lesión ocupante de espacio, hipertensión intracraneal, convulsiones, etc.) como extracraneales (hipoxia, hipotensión, hipovolemia, coagulopatía, hipertermia, etc.)^{3,4}. En la Figura 1 se presenta un esquema de la fisiopatología del TEC.

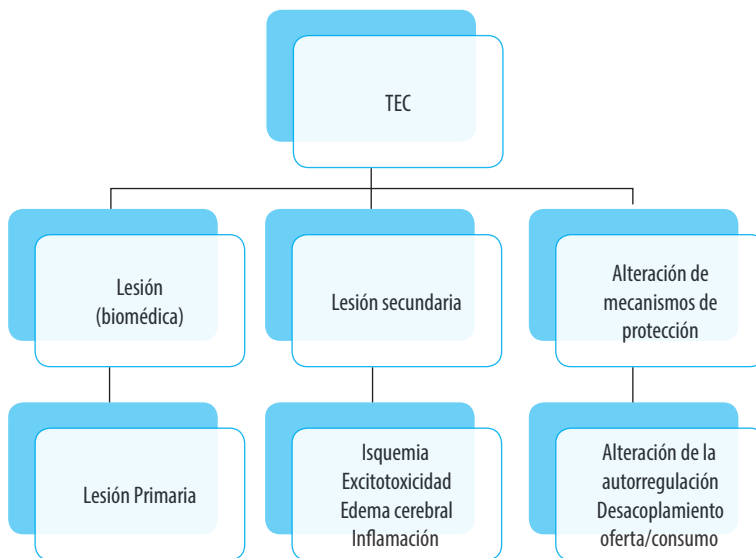


Figura 1. Fisiopatología del traumatismo craneoencefálico.

*Creación original.

Existen otras causas por las cuales la lesión cerebral se puede aumentar, como por la alteración de los mecanismos fisiológicos de protección, que incluyen la alteración de la autorregulación y el desacoplamiento flujo/consumo; el acoplamiento flujo/

consumo es la capacidad de adaptar el FSC al consumo de oxígeno cerebral, y puede abolirse en el TEC. El $FSC = PPC / R = \text{constante}$, donde R es la resistencia arteriolar. Esto significa que, ante cambios en la PPC, el cerebro variará la resistencia arteriolar para mantener el flujo constante. Esta propiedad es la autorregulación mecánica. Sin embargo, en el 50% de los TEC esta propiedad está abolida o deteriorada de forma regional o general. En esta situación, cambios en la PPC se traducirán en cambios en el FSC pasivamente. Todos estos procesos llevan a alteraciones de la barrera hematoencefálica, los vasos sanguíneos y el tejido cerebral, lo cual se traduce en un aumento de la PIC y la disminución de la PPC⁵.

La hipoxia cerebral es el mecanismo por excelencia de los procesos que desencadenan la muerte celular. Más del 30% de los pacientes con TEC tienen en las primeras 12 horas un FSC < 18 ml/100 gr de tejido/min, que es el umbral asumido de isquemia en condiciones normales. Sin embargo, también se ha encontrado que hay una disminución en la extracción de oxígeno, lo cual podría ser por disfunción mitocondrial. Estos dos procesos (bajo flujo y baja extracción) apuntan a favor de hipometabolismo cerebral aeróbico más que a isquemia en general³⁻⁴.

Éstas son las causas de lesiones secundarias de TEC³⁻⁴:

- Lesión secundaria intracraneal:
 - Aumento de PIC.
 - Reducción del flujo sanguíneo cerebral.
 - Disminución de la presión de perfusión cerebral.
 - Lesión por reperfusión.
 - Efecto de masa.
 - Convulsiones.
 - Edema cerebral.
 - Isquemia.
- Lesión secundaria extracraneal:
 - Hipotensión arterial/shock.
 - Hipoxemia.
 - Hipertermia.
 - Hipotermia.
 - Hiperonatremia.
 - Hipoglucemia o hiperglucemia.
 - Sepsis.
 - Disfunción multiorgánica.

Diagnóstico

El traumatismo en la cabeza no siempre implica un TEC. Su diagnóstico está dado por los síntomas clínicos, factores de riesgo para lesiones y los mecanismos del trauma. Se debe evaluar al paciente con trauma en cráneo teniendo en cuenta el contexto clínico del mismo, su estado general, hemodinámico y respiratorio, los traumas asociados y otras lesiones potencialmente mortales. Se deben manejar todos los pacientes con TEC según las normas internacionales de práctica clínica de los cursos de Advanced Trauma Life Support (ATLS), Pre-hospital Trauma Life Support (PHTLS), o cualquier otro referente para el manejo del paciente en trauma. Se debe considerar la posibilidad de lesiones extracraneanas ocultas en pacientes con múltiples traumas. Se debe tener en cuenta que la evaluación objetiva de un paciente con TEC debe ser realizada cuando el paciente se encuentre fuera de estado de Shock, pues un paciente en shock probablemente no tendrá la capacidad de responder a un estímulo para evaluar su estado neurológico y no será objetiva su clasificación del TEC⁶.

Se debe tratar de establecer siempre que sea posible la condición previa del paciente, pues existen condiciones clínicas de base que clasificarán al paciente en una ECG menor de 15⁶.

Los pacientes a quien clínicamente, por historia clínica o por mecanismo del trauma, se les evidencie o se les sospeche un traumatismo craneal, y que tengan uno de los siguientes factores de riesgo, se les debe realizar una tomografía (TAC) de cráneo en la primera hora del ingreso a urgencias⁶⁻⁷:

- ECG menor de 14 al ingreso.
- ECG menor de 15 a las 2 horas o menos, después del ingreso a urgencias, en paciente previamente 15/15.
- Sospecha o evidencia de lesión penetrante o depresión de cráneo.
- Cualquier signo de fractura de base de cráneo.
- Convulsión o focalización.
- Emesis en más de 1 ocasión.

Se debe tener especial consideración con los pacientes que consumen medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios. En aquellas partes donde se encuentre disponible, se podría utilizar biomarcadores como la Enolasa específica de Neuronas S100B, la cual se libera a la sangre en el trauma y sus niveles altos sugieren daño tisular y sangrado intracraneano. Este estudio podría servir como marcador para definir qué pacientes con anticoagulantes o terapia antiplaquetaria deben ser llevados a tomografía. Si no hay signos de alarma en estos pacientes, no estaría indicada la tomografía de rutina, pero cada paciente debe ser evaluado individualmente para tomar esta decisión⁶⁻⁷.

Los pacientes con pérdida de la conciencia o amnesia del evento, anterior o posterior a este, y que tengan más de 65 años, historia de sangrado o alteraciones de la coagulación o que tengan un mecanismo de trauma de alta energía, deben ser evaluados también con TAC de cráneo en las primeras 8 horas del evento⁶⁻⁷.

La tomografía de cráneo simple es el método de elección para determinar el daño estructural en los pacientes con TEC. La RMN no está indicada inicialmente por su baja sensibilidad para valorar fracturas, el alto costo y el mayor tiempo que se necesita para su realización. Sin embargo, la RMN es más sensible para la valoración de las lesiones intracerebrales no hemorrágicas y para la valoración del daño axonal difuso, y su uso puede ayudar en la valoración del pronóstico del paciente, así como en los casos en que el estado clínico del mismo no sea explicado por los hallazgos de la TC simple. En algunos casos, o cuando hay sospecha de lesión vascular, se recomienda la angiotomografía o la angioresonancia, pero en fases posteriores del estudio del paciente⁸.

Los pacientes que inicialmente fueron considerados de bajo riesgo, deben ser re-examinados para evaluar algún cambio que amerite estudios posteriores. Esta evaluación debe ser enfocada a cambios neurológicos y debe incluir ECG, tamaño y reactividad pupilar, movimientos de extremidades, frecuencia y patrón respiratorio, frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura y saturación de oxígeno. Se recomienda un período de 6 horas como mínimo de observación para un paciente con TEC. Si después de esta nueva evaluación no se considera que el paciente presenta un riesgo importante para una lesión cerebral, se podría definir el alta con instrucciones claras y precisas al paciente y sus acompañantes sobre los signos de alarma que pudieran indicar algún cambio en su condición neurológica, teniendo una adecuada supervisión en el hogar. Esta misma indicación aplica para quienes tienen un TEC leve con EGC de 15/15 y factores de riesgo cuando se toma un TAC de cráneo que se considera con resultado normal⁵⁻⁶.

Por el contrario, en aquellos pacientes con alteraciones en la tomografía, con ECG que no sea de 15 al re-evaluar, que continúe con síntomas o signos de alarma (emesis persistente o cefalea severa), o que tenga otras lesiones de importancia clínica (intoxicación, shock u otros traumas), deben ser hospitalizados para continuar la evaluación de su trauma. Se debe prestar especial atención a los pacientes en observación que presenten uno de los siguientes signos o síntomas⁸:

- Agitación o comportamientos anormales.
- Caída sostenida (al menos por 30 minutos) de 1 punto de la ECG.
- Cualquier caída de 3 puntos o más en respuesta verbal o de apertura ocular, o de 2 o más puntos en respuesta motora.
- Cefalea severa o en aumento o vómito persistente.

- Nuevos signos neurológicos, como asimetría pupilar y alteraciones motoras faciales o de extremidades.

En caso de encontrar algún hallazgo en la tomografía, se debe definir el tipo de lesión y si es o no necesario el manejo quirúrgico de ella.

Lesiones específicas en la tomografía

Hematoma epidural: es por ruptura arterial, principalmente por ruptura de la arteria menígea media o de sus ramas (15% por venas diploicas o de senos venosos). Lesión hiperdensa biconvexa o en forma de lente. El 80% de las veces está asociado a una fractura de cráneo en el sitio del trauma⁹.

Hematoma subdural: producido por lesión de plexos venosos subdurales y venas puente. Se ven como lesiones hiperdensas en forma de semiluna. Se clasifican según el tiempo de evolución de la lesión, en agudos (menos de 24 horas), subagudos (entre 24 horas y 7 días) y crónicos (mayor de 7 días)⁹.

Hematoma intraparenquimatoso: ocurre por trauma directo o contragolpe. Se caracteriza por ser una lesión focal córtico subcortical, usualmente redondeada o elíptica, con edema perilesional y efecto de masa. Presenta complicaciones asociadas al efecto de masa y al edema. Las lesiones más peligrosas son las temporales por la vecindad del uncus al tallo cerebral⁹.

Lesión cerebral difusa: son lesiones que causan retracción de los axones, de la microglia y degeneración de los tractos de sustancia blanca. Su mortalidad global está alrededor de 50%. La tomografía de craneo es anormal en 55% de los pacientes y la resonancia magnética nuclear muestra alteraciones en 95%, aunque en las primeras imágenes tomográficas puede no encontrarse lesión. Las lesiones que se observan en la imagen son hiperdensas pequeñas, menores de 1 cm (corresponden a microsangrados), ubicadas en la sustancia blanca⁹.

Se debe evaluar en cada paciente la indicación que pueda tener para ser llevado a cirugía, según los hallazgos en la tomografía, asociado a la evolución clínica. Los criterios más utilizados para definir el manejo quirúrgico son⁹:

- Hematoma epidural:
 - Hematoma mayor de 30 cc de volumen, independiente de la ECG.
 - Hematoma mayor de 15 cc de grosor.
 - Desviación de la línea media mayor de 5 mm.
 - Cualquier hematoma con ECG menor de 9 puntos con anisocoria.

- Hematoma subdural:
 - Grosor mayor de 10 mm independiente de la ECG.
 - Desviación de la línea media de 5 mm independiente de la ECG.
 - Puntaje de ECG menor de 9 debe tener monitoreo de PIC.
 - Puntaje de ECG menor de 9 + deterioro neurológico de 2 o más puntos entre el trauma y el ingreso.
 - Puntaje de ECG menor de 9 + PIC mayor de 20 y/o pupilas asimétricas o fijas.
- Hematoma intraparenquimatoso:
 - Hematoma con deterioro neurológico, hipertensión intracraneana refractaria o efecto de masa.
 - ECG menor de 8 con contusiones frontales mayores de 20 cm³ y desviación de la línea media mayor de 5 mm y/o compresión de cisternas.
 - Cualquier lesión de más de 50 cm³ de volumen.
- Lesiones de fosa posterior:
 - Cualquier hematoma con efecto de masa o alteración neurológica asociada a la lesión.
 - Efecto de masa: distorsión u obliteración del cuarto ventrículo, compresión o pérdida de las cisternas basales o hidrocefalia obstructiva.

En el manejo del TEC es fundamental tener siempre en cuenta que se trata de un proceso evolutivo, que el paciente que evaluamos al ingreso a urgencias puede no ser el mismo que tengamos en los siguientes minutos, por lo que es importante no descuidar la evaluación seriada y el manejo en ellos. La lesión secundaria está muy relacionada con el manejo que se le da durante las primeras horas al TEC. La hipoxia, la hipotensión y el edema cerebral, que se presentan comúnmente en los primeros minutos u horas posteriores al trauma, aumentan el daño neurológico, por lo que se deben evitar en todo momento estas situaciones⁶⁻¹⁰.

Hay ciertas situaciones que se pueden presentar en los pacientes con TEC y que se deben identificar de manera temprana, pues su diagnóstico y manejo son imprescindibles para la evolución favorable del paciente. Entre las principales complicaciones derivadas del trauma se encuentran⁶⁻¹⁰:

- Edema cerebral: aumento del volumen del parénquima cerebral a expensas del agua, localizado a nivel intersticial o intracelular; ambos producen un aumento de la presión intracraneal por desequilibrio continente-contenido. Pueden presentarse principalmente dos tipos de edema:
 - Edema vasogénico: ocurre por disrupción de la barrera hematoencefálica y es extracelular. En el trauma hay liberación de diferentes sustancias como la histamina, el ácido glutámico y la serotonina, que alteran los sistemas de transporte endoteliales y permiten la salida hacia el espacio intersticial de líquidos y solutos, por lo que la composición del edema es muy similar a la del plasma.

- Edema citotóxico: hay alteración de la permeabilidad de la membrana celular, sobre todo de los astrocitos, que produce un paso de líquidos hacia el interior de las células desde el espacio intersticial. El mecanismo primario es por una alteración de la bomba de ATP Na^+/K^+ dependiente, que excluye al Na^+ y al agua del componente intracelular, así como alteraciones en el mecanismo de regulación del Ca^{++} intracelular. La alteración clínica más común en producir este tipo de edema es la isquemia cerebral.
- Hipertensión endocraneana: el aumento de la presión adentro de la bóveda craneana será el resultado del aumento agudo de alguno o todos los contenidos intracraneanos de los que hablamos anteriormente, llevando a que la manifestación de la hidrocefalia, edema cerebral difuso y/o la hiperemia (o hematoma) sea un aumento sostenido de la presión intracraneana (Doctrina de Monroe-Kelly). Los síntomas de la hipertensión endocraneana son la cefalea persistente, el vértigo y las alteraciones visuales (diplopía principalmente), y sus signos son el deterioro de la conciencia, el papiledema (es tardío, sólo se puede ver después de 6 horas del aumento de la PIC) y el reflejo de Cushing, que es el aumento de la PAM por aumento del tono simpático por aumento de la PIC.
- Hernia de la amígdala cerebelosa: la presión ejercida sobre el tallo en forma descendente o la presión en la fosa posterior (en caso de hematoma cerebeloso) que hace que el tallo arrastre a la amígdala cerebelosa por el agujero magno y comprima el tercio inferior del tallo (el bulbo), causando hipertensión arterial, bradicardia y alteración respiratoria, lo cual es conocido como Tríada de Cushing. La tríada completa sólo se ve en un tercio de los pacientes con esta lesión.
- Herniación del Uncus: ocurre por lesiones en la fosa media, con compresión del tercer par, arteria cerebral posterior y tallo cerebral. El hipocampo termina en forma de uña (uncus) y se sitúa justo al lado del agujero del tentorio (tienda del cerebelo que divide al cráneo en dos cavidades: supra e infratentorial). Por este agujero pasa el tercio superior del tallo cerebral para unirse al cerebro y allí es comprimido por el uncus herniado, lo cual se manifiesta como inconciencia, midriasis ipsilateral y rigidez de descerebración, en ese orden. La compresión persistente va causando una progresiva inconciencia, lo que lleva al paciente a presentar somnolencia, estupor, coma superficial, luego profundo y, por último, muerte cerebral.
- Herniación subfalcina: se evidencia en la tomografía y se presenta por presión de un hemisferio cerebral en forma lateral, empujando al cíngulo por debajo de la hoz cerebral y el cuerpo calloso. No causa síntomas importantes ni tratamiento específico diferente a la descompresión que la está causando.

Lesiones secundarias

Se desarrollan luego del trauma y de forma indirecta. Pueden ser causadas por el mismo trauma y sus consecuencias, o pueden ser causas sistémicas que ocasionan lesión cerebral secundaria. A nivel sistémico, las principales causas de lesión secundaria son⁶⁻¹⁰:

- Hipoxia: por obstrucción de la vía aérea, traumatismo torácico, depresión del centro respiratorio, broncoaspiración, neumonías, etc.
- Hipotensión arterial: especialmente grave cuando llega a fallar la autorregulación del FSC por una caída excesiva de la perfusión cerebral.
- Hipercapnia: provoca vasodilatación, congestión cerebral y aumento de la presión intracraneana. La hipocapnia provoca vasoconstricción, lo que ocasiona isquemia cerebral, por lo que no se debe estimular ésta en las primeras horas del trauma.
- Hipertermia: empeora los efectos de la isquemia cerebral.
- Alteraciones de la glucemia: se consideran negativas tanto la hipoglucemia como la hiperglicemia. La hiperglucemia aumenta el riesgo de morbimortalidad, probablemente por un aumento de la producción de radicales libres, edema cerebral, liberación de aminoácidos excitatorios y acidosis cerebral.
- Hiponatremia: es una complicación común de la enfermedad intracraneal. Produce edema cerebral con el consecuente incremento de presión intracraneal.

Tratamiento

El manejo de los pacientes con TEC debe estar orientado al grado de severidad de la lesión que tenga el paciente, siempre fundamentado en los pilares de manejo que son⁶⁻⁷:

- Prevención de la lesión primaria.
- Atención adecuada en el lugar del incidente y durante el transporte.
- Protocolos de manejo en UCI para evitar lesiones secundarias.
- Uso adecuado y precoz de la cirugía cuando se necesite.
- Control o atenuación de los mecanismos de lesión secundaria.

En términos generales, no se deben atribuir las cifras bajas de la presión arterial a un TEC, pues no hay un sangrado lo suficientemente grande para producir hipotensión, a menos de que exista una gran lesión de escalpe o en estadios terminales del trauma con disfunción medular y colapso cardiovascular en paciente pre mortem⁶⁻⁷.

Manejo inicial

El principal objetivo en el manejo de estos pacientes es prevenir y limitar el daño cerebral secundario y procurar las mejores condiciones para la recuperación cerebral, reduciendo el edema cerebral y evitando el aumento de la PIC. Se debe manejar de acuerdo con los estándares establecidos del soporte vital avanzado al traumatismo (ATLS): comprobar ABC, descartar lesión vital emergente, manejo de la vía aérea con intubación en pacientes que tengan la indicación, soporte ventilatorio y estabilidad hemodinámica, control del dolor y agitación; inmovilización cervical y manejo de otras lesiones (disminución del daño)⁶⁻⁷.

Se debe mantener una oxigenación y perfusión adecuada para evitar las lesiones secundarias, utilizando líquidos intravenosos o soporte vasopresor en caso de necesitarlos. Se debe velar por mantener una óptima oxigenación, perfusión, nutrición y control de glicemia y de temperatura. Como recomendación, se deben evitar la hipotensión (Presión arterial sistólica menor de 90) y la hipoxia (PaO₂ menor de 60 o Saturación menor de 90%)⁶⁻⁷.

La sedación y el soporte ventilatorio son procedimientos que ayudan a disminuir el edema cerebral y el aumento de la PIC, teniendo en cuenta que los cambios fisiológicos inducidos por el cambio de la PCO₂ son temporales⁶⁻⁷.

Se debe asegurar la vía aérea con tubo endotraqueal y ofrecer soporte ventilatorio en los pacientes con¹⁰:

- ECG menor o igual a 8.
- Pérdida de los reflejos laríngeos protectores.
- Falla respiratoria o inminencia de falla (hipoxemia o hipercapnia en gases arteriales).
- Patrón respiratorio irregular.
- Transporte de paciente con fracturas faciales inestables o sangrado abundante en boca.

Terapia hiperosmolar

La administración intravenosa de agentes hiperosmolares se ha vuelto rutinaria en el manejo de la hipertensión intracraneana y los síndromes de herniación. Sin embargo, se sigue investigando el agente óptimo, sus medios óptimos de administración (es decir, la dosis y el bolo frente a la infusión continua) y sus mecanismos de acción precisos⁶⁻¹¹.

El manitol y la solución salina hipertónica son agentes hiperosmolares de uso rutinario. Debe tenerse en cuenta el contexto clínico del paciente para definir su uso. La administración de solución salina hipertónica puede ser peligrosa para un paciente hiponatémico. Aunque el manitol puede usarse como un líquido de reanimación, su efecto diurético es indeseable en los pacientes hipotensos y debe evaluarse la sustitución de la pérdida de volumen intravascular. Aunque se pensaba que el manitol reducía la presión intracraneal mediante la deshidratación cerebral, tanto el manitol como el salino hipertónico reducen la presión intracraneal, al menos en parte, a través de la reducción de la viscosidad sanguínea, conduciendo a un flujo microcirculatorio mejorado de los constituyentes sanguíneos y la consecuente constricción de las arteriolas piales, lo que resulta en una disminución del volumen sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal⁶⁻¹¹.

Aunque la terapia hiperosmolar puede disminuir la presión intracraneal, no hay evidencia suficiente sobre los efectos en los resultados clínicos para apoyar una recomendación específica, o para apoyar el uso de cualquier agente hiperosmolar específico, en pacientes con TEC grave⁶⁻¹¹.

El manitol es eficaz para el control de la ICP elevada a dosis de 0,25 a 1 gr/kg de peso corporal. Se debe evitar la hipotensión arterial (presión arterial sistólica, 90 mmHg). Restringir el uso de manitol antes de la monitorización de ICP a pacientes con signos de hernia transtentorial o deterioro neurológico progresivo no atribuible a causas extracraneales. Las guías colombianas recomiendan el uso de manitol o solución salina hipertónica sin preferencia por ninguna de ellas⁶⁻¹¹.

Ventilación

La ventilación normal es actualmente la meta para los pacientes con TEC grave en ausencia de herniación cerebral, y la presión arterial parcial de CO₂ (PaCO₂) oscila normalmente entre 35-45 mmHg. La PaCO₂ es la medida de los niveles arteriales de dióxido de carbono y depende en gran medida de la tasa metabólica. En condiciones normales, la PaCO₂ es el determinante más poderoso del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el FSC, entre un rango de 20 mmHg y 80 mmHg, una respuesta lineal a la PaCO₂. El flujo sanguíneo cerebral es importante para satisfacer las demandas metabólicas del cerebro. La PaCO₂ baja, por lo tanto, da como resultado un FSC bajo y puede resultar en isquemia cerebral, mientras que altos niveles de PaCO₂ pueden resultar en hiperemia cerebral y alta PIC. Por lo tanto, proporcionar FSC óptimo es importante en condiciones normales y anormales⁶⁻¹¹.

No se recomienda una hiperventilación profiláctica prolongada con PaCO₂ menor o igual de 25 mmHg. Se recomienda la hiperventilación como medida temporal para la reducción de PIC elevada. La hiperventilación debe ser evitada

durante las primeras 24 horas después de la lesión cuando el flujo sanguíneo cerebral se reduce de forma crítica. Si se utiliza hiperventilación, se recomienda realizar mediciones de saturación venosa yugular de O₂ o presión tisular de O₂ para controlar la oxigenación⁶⁻¹¹.

Drenaje del líquido cefalorraquídeo

La colocación de un catéter de derivación ventricular externa en paciente con TEC severo continúa siendo un punto álgido de discusión. Aún hay pocos estudios que demuestren una disminución de la mortalidad de los pacientes con drenaje externo del LCR. Un sistema ventricular de drenaje externo en nivel cero con drenaje continuo de LCR puede considerarse para reducir la PIC de manera más eficaz que el uso intermitente. Se puede considerar el uso de drenaje de LCR para disminuir la PIC en pacientes con una Escala de Coma de Glasgow inicial < 6 durante las primeras 12 horas después de la lesión⁶⁻¹¹.

Sedación, anestesia y analgésicos

Los anestésicos, analgésicos y sedantes son terapias importantes y comúnmente usadas en el TEC agudo por una variedad de razones, incluyendo la profilaxis o el control de la hipertensión intracraneana y las convulsiones. Los barbitúricos tienen una larga historia de ser usados para controlar la PIC, presumiblemente mediante la prevención de movimientos innecesarios, la tos y el esfuerzo contra los tubos, así como la supresión del metabolismo y la alteración del tono vascular cerebral. La disminución del metabolismo cerebral y del consumo de oxígeno se considera neuroprotector en algunos pacientes. Los anestésicos y sedantes, como los barbitúricos, también pueden mejorar el acoplamiento del flujo sanguíneo regional a las demandas metabólicas, lo que resulta en una mayor oxigenación cerebral con menor flujo sanguíneo cerebral y una disminución de la PIC asociada a la disminución del volumen sanguíneo cerebral. Los efectos secundarios de estos medicamentos incluyen hipotensión y disminución del gasto cardíaco, así como un aumento del shunt intrapulmonar, lo que puede conducir a hipoxia. Estos pueden dar lugar a una disminución paradójica de la presión de perfusión cerebral que puede contrarrestar los beneficios de la disminución de la PIC. Además, los anestésicos como el propofol se han asociado con hiperpotasemia, acidosis metabólica, insuficiencia miocárdica, rhabdomiólisis y muerte. La administración de estos medicamentos puede obstaculizar el examen físico y, por lo tanto, puede necesitar otras modalidades de manejo como la monitorización electroencefalográfica continua (EEG)⁶⁻¹¹.

Teniendo en cuenta esto, no se recomienda la administración de barbitúricos para inducir la supresión del estatus medido por EEG ni tampoco como profilaxis contra el desarrollo de la hipertensión intracraneana. Se recomienda la administración de dosis altas de barbitúricos para controlar la PIC refractaria al tratamiento médico y quirúrgico. La estabilidad hemodinámica es esencial antes y durante la terapia con barbitúricos. Aunque se recomienda el propofol para el control de la PIC, no se recomienda para mejorar la mortalidad ni la morbilidad a los 6 meses. Se requiere precaución, ya que la dosis alta de propofol puede producir una morbilidad significativa⁶⁻¹¹.

Hipotermia profiláctica

La hipotermia es una medida reconocida para preservar las células y el tejido en el aumento del metabolismo. La evidencia apoya la administración de hipotermia como estándar de atención para la neuroprotección después del paro cardíaco de los síndromes coronarios agudos. Igualmente tiene la capacidad de disminuir la PIC, pero también tiene riesgos: la coagulopatía, inmunosupresión, arritmias y muerte con hipotermia profunda. Hasta ahora no hay estudios que demuestren el beneficio de esta práctica en el paciente con TEC, por lo que no se recomienda la hipotermia profiláctica⁶⁻¹¹.

Craniectomía descompresiva

La craniectomía descompresiva es la resección quirúrgica de una porción del cráneo, la cual se realiza con el propósito de aliviar la presión intracraneana elevada con la mejoría de los resultados en algunos pacientes específicos con TEC. La mayor parte del debate sobre el papel de la craniectomía descompresiva en el TEC severo se da por una escasez de datos procedentes de ensayos controlados aleatorizados que evalúan esta intervención, en los cuales hay variaciones en cuanto a la técnica, el tiempo de realización y el tipo de pacientes. Hasta el momento no se recomienda la craniectomía bifrontal para mejorar los resultados en la escala de Glasgow extendida a los 6 meses después de la lesión en pacientes con TEC grave con lesión difusa (sin lesiones con efecto de masa) y con elevación de PIC a valores >20 mmHg durante más de 15 minutos dentro de un período de 1 hora que son refractarios a otras terapias. Sin embargo, este procedimiento ha demostrado reducir la PIC y disminuir los días en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se recomienda una craniectomía descompresiva fronto-temporo-parietal grande (no menos de 12 x 15 cm o 15 cm de diámetro) sobre una pequeña para reducir la mortalidad y mejorar los resultados neurológicos en pacientes con TEC grave⁶⁻¹¹.

Esteroides

No se ha encontrado beneficio en el uso de esteroides en pacientes con TEC, por lo que no se recomienda el uso de esteroides para mejorar el resultado o reducir la PIC. En pacientes con TEC grave, las dosis altas de metilprednisolona se asociaron con un aumento de la mortalidad y están contraindicadas⁶⁻¹¹.

Nutrición

Existen estudios que demuestran que el TEC severo se asoció con el aumento del gasto de energía temprano después de la lesión. Se presume que el TEC provoca un aumento intrínseco en el metabolismo y la necesidad de soporte calórico, pero la atención del paciente crítico puede disminuir esta respuesta. Se sabe desde hace mucho tiempo que se observa un aumento de la glucosa en suero después de un estrés severo, y estudios de otras enfermedades críticas han demostrado que controlar esta respuesta con el uso de insulina puede conducir a mejoras significativas en los resultados de pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, se sabe también que el control de las respuestas metabólicas asociado a un control estricto de la glucosa podría tener efectos deletéreos en pacientes con TEC grave. Se recomienda iniciar alimentación de los pacientes para lograr un reemplazo calórico basal al menos en el quinto día después de la lesión para disminuir la mortalidad⁶⁻¹¹.

Antibióticos profilácticos

El TEC severo puede aumentar la susceptibilidad del paciente a la infección debido a la ventilación mecánica necesaria para prevenir la obstrucción de la vía aérea, la broncoaspiración y la hipoxia, además de la monitorización invasiva. Los riesgos de infección como las neumonías asociadas al ventilador y las bacteriemias asociadas a la línea central aumentan en todos los pacientes críticos. Los pacientes sometidos a monitorización de la presión intracraneana pueden tener infecciones relacionadas con el catéter. Datos de 2011 muestran que la neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes con TEC puede ser hasta del 40% y está asociada con la ventilación mecánica prolongada. Es por esto que la traqueostomía temprana se recomienda para reducir los días de ventilación mecánica cuando se piensa que el beneficio general supera las complicaciones asociadas con dicho procedimiento. Sin embargo, no hay evidencia de que la traqueostomía temprana reduzca la mortalidad o la tasa de neumonía nosocomial. Se debe considerar el uso de catéteres impregnados en antibióticos para prevenir las infecciones relacionadas con los catéteres⁶⁻¹¹.

Tromboprofilaxis

Los pacientes con TEC tienen un riesgo significativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV). El TEC se ha asociado con un 54% de incidencia de trombosis venosa profunda sin tratamiento profiláctico y una incidencia del 25% en pacientes con dispositivos de compresión neumática intermitente. La edad, la hemorragia subaracnoidea, el Score de severidad del daño > 15 y la lesión en las extremidades fueron predictores de TVP. Hay un aumento de tres a cuatro veces en el riesgo de TVP en TEC a pesar del uso de profilaxis mecánica o farmacológica. El riesgo de TEV aumenta con la gravedad del trauma. Los pacientes con TEC grave pueden estar en riesgo significativo de TEV debido a la hipercoagulabilidad por la lesión cerebral primaria, por períodos prolongados de inmovilización y por déficits motores focales. Se puede usar heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada a dosis bajas en combinación con profilaxis mecánica. Sin embargo, existe un mayor riesgo de expansión de la hemorragia intracraneal. La profilaxis farmacológica puede considerarse si la lesión cerebral es estable y se considera que el beneficio supera el riesgo de aumento de la hemorragia intracraneal⁶⁻¹¹.

Profilaxis de convulsiones

Pueden producirse convulsiones agudas sintomáticas como resultado de un TEC grave. Tales convulsiones postraumáticas (CPT) se clasifican como tempranas cuando ocurren dentro de los primeros 7 días de la lesión, o tarde cuando ocurren después de 7 días después de la lesión. La epilepsia post-traumática (EPT) se define como convulsiones recurrentes más de 7 días después de la lesión. En los pacientes con TEC grave, la tasa de EPT clínica puede ser tan alta como 12%, mientras que la de las crisis subclínicas detectadas en la electroencefalografía puede ser tan alta como 20% a 25%. Los factores de riesgo para CPT temprana incluyen: escala de Coma de Glasgow 10 o menos, convulsiones inmediatas, amnesia postraumática que dura más de 30 minutos, fractura de cráneo lineal o deprimida, traumatismo penetrante en la cabeza, hematoma subdural, epidural o intracerebral, contusión cortical, edad mayor de 65 años o alcoholismo crónico⁶⁻¹¹.

No se recomienda el uso profiláctico de fenitoína o valproato para prevenir las CPT tardías. La fenitoína se recomienda para disminuir la incidencia de CPT tempranas, cuando se piensa que el beneficio general sobrepasa las complicaciones asociadas con dicho tratamiento. Sin embargo, las CPT tempranas no se han asociado con resultados peores. En la actualidad no hay evidencia suficiente para recomendar levetiracetam en comparación con la fenitoína con respecto a la eficacia en la prevención de las crisis postraumáticas tempranas⁶⁻¹¹.

Monitoreo de la presión intracraneana

Se considera que en el manejo moderno del TEC, el monitoreo de la PIC y su tratamiento se han vuelto una piedra angular. Se recomienda el manejo de pacientes con TEC grave utilizando el monitoreo de la PIC para reducir la mortalidad intra-hospitalaria y en las 2 semanas posteriores a la lesión¹¹.

La PIC debe ser monitorizada en todos los pacientes recuperables con un TEC severo (ECG 3-8 después de la reanimación) y una TAC anormal, es decir, aquella que muestra hematomas, contusiones, hinchazón, herniación o cisternas basales comprimidas. La monitorización de PIC está indicada en pacientes con TEC grave con TAC normal si se observan 2 o más de las siguientes características al momento de la admisión: edad mayor de 40 años, postura motora unilateral o bilateral o PAS menor de 90 mmHg¹¹.

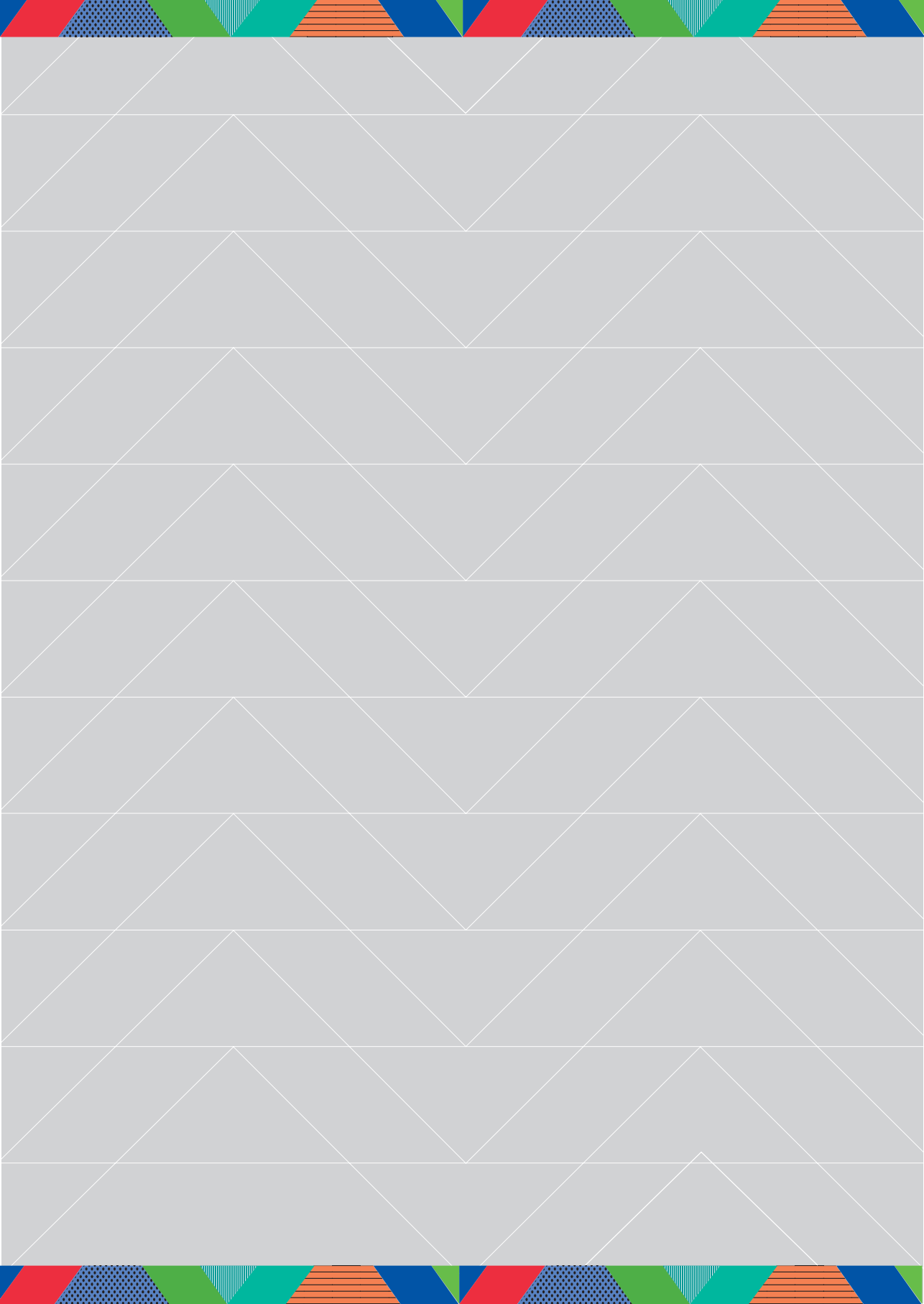
Conclusiones

El trauma encefalocraneano es un problema de salud pública con altas tasas de morbilidad y mortalidad, el cual necesita un manejo emergente desde el momento del trauma y el ingreso a urgencias, con el fin de impedir o reducir al mínimo la lesión irreversible cerebral. Es indispensable un diagnóstico adecuado, un enfoque orientado a disminuir las lesiones secundarias y un tratamiento óptimo de las posibles complicaciones que se pueden presentar. El pronóstico de los pacientes con TEC ha mejorado gracias al manejo enfocado en la fisiopatología del trauma, tratar de disminuir la lesión secundaria, lograr una adecuada estabilización hemodinámica, controlar la vía aérea y al manejo quirúrgico cuando se requiere. Sigue siendo una prioridad social la prevención primaria de las lesiones para disminuir el impacto de la enfermedad.

Bibliografía

1. González ML, García A. Trauma Encefalocraneano. Revista Mexicana de Anestesiología. 2013;36:186-193.
2. Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2010;91(11):1637-40.
3. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet Neurol. 2008;7(8):728-41.
4. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. Br J Anaesth. 2007;99(1):4-9.

5. Bhat R, Hudson K, Sabzevari T. An Evidence-Based Approach To Severe Traumatic Brain Injury. *Emergency Medicine Practice*. 2008;10(12):1-24.
6. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Early management of severe traumatic brain injury. *Lancet*. 2012;380(9847):1088-98.
7. Alted E, Bermejo S, Chico M. Actualizaciones en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave. *Med. Intensiva*. 2009;33(1):16-30.
8. National Clinical Guideline Centre (UK). *Head Injury: Triage, Assessment, Investigation and Early Management of Head Injury in Children, Young People and Adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
9. The Brain Trauma Foundation, The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Indications for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma*. 2000;17(6-7):479-91.
10. Cabrera A, Martínez O, Ibarra A, Morales R, Laguna G, Sánchez M. Traumatismo craneoencefálico severo. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2009;23(2):94-101.
11. Carney N, Totten A, O'Reilly C, Ullman J, Hawryluk G, Bell M, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. [Internet]. New York: The Brain Trauma Foundation; 2016 [citado 20 de abril de 2017]. 244 p. Disponible en: https://braintrauma.org/uploads/03/12/Guidelines_for_Management_of_Severe_TBI_4th_Edition.pdf





La ética y el cuidado intensivo

STELLA MARÍA NAVARRO ESTRADA¹

Un sitio frecuente donde se encuentran diversos dilemas éticos es el interior de las unidades de cuidados intensivos. Ante la toma de decisiones en situaciones cercanas a la muerte y el compromiso del paciente por su enfermedad es necesario retomar definiciones básicas y conceptos éticos fundamentales, comprender las características especiales del consentimiento informado en pacientes en cuidados intensivos para pasar a analizar los problemas de fin de vida en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI).

Conceptos básicos

Salud

La ética médica es el marco que delimita el ejercicio de la medicina, pero en cuidados intensivos tenemos que tener en cuenta ciertos aspectos específicos de salud. La definición vigente de la OMS (1) no se ha modificado desde 1948: *"La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades"*.

Dado que este estado es inalcanzable, se ha propuesto una nueva definición que pasaría a ser determinada no por el concepto de enfermedad sino por la vida del paciente: *"La capacidad de adaptarse y autogestionarse al enfrentarse a retos de índole físico, mental y social"*².

1 Médico Anestesiólogo, subespecialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Clínica Universitaria Bolivariana
Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

Calidad de vida

La OMS define la calidad de vida como (3):

"la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto que está influido por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con su entorno".

En el concepto de calidad de vida importan no sólo los conceptos cuantificables, como las escalas de la calidad de vida, sino también la percepción personal. De manera similar, para la dignidad humana, inherente a todos los seres humanos vivos, considerar una situación como "indigna" también tiene ciertos matices individuales, por lo que no corresponde al médico tomar decisiones sobre la vida de un paciente porque considere que su calidad de vida está muy disminuida o bajo el argumento de que tener que vivir esa situación se consideraría, según el profesional de salud, "*indignante*".

Daño

Desde la época socrática nos acompaña un principio fundamental: *primun non nocere* (ante todo no hacer daño). Esta máxima se basa en el respeto a la dignidad humana y a la calidad de vida, por lo que el daño o el mal ya no se definen únicamente desde una perspectiva técnica, sino desde lo que un resultado implica para un paciente⁵.

El concepto de daño debe ser analizado hoy en día no sólo en relación a la lesión corporal, sino también ante el gran desarrollo de la tecnología que ha evidenciado la necesidad de considerar aspectos básicos que van más allá del concepto de enfermedad y que se orientan hacia el ser humano⁵.

Conceptos éticos relevantes

Principio de justicia

Las intervenciones en salud cada vez consumen mayores recursos económicos, lo que ha llevado a que los Estados tengan que tomar decisiones en materia de distribución. Esto implica no sólo dar a cada quien lo que le corresponde, sino

también que todos tengan por igual la posibilidad de acceder a los recursos necesarios. Se reconocen dos grandes problemas de justicia distributiva respecto a la salud⁶:

- La regulación del acceso a los servicios sanitarios.
- La distribución de los recursos médicos escasos.

Principio de beneficencia

En medicina el principio de beneficencia es la base sobre la que se fundamenta el acto médico. Sin embargo, en un mundo donde la tecnología ofrece grandes avances para lograr la supervivencia sin mejorar al mismo tiempo la calidad de vida de los pacientes, se debe considerar no sólo lo que científicamente se considera correcto, sino también lo que el paciente considera válido para sí mismo⁶.

Principio de autonomía

Antes de su aparición, el acto médico se consideraba bueno o malo según el concepto del profesional y éste decidía lo que consideraba más beneficioso para el paciente (lo que deviene en un acto de paternalismo). Pero, teniendo en cuenta el desarrollo del concepto de libertad del ser humano, se vio la necesidad de considerar la voluntad y el juicio del paciente sobre las decisiones que incumben a su salud y su cuerpo. De esta manera, los conceptos de bien (beneficencia) y mal (no maleficencia) se definen en torno la autodeterminación del paciente. Los requisitos de la autonomía son tres en principio⁶:

1. La capacidad o competencia: se refiere a un estado mental que permita al individuo hacer un análisis lógico, racional y basado en sus valores acerca de la información que posee para tomar la mejor decisión.
2. El conocimiento: el paciente requiere la mejor información disponible para poder tomar la decisión más adecuada, por lo que depende en gran parte del médico. Un error frecuente ha sido considerar que el paciente no tiene la "capacidad" para comprender la información que se le presenta. Si bien la información médica es muy técnica, la responsabilidad de este proceso recae principalmente sobre el médico, quien debe buscar que el paciente comprenda lo relevante para tomar decisiones que sean apropiadas para él.
3. La libertad: este punto busca que los pacientes no queden obligados a tomar decisiones terapéuticas basados en la coerción, que puede darse por figuras autoritarias o por relaciones de poder (incluye ahí la relación médico-paciente) en pacientes que se encuentran en situaciones vulnerables.

Principio de no maleficencia

En la contraposición entre la salud y la enfermedad hemos equiparado el concepto de enfermedad con daño, sin considerar el efecto que tiene el tratamiento, las implicaciones de vivir con una enfermedad o los cambios en el estilo de vida sobre una persona, así como el daño potencial que a veces esto mismo representa⁶.

Aquí aparece un concepto de daño que es diferente al concepto aprendido a través de la medicina. Al no transfundir a un Testigo de Jehová, por ejemplo, se respeta su autonomía y su dignidad, que cobija la libertad religiosa, la cual en este caso considera una transfusión como un daño aún mayor que la muerte⁷.

En este punto es necesario recordar que el médico y el paciente juzgan el daño de manera diferente. Lo que es daño para uno puede no serlo para el otro, y cuando esto ocurre se debe respetar la dignidad de ese ser humano, aunque esto implique un resultado que se juzgaría como insatisfactorio o insuficiente desde el punto de vista académico. Esto le permite al paciente la posibilidad de rechazar terapias cuando éstas no le brindan beneficios desde su concepto de calidad de vida. Como dice nuevamente la corte constitucional en una de sus sentencias: "Nada tan cruel como obligar a una persona a subsistir en medio de padecimientos oprobiosos, en nombre de creencias ajenas, así una inmensa mayoría de la población las estime intangibles. Porque, precisamente, la filosofía que informa la Carta se cifra en su propósito de erradicar la crueldad"⁸.

Las causas comunes de daño en el contexto de medicina serían⁸:

- La enfermedad: al afectar la vida de los individuos.
- Las intervenciones médicas: no sólo por error médico, sino por sus consecuencias (amputación, deformidad).
- Vulneración al ser humano (dignidad, libertad y dependencia): a veces son de mayor impacto para el paciente que la misma enfermedad, y ha sido el origen de la crítica de la sociedad a la medicina "deshumanizada".

El consentimiento informado

Más allá de ser un documento, el consentimiento es realmente un proceso en el que no sólo se busca una autorización a un procedimiento, sino también garantizar y respetar la autonomía del paciente, dándole los elementos necesarios para que éste escoja entre opciones que se le ofrecen aquellas que le generen el menor daño. "El consentimiento informado consiste en la explicación, a un paciente atento y mentalmente competente, de la naturaleza de su enfermedad, así como del

balance de los efectos de la misma y los riesgos y beneficios de los procedimientos terapéuticos recomendados, para a continuación solicitarle su aprobación para ser sometido a esos procedimientos. La presentación de la información al paciente debe ser comprensible y no sesgada; la colaboración del paciente debe ser conseguida sin coerción y el médico no debe sacar ventaja de su potencial dominancia psicológica sobre el paciente⁹.

En los elementos que constituyen un consentimiento informado válido es necesario considerar las condiciones que dependen del paciente¹⁰:

Precondiciones:

- Competencia para comprender y decidir:
 - La posesión del paciente de una escala de valores en qué fundamentar sus decisiones.
 - Capacidad para comprender y comunicar información.
 - Capacidad para razonar y discutir acerca de la propia opción.
- Voluntariedad en la decisión:
 - Intencionalidad.
 - Conocimiento.
 - Ausencia de control (o coerción) externo e interno.

Elementos de la información:

- Revelación, (información material).
- Recomendación de un plan.
- Comprensión (de los puntos 3 y 4).

Elementos del consentimiento:

- Decisión (en favor o no del plan).
- Autorización (del plan elegido).

Sobre la capacidad o competencia

En cuidados intensivos es muy frecuente que el paciente se encuentre de manera transitoria con su capacidad disminuida, ya sea por efectos de medicamentos, por daño neurológico, estado de delirio u otros trastornos psiquiátricos. Si se tienen dudas sobre la capacidad del paciente, el médico podrá, si lo considera necesario, hacer una evaluación de la capacidad del paciente para tomar

decisiones, para lo que existen diversos protocolos evaluativos; el más aceptado para estos casos es el MacCAT-T¹¹.

En los casos en que el paciente no es capaz de decidir por sí mismo, existen tres maneras posibles en las que se puede abordar esta situación¹²:

1. Criterio subjetivo: cuando el paciente ha expresado su voluntad con anticipación, bien sea verbalmente o por escrito. Se seguirán entonces las directrices que el paciente indicó antes de perder la capacidad.
2. Criterio de juicio sustitutivo: en este caso, un sustituto toma la decisión que tomaría el paciente en caso de que fuera capaz. La decisión la toma el sustituto basado en el conocimiento previo que él tenga del paciente sobre sus valores y concepto de calidad de vida. En estos casos la decisión representa lo que sería la voluntad del paciente si pudiera participar de este análisis, así como su autodeterminación.
3. Criterio del mayor beneficio: en este caso un sustituto también decide, pero dado a que muchas personas no han proporcionado argumentos serios acerca de cómo desearían ser tratados, los sustitutos no tienen una guía segura para realizar un juicio sustitutivo. Los sustitutos deben entonces intentar elegir la opción que constituya el mejor interés para el paciente, según criterios objetivos y socialmente consensuados, buscando exclusivamente su protección y bienestar. El sustituto deberá tener en cuenta factores como el alivio del sufrimiento, la preservación o la restauración de la funcionalidad y la calidad y duración de la vida

Problemas de fin de vida en unidad de cuidados intensivos

La medicina ha tenido un gran desarrollo en el último siglo, donde se ha hecho gran énfasis en la posibilidad de curar enfermedades y prolongar la vida. Sin embargo, a pesar de estos avances, los fines de la medicina siguen siendo los mismos¹³:

- Curar.
- Prevenir las enfermedades.
- Aliviar el sufrimiento.
- Cuidar o atender de la mejor manera posible a los que tienen que morir.

Según las proyecciones actuales, más el 80% de la población en el 2020 va a morir en un hospital o en un centro especializado para el cuidado de pacientes, y de estos es necesario considerar que, en el último año de su vida, más del 30% habrá estado en cuidados intensivos¹⁴.

De ahí que el final de la vida siga siendo objeto de la medicina, sometido a las mismas normas éticas de “ante todo, no hacer daño”, buscando no sólo mejorar la salud, sino mantener la calidad de vida, respetando siempre la dignidad humana y teniendo en cuenta la responsabilidad que genera la tecnología en la vida humana: “Márcapasos, respiradores, máquinas de diálisis por solo mencionar algunas sustituyen estructuras biológicas convirtiendo al ser humano cada vez más en un cyborg, un híbrido biológico – máquina donde ambos sistemas son necesarios para que se mantenga lo que entendemos bajo el concepto de vida”¹⁵.

Definiciones

Limitación del esfuerzo terapéutico

La limitación del esfuerzo terapéutico (LET) consiste en no iniciar determinadas medidas o retirarlas, al estar instauradas, cuando éstas ya no cumplen con el objetivo que se buscaba con el tratamiento. Se considera en el marco de medidas extraordinarias o desproporcionadas para la finalidad terapéutica que se plantea en un paciente con mal pronóstico vital y/o mala calidad de vida¹⁶. Este concepto se ha modificado en algunas partes a la reorientación terapéutica, ya que implica tácitamente dejar de realizar tratamientos cuando en realidad lo que se busca es ajustar los tratamientos a las solicitudes (válidas) del paciente o sus representantes, aceptando que uno de los desenlaces más probables que suceda es que el paciente fallezca¹⁶:

- No inicio de terapias: se continúa manejo actual, pero se deciden cuáles terapias adicionales se van a implementar. Se puede, por ejemplo, continuar con el soporte vasopresor, pero decidir no intubar.
- Retiro de terapias: se decide suspender terapias que se consideran que no van a prestar el beneficio esperado. En estos casos se recomienda iniciar un adecuado manejo paliativo. Se puede, por ejemplo, suspender el soporte ventilatorio, garantizando mantener un nivel de sedación adecuado.
- Las decisiones de LET no son de “todo o nada”. Se puede decidir, por ejemplo, suspender la terapia dialítica, no reiniciar vasopresores, no realizar reintervenciones quirúrgicas, completar el ciclo antibiótico y continuar con el soporte ventilatorio.
- La intención de LET no implica que el paciente tenga que fallecer. Incluso si hay tendencia a la mejoría se puede replantear un nuevo esquema de LET o pasar nuevamente a manejo curativo.

Reorientación del Esfuerzo Terapéutico

Para evitar una mala interpretación de la expresión “Limitación del Esfuerzo Terapéutico”, que puede entenderse como dejar de hacer tratamientos y abandonar al paciente, la Reorientación del Esfuerzo Terapéutico refleja el paso de la terapia curativa, cuando ésta deja de ser efectiva o se convierte en desproporcionada hacia los cuidados paliativos¹⁷.

Encarnizamiento terapéutico

La RAE define el término “encarnizamiento” como: “crueldad con que alguien se ceba en el daño de otra persona”¹⁸. Esta manera de muerte también se conoce en ámbitos técnicos como distanasia, y ha generado una reacción en la sociedad que solicita, entonces, la posibilidad de tener una “muerte digna” ante el temor de verse sometidos a lo que muchos reconocen como una vida artificial o, en peores casos, una tortura. El encarnizamiento no sólo se considera como éticamente inaceptable, sino que el fundamento de los derechos humanos y el marco de la constitución colombiana buscan precisamente erradicar esto: la crueldad¹⁹.

Actores en la toma de decisiones

Paciente

Competente: se le debe preguntar expresamente sobre su voluntad. Pocas personas desean realizar un documento acerca de preferencias específicas de tratamiento, y lo que desean es continuar recibiendo cuidado. Es importante mostrar que aquello que es considerado para los pacientes como peor que la muerte difiere mucho de la percepción del médico⁹, aunque también vale la pena recalcar que, ante una enfermedad, muchas personas logran adaptarse y superar situaciones muy complejas, fenómeno que los paliativistas reconocen dentro del marco de la resiliencia²⁰.

Voluntad anticipada: es poco frecuente en nuestro país que se manifieste previamente la voluntad del paciente en caso de enfermedad, ya sea en forma de documento o en video²⁰.

Paciente con competencia disminuida: ya sea por enfermedad de base, enfermedad actual, uso de medicamentos u otros, entrarían terceros a tomar decisiones²⁰.

Representantes

Representantes de pacientes previamente competentes: deben entrar a considerar factores del paciente como su voluntad (previamente) manifiesta, historia de vida, plan de vida y entorno. Para actuar de acuerdo a su rol de representante, deben aplicar el criterio de juicio sustitutivo, donde el sustituto toma la decisión que el paciente tomaría en caso de que fuera capaz²¹.

Representantes de pacientes incompetentes: aplica el criterio de mayor beneficio, donde deben entonces intentar elegir la opción que constituya el mejor interés para el paciente, según criterios objetivos y socialmente consensuados, buscando exclusivamente su protección y bienestar²².

Personal asistencial

Médicos:

- En caso de fracaso en las terapias se debe evitar caer en el encarnizamiento terapéutico. Se nos hace un especial llamado a analizar *“bajo qué criterios se está tomando esta decisión, más de índole académico, o estamos realizando juicios personales acerca de lo que consideramos calidad de vida sin tener en cuenta la opinión de nuestros pacientes acerca de si consideran válida o no su propia existencia”*. En estos casos, se deben considerar alternativas como la limitación del esfuerzo terapéutico y/o los cuidados paliativos²³.
- Si la solicitud de limitar tratamientos nace desde la mirada del médico, procurar mantener la interdisciplinariedad e informarlo al paciente y/o representante y a todo el personal asistencial involucrado en el manejo²³.
- Ante la solicitud por parte del paciente o representantes deben estudiar su pertinencia, mantener una adecuada comunicación y, en caso de duda, elevar el caso a comité de ética o instancias legales²³.

Personal de enfermería y terapeutas, entre otros: detectar situaciones que ameriten reorientar terapias y velar por el control adecuado de síntomas

El estado colombiano

Existe no sólo una legislación que permite la eutanasia, sino que además la ley Consuelo Devis Saavedra (ley 1733 de 2014) permite, dentro del marco legal,

“desistir de manera voluntaria y anticipada de tratamientos médicos innecesarios que no cumplan con los principios de proporcionalidad terapéutica y no

representen una vida digna para el paciente, específicamente en casos en que haya diagnóstico de una enfermedad en estado terminal crónica, degenerativa e irreversible de alto impacto en la calidad de vida²⁴.

La iglesia católica

Dado que un alto porcentaje de la población colombiana profesa la fe católica y muchas instituciones de salud también tienen un carácter confesional, se presenta la postura de la iglesia ante la suspensión de terapias desde el concepto de medidas desproporcionadas²⁵:

- “En estas situaciones, cuando la muerte se prevé inminente e inevitable, se puede en conciencia renunciar a unos tratamientos que procurarían únicamente una prolongación precaria y penosa de la existencia”.
- “Ciertamente existe la obligación moral de curarse y hacerse curar, pero esta obligación se debe valorar según las situaciones concretas; es decir, hay que examinar si los medios terapéuticos a disposición son objetivamente proporcionados a las perspectivas de mejoría”.
- “La renuncia a medios extraordinarios o desproporcionados no equivale al suicidio o a la eutanasia; expresa más bien la aceptación de la condición humana ante la muerte”.

Fin de vida en cuidados intensivos

Morir en el siglo XXI

Ante los avances de la tecnología y la posibilidad de implementar medidas de soporte de órganos vitales existen varias maneras de morir¹³:

- Muerte “natural”: ausencia de tratamiento que pueda detener el proceso de muerte.
- Maniobras fallidas de reanimación y fracaso en el tratamiento: fallecimiento a pesar de tecnologías y tratamientos disponibles.
- Obstinación terapéutica (encarnizamiento terapéutico o distanasia): se prolongan medidas de reanimación más allá de la posibilidad de éxito.
- Limitación del esfuerzo terapéutico (LET): ya sea por solicitud expresa o desde el punto de vista médico, se llega a estas decisiones cuando una terapia se considera fútil.

- Manejo paliativo: aplica realmente para cualquier etapa de tratamiento, incluyendo la fase curativa.
 - Control de síntomas: la sed, la disnea, el dolor, la ansiedad y el hambre se consideran los principales síntomas a controlar.
 - Sedación terminal: se busca reducir la conciencia del paciente como única manera de controlar un síntoma refractario, como por ejemplo la disnea, aplicando la ley de doble efecto. Aunque se aplica en estados terminales, no siempre su desenlace final es la muerte del paciente.
- Muerte bajo la intención de acabar con la vida: independiente del estado de la enfermedad, el objetivo final de la intervención es que el paciente fallezca.
 - Eutanasia activa: bajo ciertos parámetros, es una situación legalmente permitida en nuestro país.
 - Suicidio asistido: aunque es legal en muchas partes del mundo, en nuestro país ésta conducta, junto con la inducción al suicidio, son consideradas punibles.

Intervenciones médicas

Según lo anterior, se pueden clasificar las intervenciones médicas según su intención final, ya que muchas terapias pudieran tener, en algunos casos, una intención curativa (ventilación no invasiva en paciente con crisis asmática, por ejemplo), de control de una enfermedad crónica (ventilación no invasiva en paciente con EPOC) o control de síntomas (ventilación no invasiva como puente a manejo paliativo terminal)¹³:

- Intención curativa: se considera la recuperación al estado previo del paciente. Éste es un objetivo frecuente en la medicina. Pero en cuidados intensivos es necesario no obstinarse con este fin dado que permite caer frecuentemente en *encarnizamiento terapéutico*.
- Intención de control de daños asociados a enfermedad: se busca prolongar la vida de un paciente con patología avanzada, pero se acepta que en caso de no presentar respuesta satisfactoria se deben reorientar terapias.
 - Comprender deterioro y repercusiones.
 - Retirar terapias y/o no iniciar nuevas terapias.
- Intención de control de síntomas: pacientes que ingresan a la UCI y durante su estancia se determina que su condición es terminal o hay una solicitud válida de LET.
 - Adaptación a adecuado control de síntomas y acompañamiento en fase terminal.
 - Sedación paliativa.
- Intención que el paciente fallezca.

Conclusiones

- Las decisiones en cuidados intensivos deben estar basadas no sólo en concepto académico de enfermedad, sino que también deben considerar aspectos como la salud, la calidad de vida y, ante todo, el respeto la dignidad humana.
- Los conceptos de bien y mal son determinados desde los valores y la calidad de vida del paciente: de allí la importancia de la autonomía.
- La autonomía del médico le permite decidir cuáles son las intervenciones que considera que se deben ofrecer o no, y puede rechazar aquellas que considere que son injustas, generen daño o no sean beneficiosas.
- En cuidados intensivos pocos pacientes preservan la capacidad o competencia para tomar decisiones: en caso de que no hayan dejado directrices previas o un documento de voluntades anticipadas, las decisiones se toman basadas en el criterio de juicio sustitutivo, el cual intenta representar los intereses del paciente, o, en caso de no tener ninguna información, en el criterio de mayor beneficio.
- Las situaciones de fin de vida en cuidados intensivos posiblemente aumenten en frecuencia con el paso de los años.
- La limitación del esfuerzo terapéutico es una intervención aceptada ética y legalmente al final de la vida, mientras que las situaciones de encarnizamiento terapéutico son completamente inapropiadas
 - La limitación del esfuerzo terapéutico:
 - Puede realizarse por retiro o no inicio de terapias.
 - Puede ser una decisión médica o del paciente y/o sus representantes.
 - Debe ir acompañada de un adecuado control de síntomas.
 - Debe comunicarse a todos los involucrados en este proceso.
- La intencionalidad de los actos médicos debe ser clara y reflejarse en la historia clínica.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Documentos básicos [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014. [citado 17 de abril de 2017]. 216 p. Disponible en: <http://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-sp.pdf?ua=1#page=7>
2. Huber M, Knottnerus JA, Green L, van der Horst H, Jadad AR, Kromhout D, Leonard B, Lorig K, et al. How should we define health? *BMJ*. 2011;343:d4163.
3. The World Health Organization Quality of Life Assessment: Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403-1409.
4. Urzúa A, Caqueo A. Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto. *Ter Psicol*. 2012;30(1),61-71.

5. Siurana JC. Los principios de la bioética y el surgimiento de una bioética intercultural. *Veritas*. 2010;(22)121-157.
6. Beauchamp M, Childress J. Principios de Ética Biomédica [Internet]. 1 ed. Barcelona: Editorial Masson; 1999:1-20 [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_agronomia/Produccion_Animal/Produccion_Animal/Bioetica.pdf.
7. Gracia DM. Cuestión de principios. *Estudios de bioética*. 1997:19-42.
8. Corte constitucional Colombia. Sentencia C-239/97 - Homicidio Por Piedad- Elementos / Homicidio Pietístico O Eutanásico / Homicidio Eugenesico. [Internet]. Bogotá; 1997 [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1997/c-239-97.htm>
9. Beauchamp T, Faden R. Information Disclosure. Ethical Issues. *Encyclopedia of Bioethics*. Waren Thomas Reich. 1995;3:1225-1241.
10. Vidal S. Competencia para la toma de decisiones en la práctica clínica. *Jurisprudencia Argentina* Nro 6166, Bs As, 1999:58-68.
11. Lorda PS. La capacidad de los pacientes para tomar decisiones: una tarea todavía pendiente. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 2008;28(2):327-350.
12. Barrio IM, Lorda PS. Criterios éticos para las decisiones sanitarias al final de la vida de personal incapaces. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2006;80(4):303-315.
13. Mendez V. Sobre Morir: eutanasias, derechos, razones. Madrid: Editorial Trotta; 2002. [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=76750>.
14. Gomes B, Higginson IJ. Where people die (1974--2030): past trends, future projections and implications for care. *Palliat Med*. 2008;22(1):33-41.
15. Haraway D. A Cyborg Manifesto: Science, Technology, and Socialist-Feminism in the Late Twentieth Century in *Simians, Cyborgs and Women: The Reinvention of Nature*. [Internet]. New York: Routledge; 1991. [citado 17 de abril de 2017]. pp.149-181. Disponible en: <http://faculty.georgetown.edu/irvinem/theory/Haraway-CyborgManifesto.html>.
16. Herreros B, Palacios G, Pachó E. Limitación del esfuerzo terapéutico. *Rev Clin Esp*. 2012;212(3):134-140.
17. Restrepo MH. Cuidado paliativo: una aproximación a los aspectos éticos en el paciente con cáncer. *Persona y Bioética*. 2005;9(2):6-45.
18. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española [Internet]. Madrid: Real Academia Española; 2016. [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=F1UmMh0>.
19. Corte constitucional Colombia Sentencia C-239/97. Homicidio Por Piedad- Elementos / Homicidio Pietístico O Eutanásico / Homicidio Eugenesico [Internet]. Colombia. [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/1997/c-239-97.htm>.
20. Hawkins NA, Ditto PH, Danks JH, Smucker WD. Micromanaging death: process preferences, values, and goals in end-of-life medical decision making. *Gerontologist*. 2005;45(1):107-17.
21. Rubin EB, Buehler AE, Halpern SD. States Worse Than Death Among Hospitalized Patients With Serious Illnesses. *JAMA Intern Med*. 2016;176(10):1557-1559.
22. Lorda PS. La capacidad de los pacientes para tomar decisiones: una tarea todavía pendiente. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq*. 2008;28(2):327-350.
23. Mak YYW, Elwyn G, Finlay IG. Patients voices are needed in debates on euthanasia. *BMJ: British Medical Journal*. 2003;327(7408):213-215.

24. Ley 1733, de 8 de septiembre de 2014 [Internet]. Bogotá:República de Colombia - Gobierno Nacional; 2014:1-5. [citado 17 abr 2017]. Disponible en: <http://wsp.presidencia.gov.co/Normativa/Leyes/Documents/LEY%201733%20DEL%2008%20DE%20SEPTIEMBRE%20DE%202014.pdf>.
25. Juan Pablo II. Carta Encíclica Evangelium Vitae [Internet]. 1995 [citado 17 de abril de 2017]. Disponible en: https://w2.vatican.va/content/john-paul-ii/es/encyclicals/documents/hf_jp-ii_enc_25031995_evangelium-vitae.html.



UROGINECOLOGÍA Y PISO PÉLVICO

Vejiga hiperactiva

JUAN CARLOS CASTAÑO BOTERO¹, MATILDE HENAO VELÁSQUEZ²

El término de vejiga hiperactiva se empleó por primera vez en el informe de estandarización de terminología de la Sociedad Internacional de Continencia (International Continence Society, ICS) de 1988 para describir una condición crónica definida por medio de los estudios urodinámicos como “hiperactividad del detrusor”. Esta se refiere a la presencia de contracciones involuntarias del detrusor durante la fase de almacenamiento o cistometría de este estudio de diagnóstico. Posteriormente, en el informe de estandarización de la ICS de 2002, se definió el término de vejiga hiperactiva como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de urgencia con o sin incontinencia, aumento de la frecuencia de micciones (más de 8 micciones en 24 horas) y nicturia. La presencia de estos síntomas deben ocurrir en ausencia de factores patológicos que pudiesen desencadenarlos (infección urinaria, cálculos vesicales, tumores uroteliales, etc.). Es importante, entonces, tener claro que los pacientes con vejiga hiperactiva pueden o no tener hiperactividad detrusora cuando se les realiza un estudio urodinámico¹.

Epidemiología

Se han realizado dos grandes estudios poblacionales para determinar la prevalencia de la vejiga hiperactiva en Europa y los Estados Unidos: el EPIC y el NOBLE, respectivamente. En Europa el estudio sugiere que la prevalencia de síntomas de vejiga hiperactiva en la población (empleando la definición de la ICS) se aproxima

1 Médico especialista en Urología de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

2 Residente de Urología

al 12%, y que aproximadamente el 50% de estas personas tienen una alteración significativa de la calidad de vida a causa de dichos síntomas².

En la encuesta poblacional de los EEUU, con una muestra de 5.204 adultos mayores de 18 años de edad, representativos de la población de los EEUU por sexo, edad y región geográfica, se determinó que la prevalencia global de vejiga hiperactiva entre los hombres era del 16% y en las mujeres del 16,9%. Adicionalmente se señaló que la vejiga hiperactiva estaba en prevalencia por encima de otras patologías crónicas, como la hipertensión arterial y la diabetes³.

En cuanto a costos, la vejiga hiperactiva constituye una gran carga para el sistema de salud, como puede verse en los países desarrollados en los que el tratamiento está incluido de manera regular en los sistemas de salud. Tanto el diagnóstico como el tratamiento de la vejiga hiperactiva acarrea un gran costo para el sistema, especialmente en los pacientes incontinentes. El estudio NOBLE permitió estimar el costo total de la vejiga hiperactiva en 12,02 mil millones de dólares al año³.

La vejiga hiperactiva tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de las personas que la padecen. Aproximadamente el 65% de los pacientes refieren que se ven limitados al momento de realizar sus actividades cotidianas, como ir de compras, atender reuniones sociales, etc., sintiéndose “atados” al hogar¹.

Fisiopatología

La fisiopatología de la vejiga hiperactiva es poco entendida actualmente. Se sabe que alteraciones y cambios a diferentes niveles, como el cerebral, el espinal y vesical (músculo y suburotelio), están implicados en la aparición de los síntomas.

Síntomas

Es importante diferenciar los diferentes términos asociados a los síntomas de la vejiga hiperactiva. Estos son^{1,2}:

- Urgencia: deseo imperioso de orinar y difícil de diferir.
- Frecuencia: aumento del número de micciones al día (según la ICS, más de 8 veces).
- Incontinencia urinaria de urgencia: pérdida involuntaria de orina precedida de la sensación de urgencia urinaria.
- Nicturia: necesidad de despertar en la noche a orinar.

En este capítulo nos referiremos a los puntos claves de la innervación y biología molecular de la vejiga hiperactiva.

Inervación

El sistema urinario tiene representación a todos los niveles del sistema nervioso central y periférico: es axial; como la corteza cerebral motora, aloja aquellos centros encargados de la inhibición de los estímulos aferentes que llevan la información del deseo miccional, contribuyendo a que la micción sea un proceso voluntario. A nivel espinal, las vías espinoreticulares llevan la información eferente de los centros superiores y la aferente que proviene del tracto urinario bajo, haciendo integración a nivel medular en los centros simpáticos (hipogástrico, T10-L2), parasimpático (pélvico, S2-S4) y somático (pudendo, S2-S4). A nivel del suburotelio, las fibras C llevan la información de la sensación dolorosa vesical secundaria a fenómenos inflamatorios o neuropáticos, y las fibras nerviosas A delta llevan la sensación de distensión de las paredes vesicales.

Neurotransmisores y receptores

Existen múltiples estructuras a nivel molecular relacionadas con el funcionamiento del tracto urinario. A nivel vesical, los receptores muscarínicos M1, M2 y M3 tienen que ver con la contracción detrusora estimulada por el sistema parasimpático. Los receptores Beta adrenérgicos tienen la función opuesta de relajación por acción del sistema simpático. En el tracto de salida los receptores alfa, cuya función es la continencia, se encargan de mantener un tono que facilite el almacenamiento de orina. Hasta ahora la mayoría de terapias farmacológicas dirigidas al manejo de las disfunciones vesicales están encaminadas a estimular o inhibir dichos receptores o sus neurotransmisores. Sin embargo, en los últimos años se han identificado otros de estos mismos receptores que pudiesen facilitar o modular el funcionamiento del tracto urinario bajo; la mayoría de ellos están localizados en el suburotelio, tales como los receptores purinérgicos PX1 y PX2, los receptores TRPV y el complejo proteico SNARE, relacionado con la liberación de acetilcolina en la terminación nerviosa.

Etiología de la vejiga hiperactiva

El músculo liso detrusor contiene receptores muscarínicos de los subtipos M2 y M3. Aunque los receptores M3 suponen solamente el 20%-30% del total de los receptores, estos son los principales responsables de la contracción normal durante

la micción. En contraste sigue sin estar claro el papel de los receptores M2, los cuales son los que predominan. En determinados estados patológicos, los receptores M2 podrían contribuir a la contracción de la vejiga. Aunque se ha demostrado que la obstrucción infravesical, el daño neurológico y la diabetes alteran las respuestas farmacológicas del músculo detrusor, en la actualidad sigue siendo objeto de debate la importancia de los receptores M2 en estos procesos. La vejiga hiperactiva se puede dividir en dos grandes grupos según su etiología.

Hiperactividad vesical neurogénica

Es aquella secundaria a la alteración de los diferentes centros de control del sistema nervioso como consecuencia de una patología neurológica. De esta manera, hay pérdida del control voluntario miccional, aumento de los intervalos entre las micciones e incontinencia urinaria. Entre los ejemplos de patologías que generen hiperactividad neurogénica vesical podemos encontrar la esclerosis múltiple, los infartos o hemorragias cerebrales y las lesiones medulares congénitas o adquiridas, entre otros.

Hiperactividad vesical idiopática

La mayoría de los casos de hiperactividad vesical se clasifican como “sin causa demostrable”. Es por ello que se denominan idiopáticos.

Diagnóstico de la vejiga hiperactiva

Generalidades

Son pocos los pacientes que acuden a la atención primaria con síntomas de vejiga hiperactiva como causa principal de su consulta. La mayoría de veces han pasado de 6-12 meses de inicio de los síntomas o han ocurrido situaciones de alguna manera embarazosas o que les genera vergüenza, lo que los lleva a consultar con el médico. Es importante para el médico de atención primaria estar consciente de la presencia de la patología y de su impacto en la calidad de vida para poder interrogar adecuadamente al paciente respecto a su “salud vesical”, al uso de herramientas para objetivizar los síntomas (tales como los diarios miccionales), la realización de test de rutina (como el uroanálisis), un adecuado examen físico y al uso racional de instrumentos de diagnóstico de la dinámica miccional, como la urodinamia, fundamentales para enfocar adecuadamente el diagnóstico^{1,2}.

Cuestionarios

Se han diseñado múltiples cuestionarios; muchos de ellos no específicos de la enfermedad. Recientemente se ha desarrollado el cuestionario OAB-V8, el cual puede ser empleado por médicos de atención primaria. El cuestionario tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 82%. Los puntajes iguales o por encima de 8 señalan que el paciente tiene una probabilidad de tener vejiga hiperactiva del 95%. Este cuestionario permite a los médicos generales determinar cuáles pacientes se beneficiarían por recibir tratamiento (Tabla 1)⁴.

Tabla 1. Cuestionario OAB-V8.

ESCALA OAB-V8

Las preguntas que encontrará a continuación se refieren a las molestias que Ud. puede sentir debido a algunos síntomas de vejiga. Algunas personas sienten molestia

Por favor, rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto ha sentido molestias en relación con cada síntoma. Sume los números para obtener una puntuación total y anote esta puntuación en las casillas del final.

¿Hasta qué punto ha sentido molestias debido a ...	Nada	Un poco	Algo	Bastante	Mucho	Muchísimo
1. tener que orinar con frecuencia en las horas del día?	0	1	2	3	4	5
2. tener deseos molestos de orinar?	0	1	2	3	4	5
3. tener deseos repentinos de orinar con poco o ningún aviso?	0	1	2	3	4	5
4. tener pérdida accidental de pequeñas cantidades de orina?	0	1	2	3	4	5
5. tener que orinar por la noche?	0	1	2	3	4	5
6. despertarse por la noche porque tenía que orinar?	0	1	2	3	4	5
7. tener un deseo incontrolable de orinar?	0	1	2	3	4	5
8. tener pérdida de orina asociada con un fuerte deseo de orinar?	0	1	2	3	4	5
¿Es usted un hombre?	Si usted es un hombre, añada 2 puntos a su puntuación					

--	--

**Si su puntuación es 8 o más, usted podría tener vejiga hiperactiva.
Hay tratamientos eficaces para ello. Usted puede querer hablar de sus síntomas con algún profesional sanitario.**

*Imagen de libre uso.

Examen físico

La exploración física debe hacerse de manera detallada. Es importante hacer una valoración general de diferentes factores, como la presencia de obesidad y de patologías neurológicas, entre otros. La exploración abdominal debe descartar la presencia de cicatrices secundarias a cirugías anti-incontinencia previas, signos de retención urinaria (globo vesical palpable)^{1,2}.

El examen físico genitourinario y del piso pélvico debe incluir en el hombre la exploración del tono del esfínter anal y la realización del examen rectal para descartar hiperplasia de la próstata como factor obstructivo. En la mujer es importante valorar la fuerza de contracción de la musculatura pelviana por medio del tacto vaginal y la contracción voluntaria de dichos músculos durante el examen. Todo esto debe ser registrado en la historia de la paciente. Se debe explorar adicionalmente la presencia de prolapsos de los órganos pélvicos. El método de graduación recomendado actualmente es el POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) de la ICS. Se debe valorar la presencia de hipermovilidad uretral y pedir a la paciente que tosa o que realice una maniobra de valsalva para evidenciar la presencia de incontinencia urinaria de esfuerzos^{1,2}.

En la exploración neurológica es de gran importancia descartar la presencia de signos de disrafismo oculto a nivel de la zona lumbosacra (mancha de pelo, seno dérmico, asimetría del pliegue interglúteo, etc.). Se debe valorar la integridad de las raíces sacras explorando sus neurodermatomas, tanto en la parte sensitiva como en la motora, así como la sensibilidad perianal, la contracción voluntaria del tono anal, el tono anal y los reflejos anal superficial y bulbocavernoso^{1,2}.

Ecografía de vías urinarias

Es de gran importancia para descartar anomalías anatómicas, tumores y cálculos. En la vejiga hiperactiva cobra gran valor la medición del volumen urinario residual postmiccional⁵.

Urodinámica

Las técnicas y estudios que componen un estudio urodinámico son⁵:

1. Uroflujometría.
2. Cistometría.
3. Estudio de presión/flujo.
4. Presiones de fuga.

5. Electromiografía del esfínter uretral.
6. Videurodinámica.

Los estudios urodinámicos se indican en aquellos pacientes con⁵:

1. Sintomatología urinaria mixta (por ejemplo: urgencia, frecuencia e incontinencia de esfuerzos).
2. Sospecha de disfunción miccional.
3. Pacientes considerados para cirugía del cuello vesical.
4. Cirugías de incontinencia urinaria fallidas.
5. Trastornos neurológicos.
6. En aquellas pacientes con falla a los tratamientos conservadores (por ejemplo: fisioterapia del piso pélvico, medicación anticolinérgica para síntomas de urgencia, etc.)

A continuación se presenta una descripción detallada de la cistometría, ya que esta constituye el estudio más importante en la valoración de pacientes con vejiga hiperactiva.

Cistometría

Luego de la realización de la flujometría se introduce un catéter especial y se mide el residuo post-miccional. A través de ese catéter se mide la presión intravesical y se perfunde líquido para reproducir la fase de llenado vesical (cistomanometría). Esta exploración mide la relación entre la presión y el volumen de la vejiga durante el llenado vesical^{5,6}.

Dado a que la presión intra-abdominal se transmite a la vejiga, se introduce un catéter rectal para evitar esta influencia. La presión desarrollada por el músculo detrusor se obtiene restando la presión abdominal (medida por la sonda rectal) de la presión vesical (medida por la sonda uretral)^{5,6}.

La cistomanometría estudia la fase de llenado vesical y se realiza mediante el llenado con un fluido, el cual suele ser agua destilada o suero fisiológico, a una velocidad constante y a través de un catéter transuretral 7 fr, aunque puede hacerse a través de una sonda supra-púbica. El llenado se hace con contraste yodado en el caso de realizarse un estudio video-urodinámico^{5,6}.

Esta exploración nos aporta datos relacionados con la sensación, capacidad y acomodación vesical, pudiendo registrarse además la existencia de contracciones involuntarias. El paciente debe ir informando a lo largo del estudio acerca de las sensaciones del llenado, siendo imprescindible para la correcta interpretación de

esta prueba la adecuada comunicación del que realiza la exploración con el paciente^{5,6}.

Durante la realización de una cistomanometría se valoran los siguientes datos⁵⁻⁶:

Capacidad vesical: volumen vesical en el que el paciente tiene grandes deseos de orinar. Capacidad vesical normal en el adulto: entre 300 y 550 ml. En el niño esta capacidad es menor, ya que está relacionada de forma lineal con la edad. Una de las fórmulas para calcular la capacidad vesical en niños es: $(\text{edad} + 2) \times 30$.

Presión vesical de llenado: presión vesical que corresponde a la capacidad máxima. Capacidad vesical normal: por debajo de 30 cm H₂O a máxima capacidad.

Acomodación vesical (compliance): relación entre el volumen y la presión vesical. La acomodación vesical es la medida que nos permite conocer la distensibilidad vesical. El valor de la acomodación resulta de dividir el volumen vesical con la presión, pudiendo hacerse de forma instantánea o continua (incrementos de volumen frente a incrementos de presión, DV/DP).

La alteración de la acomodación vesical se debe a cambios en la pared vesical (fibrosis con aumento de la proporción de colágeno). Estos cambios suceden a diferentes patologías, como la vejiga neurogénica, obstrucción crónica, radioterapia, etc. La compliance se expresa en ml/cm H₂O.

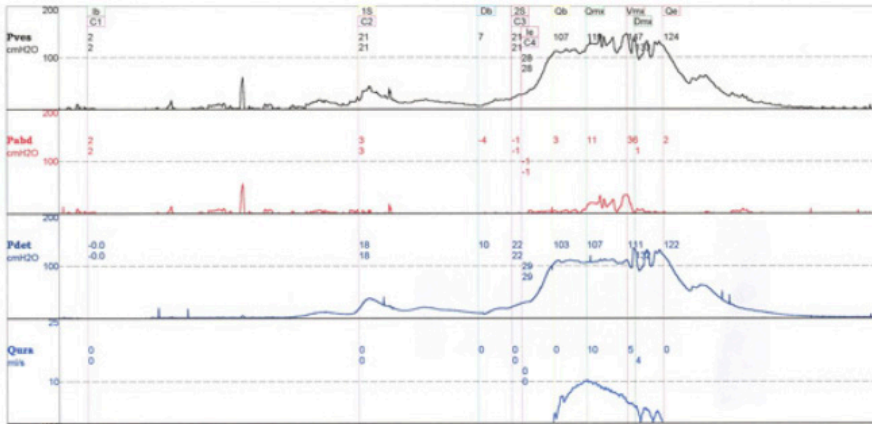
La sensación vesical: se mide a lo largo del llenado vesical registrando la primera sensación, el primer deseo miccional, deseo fuerte o de repleción y cualquier episodio de urgencia durante el llenado^{5,6}.

De acuerdo a lo anterior la vejiga puede clasificarse como hipersensible, hiposensible o normosensible.

Actividad detrusora

Existencia de contracciones involuntarias del detrusor (hiperactividad del detrusor): actividad del detrusor fásica y no voluntaria, independiente de su amplitud y que se produce durante la fase de llenado vesical (Figura 1)^{5,6}.

Figura 1. Hiperactividad del detrusor.



*Imagen de libre uso.

Habitualmente producen una sensación de urgencia miccional y pueden acompañarse de escape urinario durante el estudio o incluso desencadenar la micción de forma involuntaria.

Desde el punto de vista urodinámico, en la hiperactividad del detrusor hay que observar la amplitud de la misma (la presión que llega a desarrollar el detrusor), aunque el fenómeno es independiente de dicha amplitud. También se debe observar el volumen vesical a la que se produce la contracción.

La hiperactividad del detrusor puede manifestarse como un aumento de presión tónico que a veces es de difícil diferenciar cuando coexiste una acomodación vesical disminuida.

Si dicha actividad del detrusor se observa en el contexto de una enfermedad neurológica, esta se denomina hiperactividad del detrusor neurógena (denominada anteriormente hiperreflexia vesical) y se encuentra en diferentes tipos de lesiones del sistema nervioso, como en infartos o tumores cerebrales o en lesiones medulares suprasacras y de comportamiento espástico.

Cuando no existe patología neurógena, la hiperactividad del detrusor puede ser idiopática o secundaria a patologías, tales como la obstrucción del tracto urinario inferior u otros procesos (litiasis, inflamaciones, tumores, etc.).

Las contracciones involuntarias del detrusor durante la cistomanometría se consideran patológicas. Es importante diferenciar el término de hiperactividad del detrusor de la vejiga hiperactiva. Como vimos anteriormente, el primero constituye un hallazgo de tipo urodinámico, pero cuando hablamos de vejiga hiperactiva nos estamos refiriendo a un síndrome clínico constituido por los síntomas de urgencia y frecuencia urinaria acompañados o no de urge-incontinencia⁷.

Incontinencia urinaria de esfuerzo: se define como la pérdida urinaria con el aumento de la presión abdominal sin estar acompañada de contracción del detrusor.

En el caso de la incontinencia urinaria de esfuerzo, nos dará importante información sobre el origen de la misma (incontinencia de esfuerzo por hipermovilidad uretral o por incompetencia esfinteriana) mediante la medida de la presión abdominal de fuga, la cual es la mínima presión abdominal o vesical a la que se produce una pérdida urinaria. Habitualmente se realiza a una repleción vesical media (200 ml) y cada 50 ml de líquido infundido hasta demostrar el escape de orina o hasta que el paciente manifieste la máxima sensación de llenado.

La presión abdominal de fuga se mide con la paciente en bipedestación, haciendo que la paciente realice lentamente la maniobra de valsalva hasta que se aprecie escape de orina. También se puede medir con la tos.

Si con la valsalva no hay fuga, se le debe decir a la paciente que tosa. La presencia de escape de orina con el esfuerzo durante la cistometría se denomina incontinencia urodinámica de esfuerzos según el último consenso de estandarización de la ICS⁷.

La presión de fuga menor de 60-65 cm H₂O es sugestiva de déficit esfinteriano intrínseco, y la presión por encima de 90-100 cm H₂O indicaría indemnidad del complejo esfinteriano, siendo la hipermovilidad uretral el origen de la incontinencia-. Entre ambos valores se encontrarían las pacientes con afectación uretral intrínseca en grado variable por variadas patologías.

Cistometría normal

Una cistometría en una vejiga normal mostraría^{5,6}:

1. Residuo de orina menor a 50 ml.
2. Primer deseo miccional entre 150 y 200 ml.
3. Capacidad vesical cistométrica (tomado por el deseo miccional máximo): por encima de 400 ml.

4. Poca o ninguna elevación de la presión detrusora durante el llenado (adecuada compliance).
5. Ausencia de contracciones detrusoras durante el llenado.
6. Ausencia de escape de orina con la tos o valsalva.

Finalmente, es importante tener en cuenta que la cistometría es quizás el estudio más importante en el análisis de las patologías del piso pélvico en la mujer, ya sean estas por debilidad (incontinencia urinaria, prolapsos, etc.) o por hipertensión (obstrucción), si bien hasta ahora los estudios realizados no han demostrado una correlación directa entre los hallazgos urodinámicos y los resultados de los diferentes tratamientos. El conocimiento de todos los datos aportados por la cistometría en el manejo de las pacientes con patología del piso pélvico proporciona información vital para definir entre las diferentes modalidades existentes para su corrección y puede constituir una herramienta médico-legal de gran valor.

Tratamiento de la vejiga hiperactiva

Tratamiento no farmacológico

Las mejores tasas de éxito se consiguen al emplear un esquema apropiado de tratamiento médico no farmacológico, solo o en asociación a un tratamiento farmacológico. Los tratamientos no farmacológicos son sencillos, fáciles de implementar, de bajo riesgo y económicos. Por ello deben emplearse como terapia primaria en todos los pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva⁸⁻¹⁰.

Ejercicios de musculatura pélvica (ejercicios de Kegel): tienen como objetivo fortalecer los músculos del piso pélvico y reforzar el reflejo del piso pélvico, lo cual genera una inhibición de las contracciones involuntarias del detrusor durante los episodios de urgencia o urgeincontinencia. En el caso de las mujeres estos pueden ser indicados de manera sencilla introduciendo uno o dos dedos en el canal vaginal y pidiéndole que realice una contracción de la musculatura (pubocoxígeos). Se deben realizar de 2 a 3 sesiones de 10 minutos por día, contrayendo durante 5 segundos y relajando por 10. Este tipo de ejercicios ha demostrado ser eficaz en casos de incontinencia urinaria de esfuerzos, de urgencia y mixta. Adicionalmente mejora la vida sexual de las pacientes y su calidad de vida⁸⁻¹⁰.

Manejo de líquidos: es importante controlar la ingesta excesiva de líquidos que se ha demostrado como una de las causas de síntomas de vejiga hiperactiva en un número importante de pacientes⁸⁻¹⁰.

Reeducación vesical: Esta consiste en incrementar los intervalos entre micciones en aquellos pacientes con frecuencia urinaria aumentada o en realizar micciones programadas cada 2-3 horas en aquellos pacientes con hábito miccional retencionista. Es de gran ayuda para la realización de este tipo de terapias indicar al paciente que lleve un diario miccional⁸⁻¹⁰.

Tratamiento farmacológico

Los medicamentos antimuscarínicos constituyen la piedra angular del tratamiento farmacológico de la vejiga hiperactiva. Todos ellos han sido evaluados en ensayos clínicos aleatorizados, arrojando un nivel de evidencia grado I de la clasificación de Oxford⁸.

Este tipo de medicamentos ejercen su acción por bloqueo competitivo de los receptores muscarínicos. En la vejiga existen 3 tipos de estos receptores: M, M2 y M3. El medicamento ideal es aquel que sea más selectivo de los receptores M3, ya que los efectos adversos son menores y la tolerancia por el paciente es mayor. Existen receptores muscarínicos en otras partes del organismo, como en el cerebro (M1, M3, M4 y M5), las glándulas salivares (M1 y M3), el corazón (M2), el músculo liso gastrointestinal (M2 y M3) y en los ojos (M3 y M5). La amplia distribución de estos receptores en el cuerpo explica la frecuencia de efectos adversos en los cuales se incluyen trastornos cognitivos, taquicardia, boca seca, constipación y glaucoma no tratado. Su uso está contraindicado en pacientes con retención urinaria, gástrica o con glaucoma. De igual manera deben ser empleados con extrema precaución en pacientes de edad avanzada debido al riesgo de deterioro cognitivo y alteraciones del sueño⁹.

Medicamentos antimuscarínicos con nivel de evidencia I para su uso en vejiga hiperactiva y sus dosis⁸:

- Oxibutinina: 2,5-5 mg dos a tres veces al día.
- Oxibutinina XL: 10 mg una vez al día.
- Tolterodina: 2 mg dos veces al día.
- Tolterodina XR: 4 mg una vez al día.
- Trospio: 20 mg una vez al día.
- Darifenacina: 7,5-15 mg una vez al día.
- Solifenacina: 5-10 mg una vez al día.

Mirabegrón: es un medicamento con un mecanismo de acción diferente a los antimuscarínicos. Funciona como agonista adrenérgico beta 3, el cual opera a través de la relajación del músculo liso de la vejiga para prevenir las contracciones involuntarias y, adicionalmente, mejorar los síntomas de llenado, tales como la frecuencia, la urgencia y la incontinencia de urgencia. En estudios

clínicos representa una opción superior al placebo y con adecuada tolerabilidad sin producir el efecto adverso de boca seca que con frecuencia hace que se descontinúen los antimuscarínicos. Representa una opción para pacientes en quienes se presenta una intolerancia a los antimuscarínicos¹⁰.

Tratamiento quirúrgico de la vejiga hiperactiva

La cirugía en la hiperactividad vesical se ha reservado para aquellos pacientes denominados "refractarios" al tratamiento rehabilitador o al farmacológico. Sin embargo, no existen criterios claros aún establecidos para categorizar a un paciente en este grupo. Por otro lado, para hablar de refractariedad se ha tomado como un tiempo mayor de 3 meses o el empleo de 3 tipos diferentes de medicamentos sin respuesta a los mismos.

Los tratamientos quirúrgicos de la vejiga hiperactiva se pueden resumir en:

- Cistoplastia de aumento.
- Neuromodulación sacra.
- Inyección de toxina botulínica.

Cistoplastia de aumento: esta se basa en el principio de que es posible, mediante la bivalvación de la vejiga funcionalmente hiperactiva y la introducción de un segmento de intestino, producir una vejiga con mayor capacidad y con menor presión al final del llenado. El segmento intestinal más comúnmente empleado para este fin es el íleon. La cistoplastia de aumento es una cirugía mayor y actualmente, dentro de los tratamientos quirúrgicos, no se considera como tratamiento de primera línea, esta se reserva principalmente para aquellos pacientes con vejiga neurogénica en quienes existan factores de riesgo para el deterioro del tracto urinario superior (vejigas de baja compliance, reflujo vesicoureteral, etc.). Entre los problemas asociados a la cistoplastia de aumento con intestino están la producción de moco, las infecciones, la necesidad de cateterismo intermitente limpio de manera indefinida, la predisposición a la malignización y los trastornos metabólicos que generalmente son leves y subclínicos.

Neuromodulación sacra: consiste en la modulación de la dinámica del tracto urinario inferior por medio de la estimulación eléctrica de las raíces sacras (generalmente de la raíz S3). El procedimiento se realiza en dos etapas: la primera, también conocida como período de prueba, supone la implantación de un electrodo por vía percutánea generalmente guiado por fluoroscopia, pero que también se puede hacer con guía ecográfica; este electrodo, una vez implantado, se conecta a un generador de pulsos externo, el cual, de acuerdo a unos parámetros de estimulación establecidos por el urólogo (amplitud, frecuencia y ancho de pulso), genera

unas respuestas o una variación en los síntomas del paciente. Esta prueba dura alrededor de 1-2 semanas y se considera positiva si se consigue una mejoría del 50% de los síntomas del paciente. Cuando la prueba es positiva se lleva al paciente a una segunda etapa, la cual consiste en la implantación de un generador de pulsos definitivo que se implanta a nivel subcutáneo, generalmente en la región de la nalga o en la pelvis. Este generador de pulsos se denomina InterStim (medtronic).

El mecanismo de acción de la neuromodulación sacra no se conoce con exactitud, pero existen dos teorías para explicarlo: la primera habla de una activación directa de las fibras nerviosas eferentes en relación a los músculos uretrales estriados del esfínter que, de manera refleja, generan una relajación del detrusor. La segunda habla de una activación selectiva de las vías aferentes que causan inhibición a nivel espinal y supraespinal. Adicionalmente, existe amplia evidencia de que la activación de las aferentes somáticas sacras genera efectos positivos en los reflejos de almacenamiento y vaciamiento de la vejiga.

La neuromodulación sacra en urología es aceptada actualmente para el tratamiento de la urgencia urinaria, el síndrome de urgencia-incontinencia y la retención urinaria no obstructiva. Existe también evidencia clínica de su aplicación en vejiga neurogénica secundaria a lesiones medulares incompletas y esclerosis múltiple. También se ha estudiado su aplicación en el tratamiento del síndrome de vejiga dolorosa, dolor pélvico crónico, vulvodinia y dispareunia crónicas.

Estimulación percutánea del nervio tibial posterior: es otra técnica de neuromodulación sacra. Emplea una aguja fina como electrodo percutáneo temporal a nivel del nervio tibial posterior, y se utiliza debido a que este comparte el mismo origen de donde emergen los nervios sacros que inervan la vejiga. Ha demostrado igualmente una tasa de éxito entre el 60% y el 80%¹¹. Requiere sesiones diarias para el control de los síntomas y representa una opción segura y no invasiva para el manejo de la vejiga hiperactiva^{12,13}.

Inyección intravesical de toxina botulínica: el mecanismo de acción de la toxina botulínica en la vejiga hiperactiva está basado en el bloqueo a nivel de la placa neuromuscular de la liberación de las vesículas de acetilcolina mediante la ruptura de la proteína SNAP 25 del complejo proteico SNARE, el cual se encarga de la liberación de dichas vesículas una vez que ingresa calcio a la célula tras los cambios en los potenciales de membrana después de un estímulo nervioso. El efecto de la toxina botulínica a este nivel genera una denervación transitoria, con lo cual se inhiben las contracciones involuntarias del detrusor y mejoran los síntomas de hiperactividad vesical. A nivel de la vejiga el efecto de la toxina botulínica puede durar de 6 a 9 meses, tras los cuales, si hay recaída de los síntomas, se puede llevar al paciente a una reinyección.

El procedimiento se realiza por vía endoscópica utilizando un cistoscopio rígido o flexible e inyectando directamente la toxina directamente en las paredes vesicales una vez diluida esta con solución salina. La dosis recomendada para la hiperactividad vesical idiopática son 100 unidades, mientras que para la hiperactividad vesical neurogénica es de 200 unidades.

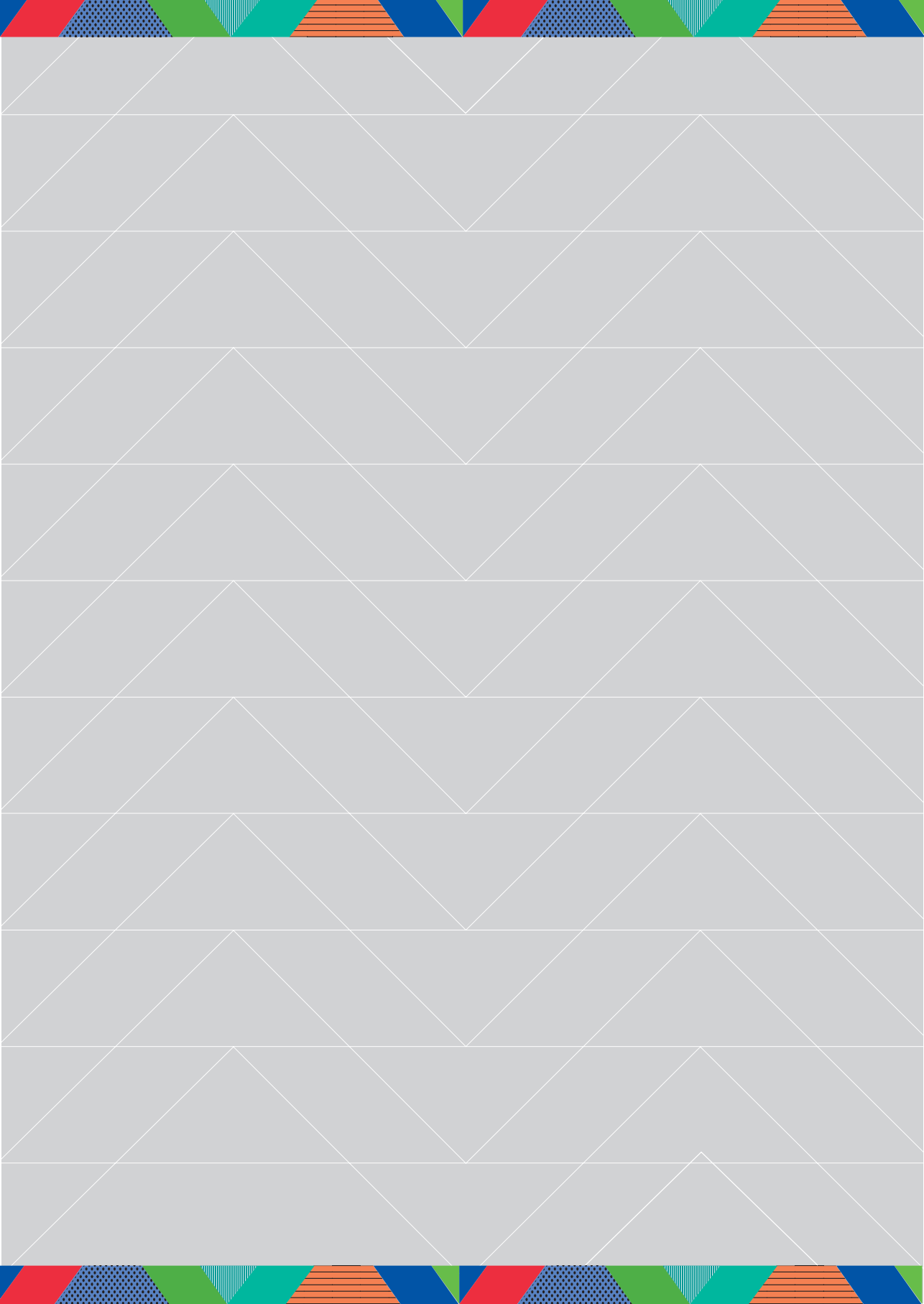
Los diferentes estudios han demostrado un efecto positivo en los diferentes síntomas de hiperactividad vesical, en los parámetros urodinámicos (capacidad vesical máxima, presión del detrusor durante el llenado y capacidad vesical a la primera contracción detrusora) y en los diferentes parámetros que miden la calidad de vida de los pacientes tras la inyección.

Entre los efectos adversos están la infección urinaria o hematuria tras la realización del procedimiento y la retención urinaria, la cual requeriría cateterismo vesical hasta en el 20% de los pacientes¹⁴.

Bibliografía

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(1):116-26.
2. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006;50(6):1306-14;discussion 1314-5.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003;20(6):327-36.
4. Coyne KS, Zyczynski T, Margolis MK, Elinoff V, Roberts RG. Validation of an overactive bladder awareness tool for use in primary care settings. *Adv Ther.* 2005;22(4):381-94.
5. Shepherd AM, Powell PH, Ball AJ. The place of urodynamic studies in the investigation and treatment of female urinary tract symptoms. *J Obstet Gynecol.* 1982;3(2):123-125.
6. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988;114:5-19.
7. Sand PK, Dmochowski R. Analysis of the standardisation of terminology of lower Urinary tract dysfunction: report from the standardization Sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodynam.* 2002;21:167-78.
8. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol.* 2004;3(1):46-53.
9. Drutz HP, Appell RA, Gleason D, Klimberg I, Radomski S. Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1999;10(5):283-9.

10. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):17-30.
11. Peters KM, Carrico DJ, Wooldridge LS, Miller CJ, MacDiarmid SA. Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. *J Urol*. 2013;189(6):2194-201.
12. Stewart F, Gameiro LF, El Dib R, Gameiro MO, Kapoor A, Amaro JL. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD010098.
13. Moosdorff-Steinhauser HF, Berghmans B. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation on adult patients with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2013;32(3):206-14.
14. Castaño JC. Toxina botulínica. Una nueva herramienta para el urólogo. *Urología Colombiana*. 2006;15(3):55-60.





Infección del tracto urinario recurrente en la mujer no embarazada

LUIS FERNANDO TRUJILLO GALLEGO¹, CARLOS ANDRÉS AGUDELO RESTREPO², YURANI MARÍN CARDONA³

Las infecciones del tracto urinario (ITU) recurrentes son un problema serio para los sistemas de salud debido al impacto que representan en términos de morbilidad, hospitalizaciones y costos, además del efecto sobre la resistencia antimicrobiana asociado a la prescripción de antibióticos terapéuticos y profilácticos. Algunos grupos poblacionales son más afectados por las ITU recurrentes que otros, dentro de los que sobresalen las mujeres embarazadas y no embarazadas, así como los usuarios de sondas vesicales^{1,2}.

En mujeres de los Estados Unidos el riesgo de sufrir un episodio de ITU a lo largo de su vida oscila entre el 53% y el 60%, de las cuales un 25% tendrán más de dos episodios de ITU. Los costos atribuibles a estas infecciones superan los 2.000 millones de dólares anuales para el sistema de salud. La prevención de las recurrencias es fundamental para mejorar la calidad de vida de las pacientes, disminuir las hospitalizaciones, mitigar el costo y minimizar el impacto del uso de antibióticos en la resistencia bacteriana^{1,2}.

1 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Uroginecología y Piso pélvico de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

2 Médico Internista, subespecialista en Infectología de la Clínica Universitaria Bolivariana. Magíster en Epidemiología. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

3 Residente de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana

Definiciones

Infección del tracto urinario

Presencia de síntomas urinarios bajos (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, dolor suprapúbico y urgencia urinaria, entre otros) y/o altos (fiebre, dolor en flanco o fosa renal) asociados a un cultivo de orina con el crecimiento significativo de un patógeno urinario. En mujeres jóvenes con un primer episodio de infección urinaria baja el criterio del cultivo puede ser reemplazado por una respuesta clínica favorable al tratamiento antibiótico³.

Bacteriuria asintomática

Presencia de un conteo significativo de bacterias en la orina sin los síntomas de una infección del tracto urinario³.

Infección urinaria recurrente

Dos ITU documentadas por urocultivo en un período de 6 meses o tres ITU en 12 meses³.

Recaída

Reurrencia producida por el mismo microorganismo que produjo la infección original⁴.

Reinfección

Reurrencia producida por un microorganismo diferente al que produjo la infección original o por el mismo microorganismo aislado luego de un urocultivo pos-tratamiento negativo o después de dos semanas de un tratamiento antibiótico efectivo⁴.

Fisiopatología

En la mayoría de los casos, las ITU recurrentes son reinfecciones producidas por microorganismos provenientes del tracto gastrointestinal que siguen la ruta ascendente gracias a factores genéticos, comportamentales, anatómicos y/o funcionales existentes en las mujeres afectadas⁵. El evento crítico en estos casos es la colonización del introito vaginal por los uropatógenos de la flora fecal, principalmente *Escherichia coli*⁶. Sin embargo, en un número significativo de pacientes se ha demostrado la persistencia de la misma cepa de *E. coli* en la vejiga. Estas cepas tienen factores particulares de virulencia que favorecen la persistencia en la vejiga y la recurrencia de las ITU⁷.

Factores genéticos

En familiares mujeres de pacientes con ITU recurrente se ha demostrado una mayor incidencia de ITU que sugiere la existencia de ciertos factores hereditarios, entre ellos una distancia de la uretra al ano menor, la expresión reducida del receptor de interleucina 8, bajos niveles de 25-hidroxi vitamina D y la asociación de ITU con los grupos sanguíneos no secretores, A, B y AB. En este último caso, las mujeres pertenecientes a estos grupos sanguíneos expresan glucoproteínas únicas en las células epiteliales vaginales a las que se adhiere la *E. coli* a través de las fimbrias P⁸⁻¹⁰.

Factores comportamentales

Las relaciones sexuales son uno de los principales factores de riesgo para ITU recurrentes en mujeres premenopáusicas, debido al efecto mecánico de la penetración que favorece la colonización vaginal por *E. coli* y la entrada de los microorganismos a la uretra. El mayor número de relaciones sexuales y una nueva pareja sexual aumentan el riesgo de ITU⁵.

El uso de anticonceptivos, especialmente los espermicidas, pero también los anticonceptivos orales y diafragmas, se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia de las ITU. El uso de espermicidas altera la flora vaginal y favorece la colonización por *E. coli*^{4,5}.

Factores anatómicos y funcionales

El hipoestrogenismo en la menopausia resulta en adelgazamiento del epitelio vaginal y en una disminución de las cantidades de glucógeno, convirtiendo la

cavidad vaginal en un medio hostil para los lactobacilos, por lo que su número disminuye. El aumento del pH vaginal debido a la pérdida de la población de lactobacilos favorece la colonización de la zona por los uropatógenos provenientes del tracto gastrointestinal⁶.

Los patrones de vaciamiento disfuncionales, en especial los que tienen aumento del tono del esfínter externo durante la micción, se han asociado con ITU recurrente¹¹.

La obstrucción y/o la estasis urinaria, independientemente de la causa, afectan el vaciamiento vesical y aumentan el volumen residual, el cual sirve como medio para el crecimiento bacteriano y favorece la recurrencia de las ITU. Dentro de las causas de obstrucción se encuentran factores mecánicos, como la urolitiasis, las neoplasias pélvicas, la estenosis uretral, el cistocele y el prolapso de piso pélvico, pero también son causas obstructivas frecuentes las alteraciones funcionales por vejiga neurogénica secundarias a diabetes mellitus, a patologías de médula espinal (mielomeningocele, trauma, etc.) o de sistema nervioso central (enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, parálisis cerebral, etc.)⁶.

En los pacientes trasplantados, el uso de dispositivos invasivos, como sondas vesicales o stents, el uso de medicamentos inmunosupresores y la presencia de alteraciones urológicas, como estenosis, cálculos, reflujo vesicoureteral o hidronefrosis, favorecen las ITU recurrentes¹².

La presencia de dispositivos médicos invasivos es uno de los factores de riesgo más importantes para la recurrencia de ITU, principalmente por la formación de biopelículas que favorecen la acumulación de bacterias y la estasis del flujo urinario¹³.

Abordaje diagnóstico

Cuadro clínico

En las pacientes que consultan por ITU recurrente es fundamental diferenciar los episodios de ITU de otras causas de síntomas uroginecológicos bajos e identificar los casos de bacteriuria asintomática. La bacteriuria asintomática es un fenómeno relativamente frecuente en mujeres, alcanzando el 5% en mujeres jóvenes 18% en mujeres post-menopáusicas, 27% en mujeres con diabetes y 100% en mujeres portadoras de sondas vesicales permanentes¹⁴.

Un interrogatorio detallado puede ayudar a diferenciar los eventos de infección urinaria de los cuadros de bacteriuria asintomática asociados a otros procesos que

producen síntomas irritativos bajos, tales como el hipoestrogenismo, la vaginosis, cuadros asociados a hiperactividad del detrusor o enfermedades de transmisión sexual. Algunos síntomas frecuentemente descritos por las pacientes, como orina fétida o turbia, no se han asociado con el diagnóstico de ITU. Otros como la irritación vaginal o la descarga vaginal disminuyen significativamente la probabilidad de ITU. Por el contrario, la presencia de disuria, polaquiuria, hematuria y/o dolor en flanco están fuertemente a favor de un diagnóstico de ITU¹⁵.

Todas las mujeres deben tener un examen físico orientado a evaluar la anatomía urogenital, examinar la estrogenización de los genitales y descartar prolapso de órganos pélvicos⁴.

Estudios microbiológicos

La muestra para estudios microbiológicos debe ser obtenida de la mitad del chorro de la primera orina de la mañana. En estas muestras la presencia de más de 20 células epiteliales por campo de alto poder sugiere contaminación con secreciones vaginales y debe recolectarse una nueva muestra. En pacientes con sonda vesical permanente, debe hacerse un cambio de sonda cuando esta lleva más de 24 horas insertada y la muestra debe obtenerse con técnica aséptica a través del puerto de drenaje. Una vez obtenida, la muestra debe ser procesada en la primera hora o refrigerarse¹⁶.

El citoquímico de orina (nitritos o estearasas) tiene una sensibilidad del 94% al 100% y una especificidad del 14% al 26% para detectar ITU. La sensibilidad es del 72% al 97% y la especificidad del 41% al 86% para las estearasas. Para los nitritos la sensibilidad es de 19% al 48% y la especificidad del 92% al 100%. En el sedimento la presencia de más de 5 leucocitos por campo de alto poder tiene una sensibilidad del 90% al 96% y una especificidad del 47% al 50%¹⁷.

El urocultivo siempre es necesario en las pacientes con ITU recurrente para confirmar el diagnóstico y dirigir el tratamiento antibiótico. En presencia de un cuadro clínico compatible, los conteos de colonias $>10^3$ unidades formadoras de colonias (UFC) de un uropatógeno son suficientes para hacer el diagnóstico de ITU. Estos conteos tienen una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90% en comparación con la sensibilidad del 50% alcanzada por el punto de corte tradicional de $>10^5$ UFC⁴.

Detección de las causas de las infecciones urinarias recurrentes

En las mujeres premenopáusicas con ITU recurrente las alteraciones anatómicas y funcionales de las vías urinarias son raras (<5%) y los principales factores de riesgo para ITU recurrente son comportamentales, como el uso de espermicidas y diafragmas o las ITU posteriores a las relaciones sexuales. En esta población de pacientes el abordaje debe basarse principalmente en un adecuado interrogatorio dirigido a identificar la causa de las infecciones. En pacientes con ITU recurrente no asociadas al coito debe además solicitarse una ecografía de vías urinarias con medición del residuo post-miccional. Las pruebas diagnósticas adicionales (como la urodinamia, uroTAC y la cistoscopia) solo deben realizarse en las mujeres que cumplen con alguna indicación específica^{18,19}:

- Hematuria persistente.
- ITU por *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*
- Al menos un episodio de pielonefritis.
- Infección urinaria baja de presentación atípica.
- Historia de infecciones urinarias en la infancia.
- Deterioro de la función renal.
- Aumento del residuo post-miccional en la ecografía de vías urinarias.

Los estudios de urodinamia están indicados en las mujeres con disfunción del tracto urinario inferior sospechada clínicamente o por incremento del residuo post-miccional. En los casos en los que se sospecha un origen neurogénico, el estudio indicado es la video-urodinamia. La urotomografía debe realizarse en pacientes en los que se sospeche urolitiasis, en pacientes ancianos y en pacientes inmunosuprimidos¹⁹. En la mayoría de los pacientes la cistoscopia no aporta datos adicionales, por lo que solo está indicada en las pacientes en las que el cuadro clínico o las ayudas diagnósticas sugieren una obstrucción del tracto urinario inferior¹⁸.

Prevención

La principal estrategia para prevenir la recurrencia de las ITU es la detección y corrección de las causas subyacentes. En pacientes en las cuales la causa no puede ser identificada o no puede ser corregida existen una serie de medidas farmacológicas y no farmacológicas desarrolladas para evitar o disminuir el número de recurrencias. Estas medidas deben ser individualizadas según la condición del paciente, buscando la mayor reducción de los episodios de ITU, el mejor impacto sobre la calidad de vida, el menor costo y el menor efecto sobre la resistencia a los antibióticos³.

Medidas no farmacológicas

Modificación de los factores comportamentales: el impacto de las modificaciones en los factores comportamentales, incluyendo el patrón de micción previo y posterior al coito, la frecuencia miccional, los hábitos de micción retardada, los patrones de limpieza vaginal, las duchas vaginales, el uso de baños de burbujas, la ropa ajustada, el tipo de ropa y el volumen de líquido consumido, sobre las recurrencias de las ITU, ha sido evaluado por décadas sin que los estudios hayan podido identificar un impacto positivo en la prevención de ITU recurrente³.

Terapia con estrógenos: El tratamiento con estrógenos tópicos, pero no así con los orales, ha demostrado ser una terapia altamente efectiva para la prevención de las ITU recurrentes en las mujeres post-menopáusicas que tienen cambios vaginales secundarios a hipostrogenismo. Los estrógenos tópicos acidifican el pH vaginal y aumentan la población de lactobacilos, con lo que disminuye la colonización vaginal por uropatógenos. Hasta en el 36% de las mujeres se reporta irritación local secundaria a la aplicación hormonal local, lo que puede mejorarse modificando la técnica de aplicación o cambiando el tipo de preparación²⁰.

Jugo, sobres y tabletas de arándano: el arándano contiene altas concentraciones de proantocianidinas, polifenoles que tienen actividad anti-adhesiva contra la *E. coli* por adhesión a la fimbria P de la bacteria²¹. Los diferentes estudios publicados, incluyendo varias revisiones sistemáticas y metanálisis, han tenido conclusiones contradictorias. Un último meta-análisis publicado encontró una disminución significativa de las ITU, principalmente recurrentes, en los pacientes tratados con arándanos. Sin embargo, no pudo definir las dosis y presentación que tuvieron mayor impacto en esa disminución²².

Ácido ascórbico (vitamina C): estudios *in vitro* han sugerido que el ácido ascórbico podría disminuir la recurrencia de las ITU por la reducción de los nitritos urinarios a especies reactivas de óxido de nitrógeno más que por una disminución del pH urinario³. Sin embargo, los estudios en pacientes han fallado en demostrar un efecto clínicamente significativo²³.

Sales de metenammina: la metenammina es hidrolizada a amoníaco y formaldehído en un medio ácido. Este último tiene actividad bactericida no específica por desnaturalización de las proteínas y los ácidos nucleicos de la bacteria²⁴. El hipurato de metenammina ha demostrado ser efectivo para prevenir las ITU recurrentes a corto plazo en pacientes sin alteraciones del tracto urinario inferior²⁵.

D-manosa: los estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la D-manosa puede prevenir la adhesión de la *E. coli* a las células del uroepitelio y disminuir la recurrencia de las ITU de forma similar a la profilaxis con nitrofurantoína. Sin

embargo, la evidencia es limitada, por lo que se requieren estudios adicionales para generalizar su uso²³.

Probióticos (lactobacilos): cepas específicas de lactobacilos tienen la capacidad de interferir con la adherencia, crecimiento y colonización vaginal por bacterias uropatógenas²⁶. Sin embargo, la mayoría de estudios clínicos han fallado en demostrar un beneficio en prevenir las ITU recurrentes²³, aunque una revisión sistemática reciente sugiere que podría existir un beneficio con el uso de las presentaciones orales de lactobacilos en mujeres post-menopáusicas²⁷.

Vacunación: Varios extractos bacterianos han sido usados para la prevención de ITU recurrente. Se han estudiado el Uro-Vaxom, vacuna oral que incluye 18 cepas de *E. coli* muertas; el Urovac, vacuna en supositorio vaginal que comprende diez cepas de bacterias uropatógenas (seis cepas de *E. coli* y una cepa de cada una de las siguientes: *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*), y el Uromune, una vacuna sublingual que compuesta por cepas de *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* y *Enterococcus spp.* En estudios fase II estas vacunas han demostrado una disminución de los episodios de ITU hasta del 50%, pero se requieren estudios adicionales que comprueben su utilidad para introducirlas de forma sistemática en el tratamiento de las pacientes con ITU recurrente³.

Medidas farmacológicas

En pacientes con ITU recurrente en las que la causa no ha podido ser resuelta y las medidas no farmacológicas no han tenido un impacto significativo sobre el número de episodios se recomienda la profilaxis antibiótica continua durante 6 a 12 meses^{19,28}. Los antibióticos más utilizados para esta profilaxis son nitrofurantoína 50 a 100 miligramos o trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg, ambos administrados vía oral una vez al día y 100 miligramos todas las noches. Otros antibióticos que pueden ser usados incluyen norfloxacin 200 a 400 mg/d, cefalexina 250 a 500 mg/d, ciprofloxacina 250 a 500 mg/d o fosfomicina 3 gramos cada 7 a 10 días (este último generalmente reservado para pacientes con gérmenes multirresistentes en los que no hay otra opción diferente de profilaxis). La elección y la dosis del fármaco varían de acuerdo al perfil de sensibilidad del germen, los efectos adversos y las comorbilidades del paciente^{3,19}.

La profilaxis antibiótica continua tiene un efecto demostrado sobre la prevención de las recurrencias de las ITU en comparación con placebo²⁹, pero no se ha demostrado un efecto clínico superior de alguno de los antibióticos profilácticos sobre los otros. Sin embargo, la nitrofurantoína, antibiótico frecuentemente usado por la alta sensibilidad encontrada en los aislamientos de vías urinarias, su facilidad

de uso y bajo riesgo de resistencia cruzada, se ha asociado con mayor riesgo de abandono debido a sus efectos secundarios gastrointestinales³⁰.

Para los casos en los que las pacientes no desean o no son aptas para la profilaxis continuar se puede indicar un tratamiento antibiótico de auto-inicio en el que la paciente inicia el tratamiento de forma empírica una vez identificados los síntomas de ITU. Aunque esta estrategia no evita los casos de ITU, sí genera más satisfacción en las pacientes que la profilaxis continua³.

En mujeres con ITU recurrente asociada a relaciones sexuales se indica la administración de una sola dosis de antibiótico después de la actividad sexual, elegido según el perfil de sensibilidad del germen aislado en orina. Esta forma de profilaxis es altamente efectiva para prevenir las ITU posterior a las relaciones sexuales, disminuye el riesgo de efectos adversos y ejerce poca presión sobre la selección de cepas resistentes³.

Conclusión

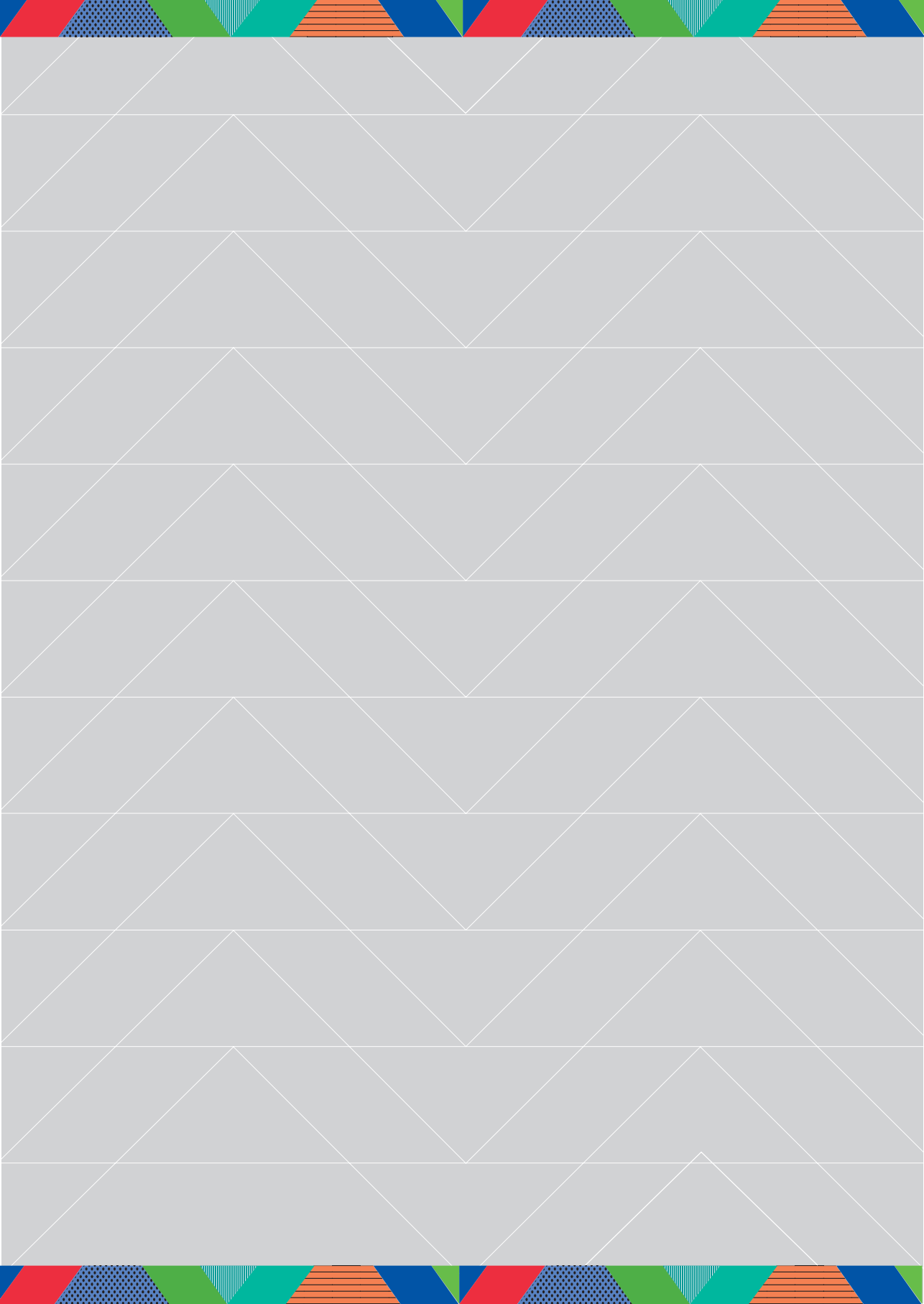
La ITU recurrente es una entidad frecuente en las mujeres no embarazadas que se asocia a una morbilidad significativa. Un abordaje dirigido a identificar la causa y solucionarla puede eliminar las recurrencias significativamente. Para las mujeres sin una causa que pueda ser identificada o tratada, una o varias intervenciones no farmacológicas pueden disminuir o eliminar las recurrencias. Finalmente, en las mujeres en las que las intervenciones no farmacológicas no logran el grado esperado, las intervenciones farmacológicas, ya sean continuas o intermitentes, deben ser instauradas para reducir los episodios de ITU. Este enfoque sistemático de las infecciones urinarias tiene gran aceptabilidad entre las pacientes con un impacto significativo sobre su calidad de vida, a la vez que disminuye el uso de antibióticos.

Bibliografía

1. Griebing TL. Urologic diseases in America project: trends in resource use for urinary tract infections in women. *J Urol.* 2005;173:1281-1287.
2. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10:509-515.
3. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J.* 2015;26:795-804.
4. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynecol Can.* 2010;32:1082-1101.

5. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2005;19:861-873.
6. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World J Urol.* 1999;17:415-420.
7. Silverman JA, Schreiber HL, Hooton TM, Hultgren SJ. From physiology to pharmacy: Developments in the pathogenesis and treatment of recurrent urinary tract infections. *Curr Urol Rep.* 2013;14:448-456.
8. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL et al. Perineal anatomy and urine voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clinical Infectious Diseases.* 1999;29:1600-1601.
9. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, et al. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2007;195:1227-1234.
10. Ishitoya S, Yamamoto S, Mitsumori K et al. Non-secretor status is associated with female acute uncomplicated pyelonephritis. *BJI International.* 2002;89:851-854.
11. Minardi D, Parri G, d'Anzeo G, et al. Perineal ultrasound evaluation of dysfunctional voiding in women with recurrent urinary tract infections. *J Urol.* 2008;179:947-951.
12. Nicolle LE. Urinary tract infections in special populations. *Infect Dis Clin N Am.* 2014;28:91-104.
13. McKibben MJ, Seed P, Ross Ss, Borawski KM. *Urol Clin N Am.* 2015;42:527-536.
14. Nicolle LE, Brandt S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-654.
15. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection?. *JAMA.* 2002;287:2701-2710.
16. Campuzano-Maya G, Arbeláez-Gómez M. El uroanálisis: Un gran aliado del médico. *Urología al día.* 2007;17:67-92.
17. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: Comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005;71:1153-1162.
18. Van Haarst EP, van An del G, Heldeweg EA, Schlatmann TJM, van der Horst HJR. Evaluation of the diagnostic workout in young women referred for recurrent lower urinary tract infections. *Urology.* 2001;57:1068-1072.
19. Prieto L, Esteban M, Salinas J, et al. Documento de consenso de la Asociación Española de Urología en el manejo de las infecciones urinarias recurrentes no complicadas. *Actas Urológicas Españolas.* 2015;39:339-348.
20. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 2:CD005131.
21. Micali S, Isgro G, Bianchi G, et al. Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54:1063-1075.
22. Luís A, Doingues F, Pereira L. Can cranberries contribute to reduce the incidence of urinary tract infections? – A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials. *J. Urol.* 2017. (Epub ahead of print).
23. Beerepoot M, Geerlings S. non-antibiotic prophylaxis for urinary tract infections. *Pathogens.* 2016;5:E36.
24. Lo TS, Hammer KDP, Zegarra M, Cho WCS. Methenamine: a forgotten drug for preventing recurrent urinary tract infection in a multidrug resistance era. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:549-554.
25. Lee BS, Simpson JM, Craig JC, et al. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 4:CD003265.
26. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: A review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs.* 2006;66:1253-1261.

27. Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2016;22:63–69.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Urinary tract infections in adults. [Internet]. 2015. [citado 22 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs90/resources/urinary-tract-infections-in-adults-pdf-2098962322117>.
29. Albert X, Huertas I, Pereiró II, et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:CD001209.
30. Price JR, Guran LA, Gregory WT, McDonagh MS. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systemic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:548-560.





Cistitis intersticial y/o síndrome de vejiga dolorosa

MAURICIO GÓMEZ LONDOÑO¹, LUIS GUILLERMO ECHAVARRÍA RESTREPO²

El síndrome de vejiga dolorosa fue descrito en 1915 por Guy L. Hunner como áreas rojas sangrantes en la pared superior de la vejiga en mujeres con urgencia miccional, con frecuencia aumentada y dolor pélvico. Luego se aclaró que en realidad estas lesiones no son úlceras^{1,2}.

A través del tiempo han existido numerosas maneras para hacer el diagnóstico, lo que genera gran confusión y frustración tanto en médicos como en pacientes por la disparidad de criterios. El 45% de las mujeres asintomáticas y el 20% de los hombres con síntomas urinarios bajos tienen glomerulaciones luego de la distensión vesical^{3,4}.

Definición

El síndrome de dolor vesical está caracterizado por ser una condición crónica en la que existe dolor vesical, uretral y pélvico con frecuencia y urgencia miccional⁵.

La cistitis intersticial es vista como un subconjunto de un síndrome más amplio: el síndrome de vejiga dolorosa (SVD), definido como una enfermedad crónica (>6 semanas) con dolor pélvico, presión o malestar percibido hacia la región vesical, acompañada por lo menos de un síntoma urinario, tal como el aumento

1 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Uroginecología y Piso pélvico de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

2 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Uroginecología y Piso pélvico de la Clínica Universitaria Bolivariana. Magister en Epidemiología y Salud Pública. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

de frecuencia miccional de día o de noche, en ausencia comprobada de infección urinaria u otra patología evidente⁶.

Esta condición puede llegar a ser debilitante y afecta 5 veces más a mujeres que a hombres y presenta los siguientes desafíos clínicos⁵:

1. El diagnóstico es por exclusión y, a menudo, inadecuadamente asignado.
2. Un gran espectro de síntomas pueden estar presentes en las poblaciones que tienen desde una enfermedad leve hasta una enfermedad debilitante.
3. La etiología de la enfermedad es desconocida, lo que hace más problemático y difícil el desarrollo de terapias apropiadas.

Epidemiología

Existe gran disparidad en la prevalencia de la enfermedad, debido a la falta de estandarización en la nomenclatura de la enfermedad y de los criterios epidemiológicos para el diagnóstico⁷.

Algunos reportes de EEUU dan como prevalencia el 4,3% en el nivel primario⁷. La prevalencia cambia dependiendo de la región estudiada. Así, en Finlandia es de 10 por cada 100.000 y la de Holanda es del 8% y el 16%^{8,9}.

Los costos en el manejo de los pacientes con SVD comparado con sus controles es de 2 a 2,5 veces mayor y el costo, luego del diagnóstico, es mayor a los US\$ 6.600 por año^{10,11}.

Historia natural

Los síntomas tienen un inicio típico como agudos o sub-agudos, inicialmente subvalorados e interpretados como una infección urinaria. Característicamente tienen períodos de exacerbación y remisión. La progresión a largo plazo de síntomas severos se observa alrededor del 10%¹².

Fisiopatología

La etiología exacta del síndrome de vejiga dolorosa (SVD) es desconocida. Múltiples investigaciones han tratado de identificar los mecanismos detrás de

esta condición que básicamente está caracterizada por la cascada de daño e inflamación, autoinmunidad y una alterada proliferación del urotelio¹³.

Es importante notar la existencia de comorbilidades tales como el síndrome de intestino irritable, fibromialgia, el síndrome de Sjögren, trastornos de ansiedad y dolor crónico en otros lugares diferentes a la vejiga. Estas pacientes tienen un trastorno neurológico más que una enfermedad confinada a la vejiga. El sistema nervioso central es muy importante para la apreciación de esta condición¹³.

A continuación se presentan las tres teorías más importantes:

Cascada de daño e inflamación

El revestimiento vesical está compuesto por una capa glicosaminoglicanos que protege la vejiga de la adherencia bacteriana y es una barrera entre la orina y el intersticio de la pared vesical. Se han propuesto que alteraciones cualitativas o cuantitativas de estos glicosaminoglicanos están presentes en el SVD, lo que expone el intersticio a estímulos nocivos. Esta teoría propone que existe una disrupción de la capa protectora vesical, lo que permite que los solutos urinarios entren en contacto con el intersticio, generando así un estímulo nocivo a esta zona de la vejiga. En respuesta a este insulto, mediadores inflamatorios agudos, como citokina IL -6 IL-8 mastocitos activados y linfocitos, migran al urotelio¹⁴.

La inflamación del urotelio conlleva una irritación neurogénica a través de la activación de las fibras C latentes (nervios sensitivos aferentes responsables de la transmisión del dolor). La exposición crónica a estos solutos urinarios tóxicos en la pared vesical genera una inflamación crónica de la pared vesical que luego contribuye a la neuropatía vesical y a la disminución del umbral del dolor, la capacidad de distensión y el aumento de los síntomas irritativos. Estos cambios neuropáticos en fases agudas y crónicas conducen a dolor pélvico crónico y a síntomas irritativos vesicales, cuya intensidad puede o no relacionarse con la severidad del daño¹⁵.

Bases autoinmunes

Esta teoría está basada en el hallazgo de mastocitos que infiltran el intersticio del detrusor en algunos pacientes con SVD en las biopsias vesicales. Sin embargo, no hay evidencia directa que el SVD, sea únicamente producido por los mastocitos. Estas células pueden encontrarse asociadas con fibras nerviosas en sinapsis del suburotelio, así como en el intersticio del detrusor¹⁶. La degranulación de los mastocitos dispara la liberación de mediadores de reactantes de hipersensibilidad y alergia, como la histamina, la serotonina, las citoquinas y los neuropéptidos (sus-

tancia P) y el péptido intestinal vasoactivo. Estas sustancias contribuyen al proceso inflamatorio y al ambiente profibrótico dentro de la pared vesical, estimulando los nervios vesicales y conduciendo a un aumento del dolor y disminución de la capacidad vesical¹⁷.

Disfunción epitelial

Se ha descrito la presencia de soluciones de continuidad en el epitelio vesical, presentes en las biopsias de pacientes con SVD. Estos hallazgos soportan la teoría etiológica de la alteración en la reparación del urotelio en el SVD (16,17). Una proteína conocida como factor antiproliferativo (APF) se ha aislado del urotelio de pacientes con SVD; adicionalmente, no se ha encontrado en pacientes controles asintomáticos.

Infecciones

Una de las características más comunes de las pacientes que presentan el SVD es la historia de múltiples infecciones urinarias a pesar de arrojar urocultivo negativo en el momento del diagnóstico¹⁸.

Presentación clínica

La presentación clínica es variable, pero la mayoría de las pacientes reportan dolor vesical, uretral, suprapúbico o dolor pélvico. Las pacientes también describen la sensación de presión o malestar adicionado al dolor, y típicamente la sensación de dolor o presión empeora con el llenado vesical y mejora con el vaciamiento. La urgencia urinaria, definida como el deseo súbito e incontrolable de orinar, difícil de postergar, también es un síntoma común. La urgencia es un síntoma común en otros trastornos urinarios bajos como en la vejiga hiperactiva y no indica diagnóstico del SVD exclusivamente. La mayoría de las pacientes tienen frecuencia urinaria aumentada y nicturia¹⁸.

Como un antecedente personal importante en algunas pacientes se destaca el maltrato (violencia doméstica, emocional o físico y abuso sexual), el cual se ha descrito con mayor porcentaje en los casos que en los controles (37% vs. 22%)¹⁸.

Diagnóstico

En el 2011 la IC American Urological Association (AUA) publicó las guías para el diagnóstico y la valoración del SVD basado en opiniones de expertos⁶.

Algunas enfermedades que se deben tomar en cuenta al momento de hacer un diagnóstico diferencial son la vulvodinia, que puede estar presente en el 25% al 51% de las pacientes, y la mialgia del elevador, presente entre el 78% y el 85%¹⁸⁻²¹.

Se sugiere realizar exámenes de orina y urocultivo. La cistoscopia y la urodinamia son herramientas útiles cuando se quiere descartar otra patología cuando quedan dudas con la clínica o cuando la información que Estas aporten tenga algún impacto en el tratamiento²².

No existen hallazgos específicos en la cistoscopia. Las úlceras de Hunner están presentes en pocos pacientes (solo el 10%) y los hallazgos inflamatorios, como glomerulaciones y petequias) pueden estar presentes en el 30% y el 40% de pacientes asintomáticos. La hidrodistensión no es necesaria para el diagnóstico debido a que los hallazgos pueden ser muy inespecíficos. Además, hallazgos inespecíficos también se encuentran en la urodinamia. Se puede encontrar hiperactividad del detrusor hasta en el 26% de las pacientes. También se puede hallar una sensibilidad precoz del llenado (con menos de 75 ml) y una capacidad vesical baja en el 70% de las pacientes con SVD²³.

Tratamiento

De acuerdo con la Asociación Americana de Urología el tratamiento del SVD debe iniciar con las medidas más sencillas. A medida en que el control de los síntomas se haga más difícil se debe ir progresando en la complejidad de los tratamientos para mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Educación del paciente

Explicaciones acerca de su condición, de su manejo y qué es una enfermedad crónica hacen que el paciente tome consciencia de su enfermedad y le permite conocer cuáles son los factores precipitantes para realizar el control adecuado y la persistencia en el manejo de la enfermedad²².

Modificaciones de comportamiento

Es importante y sencillo que el paciente modifique algunas de sus condiciones de vida. Las pacientes con hábitos miccionales pueden manejar su ingesta de líquidos y así aliviar sus síntomas y el malestar que causan dichos síntomas²².

Terapias complementarias

Recomendaciones como el yoga, la acupuntura, la hipnosis y terapias herbales homeopáticas han sido analizadas en pequeños trabajos aleatorios, donde se demuestra su impacto en la mejoría de los pacientes con disminución del dolor y de los requerimientos del tratamiento²⁴.

Manejo interdisciplinario

Usualmente está asociado con otras condiciones que también empeoran la calidad de vida de las pacientes, por lo cual debe haber un grupo de profesionales de diferentes ramas con el que se complementen las terapias²⁴.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento con polifarmacia tiene mejores beneficios que la monoterapia en la verdadera reducción de los síntomas.

Terapia oral

Analgésicos: la gama de medicamentos puede ir desde aines hasta narcóticos, pasando por los antiespasmódicos. El uso de narcóticos puede ser necesario en algunos pacientes, y su uso continuado debe ser vigilado por un especialista en dolor²⁵.

Antiespasmódicos: no existen datos que soporten de manera adecuada el uso de miorelajantes²⁵.

Neuromodulación farmacológica: el uso de la pregrabalina como neuromodulador y coadyuvante en el manejo de los dolores crónicos puede tener un papel importante y mejora el dolor cuando se administra en asociación con analgésicos sistémicos y/o locales²⁵.

Antidepresivos: la amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, con acción anticolinérgica central y periférica e inhibidor de la recaptación de epinefrina, norepinefrina y antihistamínico. Se administra inicialmente con dosis de 25 mg que pueden aumentar hasta 75 mg. Existe alguna evidencia de su eficacia aunque los mejores resultados se ven con mayores dosis, mas los efectos secundarios también están presentes²⁶⁻²⁸. Evidencia 1B soporta la eficacia de la amitriptilina y 1C para el tratamiento del SVD²⁹.

Fenazopiridina: para los pacientes que tienen síntomas leves a moderados y de manera intermitente puede haber un beneficio con el uso de la fenazopiridina. Es metabolizada en el hígado y eliminada un 65% por la orina. Uno de sus metabolitos es el acetaminofén. Está contraindicada en falla renal o hepática²⁶.

Antihistaminicos: el uso de los antihistamínicos está fundamentado en el prevenir la degranulación de los mastocitos que supuestamente contribuye a la presentación de la enfermedad. La inhibición de la degranulación de los mastocitos inhibe la liberación de histamina, la cual está relacionada con la inducción de dolor, vasodilatación e hiperemia. La dosis es de 10 mg y puede aumentarse hasta 100 mg en la noche. El principal efecto secundario es boca seca por su efecto anticolinérgico. Tiene un rápido inicio de acción a los 30 minutos. La cimetidina es antagonista 2 de la histamina. Su dosis utilizada es de 400 mg dos veces por día. Existen reportes de mejoría marcada del dolor en algunos pacientes y su principal efecto puede ser la cefalea^{30,31}. Existe evidencia 1C que soporta su eficacia en la mejoría de los síntomas y su recomendación en el uso para pacientes con SVD es de grado B²⁹.

L-arginina: es un subproducto de la óxido nítrico sintetasa que aumenta la relajación del músculo liso. Existe una disminución de la enzima óxido nítrico sintetasa en los pacientes con SVD. Asimismo, la L-arginina es un sustrato para esta enzima, por lo cual se ha pensado en que mejore los síntomas en del SVD³². Estudios aleatorios y controlados soportan un nivel de evidencia 1B en la ausencia de eficacia de la L-arginina oral como único tratamiento para el SVD. Un grado A de recomendación es dado para no administrar este medicamento para el SVD. Pero debido a la limitación estadística por el poco número de pacientes en los estudios aleatorios y controlados disponibles, no permite excluirse completamente del manejo del SVD, puesto que si tiene algún efecto menor puede que no sea muy representativo desde el punto de vista clínico²⁹.

Pentosán polisulfato: es el único medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento del SVD. Se toma por vía oral y se excreta por la orina. Es un antitrombótico con propiedades similares a las de la heparina. La molécula se comporta como un glicosaminoglicano (GAG) que simula la pared vesical dañada. Se espera que la mejoría se inicie entre los 3 y 6 meses después de iniciar el tratamiento. Existen

diversas evidencias respecto a su efectividad. Los estudios demuestran que más que la dosis del medicamento, lo que tiene mayor eficacia es la duración de este. Existe evidencia nivel 1B en cuanto a la eficacia del tratamiento oral solo entre 4 y 6 meses para aliviar los síntomas^{33,34}.

Corticosteroides: basados en unos pequeños estudios se han demostrado beneficios que van desde el 47% al 67%, pero los efectos secundarios, como la exacerbación de la diabetes, la hipertensión y la facilitación de la sepsis, hacen que sus riesgos superen los beneficios³⁵.

Antibióticos: El uso de antibióticos para el SVD está basado en la teoría infecciosa. Sin embargo, no hay datos que soporten su uso³⁶.

En resumen, la mayoría de los expertos y las conclusiones de la AUA recomiendan la amitriptilina, los antihistamínicos y el pentosan polisulfato como la primera línea de tratamiento. Debido a los efectos sedantes de la amitriptilina y de los antihistamínicos a altas dosis, el pentosan polisulfato es el único aprobado por la FDA para el manejo del SVD. Pero los costos del pentosán respecto a los beneficios sugieren el uso de los medicamentos antes mencionados como primera línea⁵.

Terapia de instilación vesical

Dimetil sulfoxido (DMSO): es un líquido orgánico generado durante el procesamiento de madera para la producción de papel, contiene sulfuro y reduce la inflamación y el dolor. Primero se vacía la vejiga para su uso y luego se recomienda al paciente que mantenga la solución en la vejiga por al menos 30 minutos antes de vaciarla. El DMSO tiene numerosas propiedades como antiinflamatorio, como analgésico y disolvente de colágeno y como relajante del músculo liso³⁷.

Heparina: La heparina ha demostrado disminuir el agregado de leucocitos y la migración de estos. Regula la proliferación y migración de fibroblastos y de células endoteliales. De igual manera, mejora la cicatrización del tejido conectivo y barre radicales libres de oxígeno. También simula los glicosaminoglicanos de la capa estructural en la pared vesical³⁸. La heparina es un polisacárido que recubre las grietas de los GAG del urotelio³⁹. La combinación de heparina con DMSO ha demostrado tener mejores efectos que las instilaciones del DMS solo en el mantenimiento del alivio de los síntomas⁴⁰.

Existen múltiples combinaciones de medicamentos para las instilaciones vesicales. La combinación de lidocaína, heparina y bicarbonato se ha venido utilizando ampliamente para el manejo del SVD y ha demostrado efectos inmediatos en el alivio del dolor y la mejoría duradera de los síntomas⁴¹.

El procedimiento puede ser realizado de la siguiente manera: una solución del heparina de 40.000 U, 8 ml de lidocaína del 1% (80 mg) o lidocaína del 2% (160mg) y 3 ml 8,4% de bicarbonato de sodio con el fin de neutralizar la lidocaína. Se administran intravesical en pacientes con SVD. La relevancia significativa del síntoma es definida como el 50% o mayor de mejoría del síntoma⁴².

Bacilos Calmette-Guerin

La hipótesis acerca de la fisiopatología del SVD en la cual existe una disregulación del sistema inmunológico explica la probabilidad de que a través de la aplicación de estos bacilos se pueda realizar una regularización del balance entre las células Th1 y Th2⁴³. Actualmente existe un nivel de evidencia en contra del uso de los bacilos Calmette-Guerin 1B respecto a su eficacia. El grado de recomendación para no utilizarlo es A²⁹.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico es un polisacárido no sulfatado, componente de los glicosaminoglicanos del subepitelio del tejido conectivo. Se cree que protege la vejiga de los efectos irritantes de la orina y que puede trabajar como barredor de radicales libres de oxígeno como un efecto inmunomodulador⁴⁴⁻⁴⁶. Se ha estudiado la instilación de 40 mg de ácido hialurónico semanalmente por 4 semanas y luego se dilata el tiempo según la respuesta médica. Se puede mantener la terapia mensualmente durante 6 meses. La evidencia actual es de nivel 4 con grado de recomendación C⁴⁷.

Otra combinación estudiada es la de ácido hialurónico 40 ml al 1,6% y condroitín sulfato al 2,0% en solución salina. Se inicia semanalmente por 8 semanas y luego cada dos semanas durante 6 meses. Se solicita a la paciente que retenga la solución entre una y dos horas⁴⁷.

Toxina botulínica A

La toxina botulínica inhibe la liberación de acetil colina en la unión neuromuscular en su parte presináptica. Su efecto antinociceptivo ha sido probado⁴⁸⁻⁵⁰. Existen reportes de éxito con la inyección intra-vesical de toxina botulínica en diferentes estudios observacionales, pero en ninguno aleatorio controlado. Su eficacia varía entre un 20% y un 86%, pero los síntomas reaparecen luego de un año de tratamiento. La dosis es de 100 a 200 unidades y tiene un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación C^{29,51,52}.

Neuromodulación

La neuromodulación central a través de un electrodo implantado en las raíces sacras S3, está aprobado para el manejo de los síntomas de la vejiga hiperactiva. Algunos reportes aislados han informado mejoría de los síntomas tanto urinarios como del dolor en las pacientes que tienen SVD^{53,54}.

Se cree que la neuromodulación actúa a través de la estimulación de vías somáticas aferentes que inhiben la transmisión de los mensajes erróneos aferentes desde la vejiga. El mecanismo de acción de la neuromodulación no está perfectamente comprendido, pero está fundamentado en el principio fisiológico de acción sobre una vía neuronal donde modula la actividad preexistente en otra a través de una interacción simpática⁵⁵.

Existen varias teorías que pueden explicarlo así:

Teoría de la compuerta: en esta se distribuyen tres canales de estimulación: uno inhibitorio, otro excitatorio y un tercero entre ambos que se activa luego de la estimulación eléctrica, lo que permite cerrar la compuerta de la vía del dolor y abrir la compuerta de la hipoalgesia. Luego este circuito local debe ocupar la vía aferente hacia el tronco encefálico y la corteza para lograr que el cambio perdure en el tiempo con la estimulación periódica^{56,57}.

Control supraespinal: la evidencia del control supraespinal está demostrada en el trabajo de Finazzi-Agró, quien demostró que en voluntarios portadores de vejiga hiperactiva, al estimular una vía neurogénica periférica de manera intermitente en doce semanas, se logró generar potenciales evocados somatosensoriales a nivel frontal. Esto es importante porque demuestra un cambio cortical generado a partir de electroestimulación periférica. Esta neuroplasticidad es esencial para explicar el efecto a largo plazo de esta terapia. Tiene nivel de evidencia 4 y grado de recomendación C^{58,59}.

Con respecto a la neuromodulación periférica a través del nervio tibial posterior, Esta no ha demostrado efectividad debido a que se han realizado pequeños estudios y se encuentran escasos resultados en la mejoría de los síntomas en pacientes con SVD⁶⁰.

Cirugía

Hidrodistensión: es un procedimiento que se le puede realizar a una paciente que vaya a ser sometida a cistoscopia porque tiene hematuria o alguna otra indicación. Este procedimiento no es indispensable para el diagnóstico. Algunas pacientes

pueden percibir mejoría luego del procedimiento y otros refieren empeoramiento de sus síntomas. Los individuos que experimentan mejora de sus síntomas por más de seis meses son candidatos a repetir la hidrodistensión. Las bases de cómo funciona esta terapia son desconocidas. Se aprecia que en las pacientes sometidas a hidrodistensión se disminuye el APF (factor anti-proliferativo) y el factor de crecimiento epidérmico ligado a heparina (HB-EGF). Por lo tanto, tal vez estimula la proliferación del urotelio y la reparación de éste⁵⁹.

La hidrodistensión se realiza bajo anestesia y es guiada por cistoscopia. Luego se procede a inspeccionar de la vejiga antes de la hidrodistensión. El fluido es infundido con una presión de 100 mm Hg. La capacidad máxima es detectada y mantenida entre 2 y 5 min. Típicamente el volumen es mucho mayor que la capacidad vesical del paciente despierto. Después la vejiga es vaciada. El flujo terminal usualmente está teñido de sangre en pacientes con cistitis intersticial. Luego la vejiga puede ser llenada para otra inspección cistoscópica para la identificación en caso de que estén presentes las úlceras de Hunner o glomerulaciones⁶⁰.

La mayor complicación observada es la ruptura vesical y es tratada con laparotomía exploradora y reparación para así evitar el compromiso peritoneal. Si la ruptura es submucosa no es necesaria la laparotomía y solo con dejar la sonda varios días es suficiente⁶¹.

Láser y electrofulguración: estudios observacionales sugieren que si existen las úlceras de Hunner, mientras se realiza la cistoscopia, se puede efectuar la fulguración con láser o con electrocauterio, con mejoría de los síntomas^{62,63}. Actualmente se considera que esta terapia tiene un nivel de evidencia 4 para su eficacia en úlceras del SVD con grado de recomendación C²⁹.

Aumento vesical y cistectomía: de acuerdo con las guías de AUA, la cirugía mayor se debe reservar para una pequeña proporción de pacientes que tienen una condición muy severa o cuando no hay respuesta con ningún tratamiento. Los pacientes deben estar muy bien informados del procedimiento y de que incluso la cistectomía puede no aliviarles el dolor^{64,65}.

Una cistoplastia puede ser realizada donde el trigono es removido y se piensa que esta es la fuente del dolor y de las úlceras recurrentes y un fragmento de intestino es interpuesto para aumentar la capacidad vesical. La remoción del trigono puede generar la necesidad de autocateterismo. Esta técnica puede ser útil solo en algunas pacientes con vejiga pequeña ya que se han observado fallas de esta en pacientes con vejiga de capacidad normal. Por ello se sugiere realizar este procedimiento solo en pacientes que tienen vejiga con capacidad menor a 250 ml^{64,65}.

La derivación urinaria puede aliviar los síntomas de frecuencia y nocturia pero no el dolor. Se ha reportado persistencia del dolor luego de la derivación hasta en el 30% de las pacientes sometidas al tratamiento⁶⁶⁻⁶⁸.

Tratamiento multimodal

Como se cree que su etiología es multifactorial, de igual forma se debe buscar un efecto sinérgico en el manejo para obtener mejores resultados.

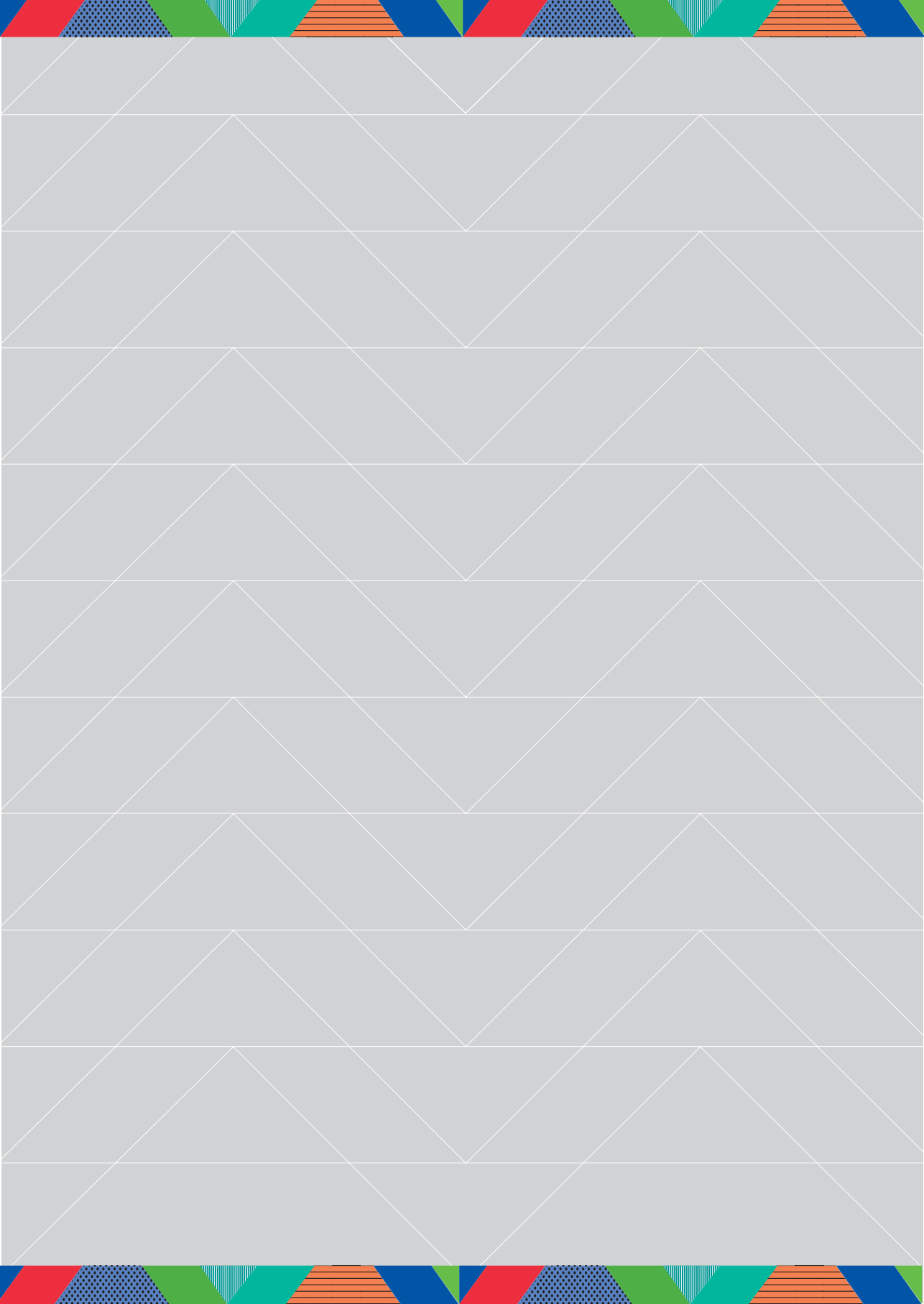
Bibliografía

1. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer. Further notes, with a report of eighteen cases. *JAMA*. 1918;70(4):203–12.
2. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer in women; report of cases. *Boston Med Surg J*. 1915;172:660–4.
3. Furuya R, Masumori N, Furuya S, et al. Glomerulation observed during transurethral resection of the prostate for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia is a common finding but no predictor of clinical outcome. *Urology*. 2007;70(5):922–6.
4. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ. Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol*. 1998;160(5):1663–7.
5. Adams K, Denman MA. Bladder pain syndrome: a review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2011;17(6):279–89.
6. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol*. 2008;53(1):60–7.
7. Payne CK, Joyce GF, Wise M, Clemens JQ; Urologic Diseases in America Project. Interstitial cystitis and painful bladder syndrome. *J Urol*. 2007;177(6):2042–9.
8. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1975;64(2):75–77.
9. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in the Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*. 1995;154(6):2035, 7; discussion 2037–2038.
10. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, et al. Costs of interstitial cystitis in a managed care population. *Urology*. 2008;71(5):776, 80; discussion 780–781.
11. Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43(3):212–219.
12. Onwude JL, Selo-Ojeme DO. Pregnancy outcomes following the diagnosis of interstitial cystitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;56(3):160–2.
13. Nordling J, Fall M, Hanno P. Global concepts of bladder pain syndrome (interstitial cystitis). *World J Urol*. 2012;30(4):457–64.
14. Nickel JC, Emerson L, Cornish J. The bladder mucus (glycosaminoglycan) layer in interstitial cystitis. *J Urol*. 1993;149(4):716–718.

15. Nazif O, Teichman JM, Gebhart GF. Neural up regulation in interstitial cystitis. *Urology*. 2007;69(suppl 4):24-33.
16. Oravisto KJ, Alfthan OS, Jokinen EJ. Interstitial cystitis. Clinical and immunological findings. *Scand J Urol Nephrol*. 1970;4(1):37-42.
17. Keay S, Kleinberg M, Zhang CO, et al. Bladder epithelial cells from patients with interstitial cystitis produce an inhibitor of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor production. *J Urol*. 2000;164(6):2112-2118.
18. Peters KM, Killinger KA, Ibrahim IA. Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 2009;73(2):258-262.
19. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, et al. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes. *Urology*. 1997;49(suppl 5A):52-57.
20. Bassaly R, Tidwell N, Bertolino S, et al. Myofascial pain and pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2011;22(4):413-418.
21. Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, et al. Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis. *Urology*. 2007;70(1):16-18.
22. Hanno PM, Burks D, Clemens JQ, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *J Urol*. 2011;185(6):2162-2170.
23. Nigro DA, Wein AJ, Foy M, et al. Associations among cystoscopic and urodynamic findings for women enrolled in the interstitial cystitis data base (ICDB) study. *Urology*. 1997;49(Suppl 5A):86-92.
24. Carrico DJ, Peters KM, Diokno AC. Guided imagery for women with interstitial cystitis: results of a prospective, randomized controlled pilot study. *J Altern Complement Med*. 2008;14(1):53-60.
25. Rogalski MJ, Kellogg-Spadt S, Hoffmann AR, et al. Retrospective chart review of vaginal diazepam suppository use in high-tone pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2010;21(7):895-899.
26. Kirkemo AK, Miles BJ, Peters JM. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*. 1990;143:279A.
27. Hanno PM. Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*. 1994;21(1):89-91.
28. Van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, et al. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*. 2004;172(2):533-536.
29. Karsenty G, Altaweel W, Hajebrahimi S, Corcos J. Efficacy of Interstitial Cystitis Treatments: A Review. *eau-ebu update series 4 (2006)*47-61.
30. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, et al. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int*. 2001;88(3):183-186.
31. Hilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2001;87(3):207-212.
32. Ehren I, Iversen H, Jansson O, Adolfsson J, Wiklund NP. Localization of nitric oxide synthase activity in the human lower urinary tract and its correlation with neuroeffector responses. *Urology*. 1994;44:683-7.
33. Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B, et al. A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *J Urol*. 1987;138(3):503-507.
34. Nickel JC, Barkin J, Forrest J, et al. Elmiron Study Group. Randomized, double-blind, dose-ranging study of pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis. *Urology*. 2005;65(4):654-658.

35. Soucy F, Gregoire M. Efficacy of prednisone for severe refractory ulcerative interstitial cystitis. *J Urol.* 2005;173(3):841, 3; discussion 843.
36. Warren JW, Horne LM, Hebel JR, et al. Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 2000;163(6):1685-1688.
37. Sant GR. Intravesical 50% dimethyl sulfoxide (rimso-50) in treatment of interstitial cystitis. *Urology.* 1987;29(suppl 4):17-21.
38. Morales A, Emerson L, Nickel JC, et al. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol.* 1996;156(1):45-48.
39. Parsons CL. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology.* 2007;69(suppl 4):9-16.
40. Perez-Marrero R, Emerson LE, Maharajh DO, et al. Prolongation of response to DMSO by heparin maintenance. *Urology.* 1993;41(suppl 1):64-66.
41. Parsons CL. Successful down regulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalinized lidocaine in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2005;(65):45-48.
42. Davis EL, El Khoudary SR, Talbott EO, et al. Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial. *J Urol.* 2008;179(1):177-185.
43. Peters KM, Diokno AC, Steinert BW. Preliminary study on urinary cytokine levels in interstitial cystitis: does intravesical bacille Calmette Guerin treat interstitial cystitis 58 eau-ebu update series 4 (2006)47-61 by altering the immune profile in the bladder? *Urology.* 1999;54:450-3.
44. Buckley MS, Washington S, Laurent C, Erickson DR, Bhavanandan VP. Characterization and immunohistochemical localization of the glycoconjugates of the rabbit bladder mucosa. *Arch Biochem Biophys.* 1996;330:163-73.
45. Hurst RE, Rhodes SW, Adamson PB, Parsons CL, Roy JB. Functional and structural characteristics of the glycosaminoglycans of the bladder luminal surface. *J Urol.* 1987;138:433-7.
46. Erickson DR, Sheykhnazari M, Ordille S, Bhavanandan VP. Increased urinary hyaluronic acid and interstitial cystitis. *J Urol.* 1998;160:1282-4.
47. Porru D, Leva F, Parmigiani A, Barletta D, Choussos D, Gardella B, Daccò MD, et al. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecol J.* 2012;23(9):1193-9.
48. Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol Rev.* 1981;33:155-88.
49. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain.* 2004;107:125-33.
50. Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med.* 2000;342:665.
51. Liu HT, Kuo HC. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology.* 2007;70(3):463-468.
52. Ramsay AK, Small DR, Conn IG. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon.* 2007;5(6):331-333.
53. Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.* 2003;169(4):1369-1373.
54. Peters KM, Feber KM, Bennett RC. A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis. *BJU Int.* 2007;100(4):835Y839.

55. Leng WW, Chancellor MB. How sacral nerve stimulation neuromodulation works. *Urol Clin North Am.* 2005;32:11–8.
56. Zhao J, Bai J, Zhou Y, et al. Posterior tibial nerve stimulation twice a week in patients with interstitial cystitis. *Urology.* 2008;71(6):1080–1084.
57. O'Reilly BA, P. L. Dwyer, G. Hawthorne, S. Cleaver, et al. Transdermal posterior tibial nerve laser therapy is not effective in women with interstitial cystitis. *J Urol.* 2004;172:1880–3.
58. Baykal K, Senkul T, Sen B, Karademir K, Adayener C, Erden D. Intravesical heparin and peripheral neuromodulation on interstitial cystitis. *Urol Int.* 2005;74:361–4.
59. Chai TC, Zhang C, Shoenfelt JL, et al. Bladder stretch alters urinary heparin-binding epidermal growth factor and antiproliferative factor in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2000;163(5):1440–1444.
60. Peters KM, Diokno AC. *Interstitial Cystitis.* Glenn's Urologic Surgery. 6 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
61. Konety BR, Federle MP, Bahnson RR. Vesical trauma and hemorrhage. Glenn's Urologic Surgery. 6 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
62. Ottem DP, Teichman JM. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology.* 2005;66(3):494–499.
63. Shanberg AM, Baghdassarian R, Tansey LA. Treatment of interstitial cystitis with the neodymium-YAG laser. *J Urol.* 1985;134(5):885–888.
64. Linn JF, Hohenfellner M, Roth S, et al. Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution. *J Urol.* 1998;159(3):774–778.
65. Nielsen KK, Kromann-Andersen B, Steven K, et al. Failure of combined supratrigonal cystectomy and Mainz ileoceceocystoplasty in intractable interstitial cystitis: is histology and mast cell count a reliable predictor for the outcome of surgery? *J Urol.* 1990;144(2 Pt 1): 255, 8; discussion 258–25.
66. Hughes OD, Kynaston HG, Jenkins BJ, et al. Substitution cystoplasty for intractable interstitial cystitis. *Br J Urol.* 1995;76(2):172–174.
67. Hohenfellner M, Black P, Linn JF, et al. Surgical treatment of interstitial cystitis in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000;11(2):113–119.
68. Baskin LS, Tanagho EA. Pelvic pain without pelvic organs. *J Urol.* 1992;147(3):683–686.





Aproximación a las lesiones cerebrales/ medulares y la vejiga neurogénica: fisiopatología y enfoque diagnóstico

MAURICIO GÓMEZ LONDOÑO^{1A}, LUIS GUILLERMO ECHAVARRÍA RESTREPO^{2B},
JESSICA RESTREPO ACOSTA^{3C}, CAROLINA RESTREPO OCAMPO^{4D}, ANDERSON
PÉREZ MUÑOZ^{5D}

La disfunción del tracto urinario inferior es común en pacientes con alteraciones neurológicas de base. Se le llama vejiga neurogénica a una entidad clínica que incluye un síndrome de disfunción del control vesical desencadenado por una alteración neurológica^{1,2}.

Frecuentemente las pacientes se presentan con una enfermedad neurológica conocida y síntomas urinarios asociados, pero en otras ocasiones aparecen primero los síntomas urinarios y es a partir de ellos que se logra hacer el diagnóstico de una entidad neurológica de base. Es importante saber que la alteración en la vía neurológica involucrada en la fisiología de la micción no solo causa síntomas urinarios del tracto inferior, sino que estos pueden repercutir en la vía urinaria superior y causar daño permanente, así como amenazar la vida por la aparición de infecciones urinarias, urosepsis y falla renal^{3,4}.

1 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Uroginecología y Piso pélvico de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

2 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Uroginecología y Piso pélvico de la Clínica Universitaria Bolivariana. Magister en Epidemiología y Salud Pública. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

3 Médico especialista en Ginecobstetricia de la Clínica Universitaria Bolivariana

4 Residente de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana

5 Residente de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana

La localización de la lesión neurológica determina el tipo de disfunción urinaria inferior. El diagnóstico se realiza por medio de historia clínica, examen físico y pruebas complementarias, tales como residuo postmiccional, urodinamia, electromiografía y otras pruebas complementarias⁴.

En este capítulo hablaremos de la fisiología y fisiopatología de estas entidades con sus posibles causas y su relación neurológica, así como el enfoque diagnóstico.

Epidemiología

Las incidencia de lesiones medulares es de 12.000 casos por año en los Estados Unidos, de los cuales el 81% de los pacientes con lesión traumática tienen alteración vesical hasta 1 año luego de la lesión. Hasta 1969 el 75% de pacientes con trauma raquímedular morían por complicaciones, como falla renal y urosepsis, pero con el mayor entrenamiento y comprensión del manejo sobre el tracto urinario, la mortalidad ha disminuido y es tan solo del 2,3%, mientras que la mortalidad global por alteraciones de las vías urinarias es de 22 por cada 1.000 pacientes^{3,5}.

Neuroanatomía

Es importante reconocer la anatomía y fisiología del tracto urinario y su relación con los centros neurológicos que lo regulan para comprender como interactúan entre sí y entender la complejidad de esta entidad llamada vejiga neurogénica⁶.

La vejiga y la uretra constituyen el tracto urinario inferior. La vejiga tiene 3 capas musculares que convergen a nivel del cuello vesical donde forman el esfínter uretral interno. Este esfínter se encuentra situado en la uretra proximal, está conformado por músculo liso y es comandado por el sistema nervioso autónomo, mientras que el esfínter uretral externo se encuentra en la uretra media y se forma de músculo estriado, por lo cual su función está mediada por el nervio pudiendo (sistema somático) y es voluntario^{1,3}.

El tracto urinario inferior tiene dos funciones en el adulto sin alteraciones neurológicas: el almacenamiento y el vaciamiento. Estas son complementarias y opuestas, integran el concurso del sistema nervioso simpático, parasimpático y motor y de forma coordinada logran llevar a cabo ambas funciones de forma socialmente aceptada^{1,3}.

El sistema nervioso central está constituido por el cerebro y la médula espinal y el sistema nervioso periférico por el sistema autonómico (visceral, involuntario), que a su vez está formado por el sistema nervioso simpático y el parasimpático. Los dos tipos de neuronas que se encuentran en estos sistemas son las aferentes sensoriales y las eferentes motoras^{1,3}.

El sistema autonómico es mediado por fibras simpáticas que salen de la región toracolumbar medular y por parasimpáticas originadas en la región sacra. Por otro lado, el sistema somático a este nivel está integra primordialmente por el nervio pudendo^{1,3,4}.

El sistema autonómico eferente está constituido por dos tipos de neuronas: preganglionares y postsinápticas. Estas hacen sinapsis antes de inervar el órgano objeto^{1,3,4}.

La parte simpática sale de las raíces toracolumbares (T12-L2) y sus neuronas presinápticas se encuentran en el asta lateral de la médula, salen de la columna y hacen sinapsis con su neurona postganglionar que se encuentra en la cadena paraganglionar simpática que discurre a ambos lados de las vértebras, formando el plexo hipogástrico inferior de donde emergen 3 plexos o fibras, el plexo rectal medio, el plexo utero-vaginal y, por último, el plexo vesical^{1,3,4}.

El nervio hipogástrico es entonces el nervio postganglionar y desciende en la pelvis para formar el plexo hipogástrico inferior que lleva a la vejiga fibras que liberan norepinefrina y activa los receptores β adrenérgicos ubicados en la cúpula y las paredes del músculo detrusor, lo que genera su relajación. El mismo estímulo simpático se encarga de activar los receptores alfa en el cuello vesical y la uretra a nivel de las fibras de músculo liso, contrayéndolos, permitiendo que la fase de llenado esté integrada y la paciente persista durante esta fase continente. Esta fase del llenado ocupa casi el 99% del tiempo y por ello las vías urinarias tienen un tono predominantemente simpático, mientras que solo de 2 a 3 minutos del día se ocupan en la micción^{3,6-8}.

De la región sacra S2-S4 emergen las raíces parasimpáticas. Sus neuronas preganglionares se encuentran en las astas mediolaterales medulares y forman los nervios aspláncnicos pélvicos, hacen sinapsis postganglionar en el plexo pélvico (formado en la parte inferior pélvica por las fibras del nervio pélvico y del plexo hipogástrico inferior; por lo tanto este plexo lleva información simpática y parasimpática). En los ganglios intramurales de la vejiga liberan acetilcolina a nivel de la cúpula vesical. De esta manera activan los receptores muscarínicos (M2, M3) y purinérgicos del detrusor, generando una contracción del detrusor, lo que permite el vaciamiento^{1,3,6}. Durante esta fase el mismo estímulo parasimpático lleva fibras

al trigono y la uretra en su porción de músculo liso que estimulan la generación de óxido nítrico generando miorelajación y una micción coordinada⁹.

El nervio pudendo emerge de las raíces sacras S2-S4, sale de la pelvis por el agujero ciático mayor acompañado de la arteria pudenda y reingresa a la pelvis por el agujero ciático menor a través de un canal de tejido conectivo llamado canal de Alcock¹⁰. Por él viaja información predominantemente somática sensitivo-motora y algo de inervación autonómica como puente para llegar a las neuronas parasimáticas sacras. Activa las fibras musculares estriadas ubicadas en el tercio proximal y medio de la uretra, los músculos del piso pélvico y el esfínter anal externo. Recibe sensibilidad desde las paredes vesicales, los músculos perineales, la región perirectal y la sensibilidad del clítoris³.

Vías neurológicas del tracto urinario inferior

El llenado de la vejiga activa la vía aferente: la distensión del músculo detrusor y el urotelio desencadenan un estímulo nervioso que viaja por las fibras aferentes del nervio pudendo y de las fibras simpáticas del plexo hipogástrico inferior para así integrarse en los núcleos espinales a nivel sacro y medular. Desde el ganglio de la raíz dorsal medular pasa a las astas laterales medulares para luego ascender por el tracto reticuloespinal lateral. Llega al centro pontino de la micción, también llamado núcleo de Barrington, sustancia gris periacuaductal del hipotálamo, y de ahí se distribuye en tres circuitos cerebrales. El primero involucra la corteza prefrontal donde se percibe conscientemente que la vejiga se está llenando y, de forma consiente y socialmente aceptada, se bloquea el estímulo de la micción por efecto retroalimentador positivo en el núcleo de Barrington que refuerza el efecto simpático a nivel medular. Los otros dos circuitos comprometen el suplemento del área motora y la corteza cingulada donde se integra la respuesta emocional a la información de la fase de llenado y, por último, el circuito que lleva la información hasta áreas corticales parahipocampales donde se integra la percepción inconsciente del llenado vesical^{1,3,6,11}.

De esta forma la fase predominante de llenado se da con un detrusor inhibido y un esfínter de tono aumentado a causa del estímulo simpático generado por el núcleo espinal torácico y reforzado por el estímulo del núcleo pontino¹¹.

Al final de la fase de llenado vesical la actividad aferente se vuelve muy intensa y sobrepasa un umbral, lo que conduce a la activación del centro pontino miccional que a su vez inhibe el reflejo simpático y pudendo a través del núcleo de Onuf. Se relaja, pues, el diafragma pélvico y el esfínter uretral en primer lugar y a continuación, por un reflejo parasimpático, se contrae el detrusor¹¹.

Al ser socialmente adecuado se bloquea el efecto inhibitorio del centro pontino de la micción a través de señales voluntarias. Envía información descendente a la médula y de ahí, por vía reticuloespinal, a la vejiga y uretra. Se disminuye el refuerzo simpático, cesa el efecto relajante sobre el domo vesical y se estimula el parasimpático a nivel sacro con una función dual: liberación de acetilcolina en los receptores muscarínicos de la vejiga con subsecuente contracción detrusora y liberación de óxido nítrico en la uretra, relajándola para permitir la micción^{1,3,6}.

Definiciones

La vejiga neurogénica hace referencia a una interrupción de las vías neurológicas del tracto urinario con manifestaciones que dependen del nivel de la lesión y la severidad de la misma. En general las lesiones por encima del núcleo pontino generan alteración en los circuitos predominantemente inhibitorios, por lo que se altera el efecto inhibitorio de la contracción del detrusor. Sin embargo, usualmente hay preservación de la sensación y distensibilidad. Estas lesiones incluyen la enfermedad cerebrovascular, trauma craneoencefálico, tumores cerebrales, ataxia cerebelar, ataxia de Friedreich, hidrocefalia, Parkinson y atrofia sistémica múltiple, entre otros^{1,3,12}.

Podemos dividir las alteraciones medulares en traumáticas y no traumáticas, y a su vez se pueden dividir en infrapontineas suprasacras e infrasacras, generando patrones de disfunción variados dependiendo de la severidad y de los componentes de los diferentes sistemas (autónomo y motor) afectados. Alteran la vía de coordinación de contracción del detrusor y la relajación del esfínter uretral externo. Sus manifestaciones varían según el sitio de lesión traumática o el patrón de enfermedad neurológica. Por ello, hacer una división rígida de las categorías de las lesiones tiene menos importancia que el análisis de la evaluación anatómica y fisiológica de los segmentos comprometidos, y aun así nos podremos encontrar con patrones de disfunción inesperados^{3,12}.

En el año 2002 la International Continence Society, en un esfuerzo por estandarizar los términos y la nomenclatura referente a la vejiga neurogénica, definió 3 grupos de alteraciones¹²:

1. Hiperactividad neurogénica del detrusor.
2. Detrusor hiperactivo con disinergia esfínter-detrusor.
3. Arreflexia del detrusor.

La importancia de esta clasificación radica solo en la estandarización de los términos, pues es la evaluación clínica de cada caso identifica la disfunción

predominante teniendo en cuenta que en casi todos los escenarios de trastornos neurológicos la historia natural de la enfermedad es dinámica¹².

Los trastornos neurológicos, ya sea a nivel central, medular o en nervios periféricos, generarán un perfil de disfunción según el grado de compromiso. Esta discriminación ayuda a tomar medidas terapéuticas pero no exonera del seguimiento a la evolución de la condición ni obliga a un rótulo definitivo en el paciente¹².

Lesiones medulares traumáticas

La manifestación inmediata del trauma medular, y durante las primeras 2 semanas a 3 meses, será llamada choque medular. Consiste en la inactivación de la sinapsis entre la vía aferente y la eferente de la micción a nivel central, generando inhibición del reflejo miccional, y también de la vía sensorial y motora. Hay depresión de la actividad interneural medular, detención de la regulación central de la micción y liberación de neurotransmisores inhibitorios, lo que genera además una alteración autonómica. El músculo detrusor se paraliza (arreflexia del detrusor) y no hay conciencia de la sensación del llenado vesical. En esta fase se ha encontrado el cuello vesical cerrado o levemente abierto, al igual que una actividad marcada del esfínter externo, generando disinergia detrusor-esfínter y alteración importante del vaciamiento, retención urinaria severa e incontinencia por rebosamiento. Todo esto favorece las infecciones del tracto urinario con posible sepsis y aumento de la mortalidad^{3,5}.

Definir un patrón de disfunción vesical en un paciente con trauma raquimedular dependerá entonces de la complejidad y severidad de la lesión, tiempo de evolución desde el trauma y características intrínsecas en la recuperación de la paciente^{3,5}.

Para efectos didácticos de los trastornos neurológicos traumáticos que afectan la función vesical, luego de la fase de choque medular, la dividiremos según el nivel en lesiones en suprapontinas, infrapontinas suprasacras y sacras/infrasacras^{3,5}.

Lesiones suprapontinas

Como se expuso previamente, por encima del núcleo pontino de la micción o núcleo de Barrington hay 3 circuitos que controlan tanto la percepción consciente e inconsciente como la integración emocional y el efecto inhibitorio y socialmente aceptado del llenado y vaciamiento de la vejiga. Las lesiones a este nivel varían

en su patrón de compromiso porque depende altamente del sitio de afectación. Sin embargo, casi siempre se comporta con una pérdida de la inhibición del detrusor¹³.

Lesiones infrapontinas suprasacras

El 85% del trauma raquimedular ocurre por encima del nivel T12¹⁴. Hay alteración a nivel ascendente-central por bloqueo de la transmisión desde los núcleos sacros y torácicos que llevaban información al centro pontino, con lo cual normalmente se modula la respuesta inhibitoria central durante el llenado^{3,5}, ante la lesión hay una pérdida de la coordinación central. Así la vejiga conserva los reflejos de los núcleos torácicos simpáticos y sacros parasimpáticos, ambos con efectos contrarios sobre la capacidad contráctil del esfínter y del músculo detrusor, llevando al tipo de disfunción más común, lo que será la hiperactividad del detrusor con disinergia esfínter-detrusor^{1,2}.

La falta de relación del esfínter de forma coordinada puede desencadenar episodios de retención urinaria y obstrucción del tracto de salida. Como consecuencia de esto, es posible que estas pacientes presenten además complicaciones, tales como infección urinaria recurrente, formación de cálculos, hidronefrosis y falla renal. La valoración adecuada de este tipo de pacientes evidencia una alteración de la sensibilidad, hiperreflexia y espasticidad de todos los músculos por debajo de la lesión^{1-3,5}.

La disinergia esfínter-detrusor solo se ve en las lesiones suprasacras completas, no en las incompletas, pues en este caso las modulaciones inhibitoria central y pontinea persisten por las fibras intactas. Según la severidad y el nivel, la disinergia puede ser continua con contracción del esfínter permanente durante la micción (obstrucción continua) y mayor riesgo de afección del tracto urinario superior o intermitente, con contracciones vesicales o del cuello vesical no coordinadas y obstrucción intermitente^{1-3,5}.

En las lesiones suprasacras incompletas la relajación sinérgica del esfínter uretral externo puede estar preservado y así coordinarse el vaciamiento. La hiperactividad del detrusor sí se mantiene y se manifiesta por urgencia e incontinencia de urgencia².

La disfunción vesical en el trauma raquimedular entonces dependerá estrechamente del nivel y la severidad de la lesión. Blaivas, en 1991, publicó un seguimiento de pacientes con trauma y definió que según el nivel de lesión los porcentajes de disfunción se distribuían así¹⁵:

- Trauma cervical: Hiperactividad del detrusor (HD) 30%, HD + disinergia esfínter-detrusor 55% y arreflexia del detrusor 15%.
- Trauma torácico: HD + disinergia esfínter-detrusor 90%.
- Trauma lumbar: Hiperactividad del detrusor (HD) 30%, HD + disinergia esfínter-detrusor 30% y arreflexia del detrusor 40%.

Las lesiones sacras o infrasacras denervan la vejiga de su componente parasimpático (contracción detrusora y relajación del esfínter), conservando la función simpática (llenado y continencia). Además, hay denervación somática del esfínter externo por lesión del pudendo (el núcleo de Onuf es sacro). Puede haber algo de sensación dolorosa preservada por las fibras sensitivas aferentes de la vía simpática¹⁵.

Las manifestaciones ocurren también según el tipo de lesión¹⁶:

- Completa: detrusor arrefléxico con esfínter estriado incompetente, hiposensibilidad con disfunción en la aferencia del estímulo del arco reflejo durante el llenado y disfunción en la contracción del detrusor por ausencia de eferencia parasimpática.
- Parciales: el grado de hiposensibilidad o hipoactividad vesical varía según si hay predominio del componente motor o sensitivo.

Las parciales motoras o sensoriales puras a largo plazo degeneran las otras funciones vesicales, por lo que habrá sobredistensión vesical persistente, ya sea por hiposensibilidad o por hipocontractilidad, dañando los demás componentes del control autónomo vesical¹⁶.

La lesión sacra o infrasacra, al interrumpir el estímulo de contracción detrusora junto con la alteración de la sensibilidad vesical y contracción motora consiente del esfínter estriado, genera una disfunción de la distensibilidad que lesionará las fibras musculares (si se realiza cateterismo intermitente de forma oportuna podrá evitarse el daño de la compliance) con posterior alteración del vaciamiento y altos residuos postmicciones¹⁶.

El esfínter interno de músculo liso no logra relajarse por completo pues se pierde el estímulo parasimpático sobre la liberación de óxido nítrico, y el esfínter estriado se vuelve incompetente por lesión en la inervación somática, presentándose incontinencia urinaria de esfuerzo o por rebosamiento. En algunas pacientes puede haber algo de tono muscular esfinteriano y, al tener un detrusor arrefléxico, se presenta un fenómeno de obstrucción¹⁻⁵.

Las pacientes en general tendrán disminución de la sensibilidad por debajo de la lesión, con parálisis esquelética en lugar de espasticidad y ausencia de reflejos tendinosos. En el estudio de Weld y Dmochowski del año 2000, con 316 pacientes,

se reporta que en las lesiones suprasacras la hiperreflexia del detrusor y/o disinergia se daba en el 94,9% de las pacientes, mientras que en las lesiones sacras se daba un detrusor arrefléxico en el 85,7% de los casos. Así se evidencia la variabilidad en las manifestaciones clínicas, si bien son lesiones completas en un segmento bien definido las que siempre hacen necesaria la evaluación videourodinámica para poder caracterizar el perfil predominante de disfunción en el paciente¹⁷.

Lesiones no traumáticas

Esclerosis múltiple

Es una enfermedad inmunológica desmielinizante a nivel central y medular y es más común en mujeres jóvenes y de edad media. En ella ocurre una disminución de la conducción axonal con alteración de los tractos corticoespinales y reticuloespinales. La clínica es variable según la severidad y la zona medular comprometida; particularmente puede ser un compromiso saltatorio. La alteración más común es la hiperactividad del detrusor con disinergia y ocasionalmente arreflexia detrusor con sensación de llenado intacta. El 72% de las pacientes tienen disfunción del vaciamiento^{12,18}.

Cursa con daño focal en la mielina a diferentes niveles del cerebro y médula espinal. Se diagnostica con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años y es cuatro veces más común en mujeres. El 80% de estos pacientes en algún momento de su enfermedad cursan con disfunción del tracto urinario inferior mediada por fibras aferentes C dependientes de capsaicina¹⁹⁻²¹.

Los síntomas urinarios bajos ocurren por una alteración neurológica compleja, mediada por un daño axonal en el puente y la médula (específicamente sobre los tractos reticuloespinal y corticoespinal, deteriorando la función esfínter-detrusor, lo que puede llevar a una hiperactividad del detrusor, hipocontractilidad del detrusor o disinergia). Algunos estudios han demostrado por evaluaciones urodinámicas que lo más frecuente es la hiperactividad del detrusor y disinergia esfínter-detrusor lo que finalmente alteraría las neuronas vesicales aferentes^{19,21-23}.

Clínicamente estas pacientes en el 99% de los casos cursan con urgencia y/o frecuencia con o sin incontinencia urinaria de esfuerzo. Por otro lado, algunas pueden cursar con retención urinaria. Las lesiones suprasacras producirán hiperreflexia del detrusor mientras que las sacras producirán hipocontractilidad y neuropatía del pudendo. Esto pone al paciente en riesgo de daño del tracto urinario superior además de los daños que trae esto para la calidad de vida en una paciente, permanente urgencia y frecuencia urinaria²⁰.

Dentro de las opciones de manejo de estos pacientes está la inmunomodulación, la terapia hormonal, la terapia comportamental, los anticolinérgicos y los bloqueadores de los receptores alfa²².

Infarto cerebral

Luego de un accidente cerebro vascular la prevalencia de incontinencia urinaria alcanza el 80% y la retención urinaria se presenta en la fase aguda hasta en el 50% de los pacientes y hasta 30% un mes después del evento²⁴.

Los efectos en el control de la micción dependerán de la región cerebral afectada. Sin embargo, en su mayoría alterarán alguno de los 3 circuitos corticales, alterando el efecto inhibitorio del núcleo de Barrington, lo que genera un detrusor con algún grado de hiperactividad. Lesiones que comprometan el lóbulo frontal puede que afecten la interpretación de los estímulos de llenado y repleción vesical y no se integren con la interpretación de la adecuación social de la micción, llevando a un vaciamiento en entornos inadecuados²⁴.

El compromiso de áreas motoras grandes que generen incapacidad para el desplazamiento del paciente puede llevar a la incontinencia funcional, por lo que el paciente no podría movilizarse hasta el entorno adecuado ni retener más el estímulo de vaciamiento a pesar de ser consiente de él²⁴.

Estudios en animales han demostrado que al inducir un infarto cerebral isquémico las neuronas de la sustancia gris periacueductal se alteran, causando una severa disfunción urinaria: la presión de contracción de la vejiga aumenta y con el tiempo la función vesical se deteriora; finalmente se produce una hiperactividad del detrusor con capacidad vesical disminuida²⁴.

Enfermedad de Parkinson

Hasta el 70% de los pacientes con enfermedad de Parkinson cursan con disfunción urinaria en cualquier etapa de su enfermedad. Como regla general la respuesta a la medicación para el tratamiento de la disfunción urinaria es baja^{23,25}.

La afección puede cursar con síntomas del vaciamiento: disuria y tiempo de micción prolongado o síntomas de la fase de llenado: nocturia, urgencia, incontinencia y polaquiuria^{23,25}.

Los mecanismos neurológicos exactos que se traducen en disfunción en estos pacientes son desconocidos. Cuando la vejiga está llena en individuos sanos se

observa activación del glubus pallidus, mientras que en este grupo de pacientes se activa el putamen^{23,25}.

Generalmente la severidad del Parkinson se correlaciona con la mayor expresión de síntomas urinarios. Se cree que esto ocurre por alteración en los circuitos dopaminérgicos de los ganglios basales por degeneración neuronal característica de esta entidad^{23,25}.

No se sabe con certeza si el manejo con L-Dopa mejora los síntomas urinarios, puesto que no se conoce cuál es el efecto de la L-Dopa sobre la vejiga. Al principio de la enfermedad la L-Dopa exógena es convertida en dopamina por las neuronas dopaminérgicas en el circuito dopaminérgico de los ganglios basales, pero a medida que avanza la enfermedad las neuronas dopaminérgicas se pierden y el metabolismo a dopamina ocurre en neuronas no dopaminérgicas, haciendo que las sinapsis dopaminérgicas no sean efectivas en el circuito de los ganglios basales, lo que lleva a una alteración en el reflejo de la micción^{23,25}.

Los estudios de urodinamia demuestran que hasta el 90% de los pacientes con Parkinson cursan con hiperactividad del detrusor que clínicamente se manifiesta con polaquiuria. El volumen de orina residual es el único parámetro urodinámico que se relaciona con la severidad: mayor polaquiuria y mayor nocturia^{23,25}. La nocturia se relaciona con ansiedad, depresión y deterioro de la calidad de vida²⁵. Curiosamente estos pacientes rara vez cursan con retención urinaria teniendo en cuenta que el tono del esfínter se va empeorando a medida que progresa la enfermedad²³.

Mielitis transversa

Se trata de un proceso viral que ocasiona inflamación de la médula espinal y desmielinización axonal. Es autolimitada y sus manifestaciones son similares a las del trauma medular según el nivel del mismo¹⁸.

Discopatía vertebral

La mayoría son a nivel de L4-L5 y L5-S1 y comprime los segmentos sacros de donde salen las raíces lumbosacras de la *cauda equina*. Genera radiculopatía y pérdida sensitiva de los dermatomas de S2-S4. Es raro que una simple discopatía comprima de manera tan severa los nervios parasimpáticos para causar alteraciones del tracto urinario inferior, pero en los casos que sucede se comporta con arreflexia del detrusor y disfunción del vaciamiento¹⁸.

El síndrome de la *cauda equina*

Es una compresión del cono medular severa por discopatía severa o trauma. Ocurre en 3,4 casos por cada millón de personas. Es una emergencia quirúrgica que cursa con pérdida de la sensibilidad y de la fuerza en miembros inferiores y el periné, detrusor arrefléxico, retención urinaria y pérdida del control voluntario de los esfínteres. Luego de la cirugía el 90% de los pacientes persisten con algún síntoma de forma crónica¹⁸.

En los casos de estenosis espinal es causada por patologías como la espondilitis anquilosante, por tumores, infecciones como la tuberculosis, malformaciones congénitas como el mielomeningocele, etc. Se encuentran síntomas similares a la discopatía, variables según el grado de estenosis y según el sitio comprometido. También puede causar cauda equina con su sintomatología¹⁸.

Síndrome de Guillain-Barre

Es inflamatorio desmielinizante y simétrico ascendente. El 25% de los casos tienen síntomas urinarios y el 60% tienen urodinamia alterada aunque no tengan síntomas urinarios. Afecta el sistema autonómico y periférico. Sus manifestaciones urológicas incluyen disminución de la sensación de llenado, hipocontractilidad detrusora, retención urinaria y disfunción del vaciamiento. Tienen alteración de la sensibilidad y función motora en extremidades. Muchos se recuperan pero quedan con secuelas importantes, entre ellas las urológicas¹⁸.

Diabetes Mellitus

Ocasiona neuropatía periférica y autonómica con cistopatía entre el 43% y el 87% de los pacientes insulino-requirientes. Sin embargo, las manifestaciones son ampliamente variables¹⁸.

Una de las posibles teorías respecto a la condición explica que la hiperglicemia persistente lleva a la liberación de radicales libres de oxígeno, la alteración del transporte axonal por glicación de proteínas intracelulares y pérdida de fibras nerviosas con y sin mielina, afectando las vías aferentes sensoriales y ocasionando disminución de la sensación de llenado, retención urinaria, sobredistensión del detrusor y alteración severa del vaciamiento. A pesar de ser este mecanismo el mejor comprendido, no es lo visto con mayor frecuencia, siendo la hiperactividad del detrusor y la urgencia en las primeras fases de la enfermedad las manifestaciones más comunes. Esta última podría ser explicada por la diuresis osmótica con poliuria que lleva a hipertrofia con remodelación del detrusor^{3,4,12,18}.

Evaluación de la paciente

Empezar por un interrogatorio completo que incluya los antecedentes tanto neurológicos como ginecológicos y urológicos, las enfermedades crónicas y cirugías de la columna. No es infrecuente encontrar condiciones ginecológicas asociadas como el prolapso de órganos pélvicos, la hemorragia uterina anormal, alteraciones citológicas o falta de tamizaje de rutina en estas pacientes^{3,4,12}.

El examen físico debe incluir un examen ginecológico con tacto vaginal bimanual, urológico y neurológico, evaluando el estado mental, la fuerza muscular, los reflejos sensitivos y osteotendinosos, la marcha y la estabilidad. Tienen mayor relevancia la evaluación de los reflejo sacros bulbocavernoso, perineal y el tono esfínter anal, mediados por los arcos reflejos S2-S4^{3,4,12}.

La videourodinamia es el estándar de oro como evaluación de la función vesical. Aporta parámetros objetivos que aclaran el comportamiento vesical con parámetros reproducibles, es relativamente económica y ampliamente disponible²³. Debe realizarse a todas las pacientes luego de resolución de la fase de choque, a los 6 meses y al año. Posterior a esto el seguimiento urodinámico depende del nivel de la lesión: en caso de lesiones cervicales o torácicas está indicado realizar urodinamia cada año por 5 años y luego cada 2 años. En caso de lesiones lumbares, se deber realizar cada año por 2 años y luego cada 2 años¹². Aunque el seguimiento no es una camisa de fuerza, este está recomendado de forma juiciosa en pacientes con alto riesgo de lesión de las vías urinarias por altas presiones del detrusor (disinergia esfínter-detrusor, baja distensibilidad u obstrucción)¹⁶.

Siempre que haya lesión incompleta que permita el vaciamiento espontáneo de la paciente se debe realizar una uroflujometría libre. Independientemente del tipo de lesión están indicadas una cistometría de rutina, curva flujo/presión, electromiografía (para evaluar relajación/contracción uretral y la función esfinteriana). De igual forma se debe hacer a todas las pacientes una videourodinamia¹².

Los hallazgos pueden ser múltiples en la videourodinamia. Por eso es útil ubicar el perfil de disfunción predominante del paciente en los 3 grupos (hiperactividad del detrusor, hiperactividad con disinergia esfínter-detrusor o arreflexia del detrusor) a pesar de no tener un patrón puro de disfunción. Esto tiene el fin de orientar la conducta terapéutica¹⁶:

- Pacientes con arreflexia del detrusor: retención urinaria, residuos postmicciones elevados o valsava y maniobra de Crede (presión suprapúbica) para iniciar la micción.

- Hiperactividad del detrusor: aumento de la presión del detrusor y contracciones involuntarias.
- Alteración de la sensación: acomodación elevada.
- Disinergia esfínter-detrusor: descargas repetitivas complejas del Esfínter Uretral Externo (EUE) en la fase de vaciamiento por electromiografía (EMG) y se corrobora con la visualización del cierre del EUE en la fase de diástole en la videourodinámica.
- Disfunción del vaciamiento: alteración en la curva flujo/presión, obstrucción y altos residuos postmiccionales.

Otros test urodinámicos¹⁶:

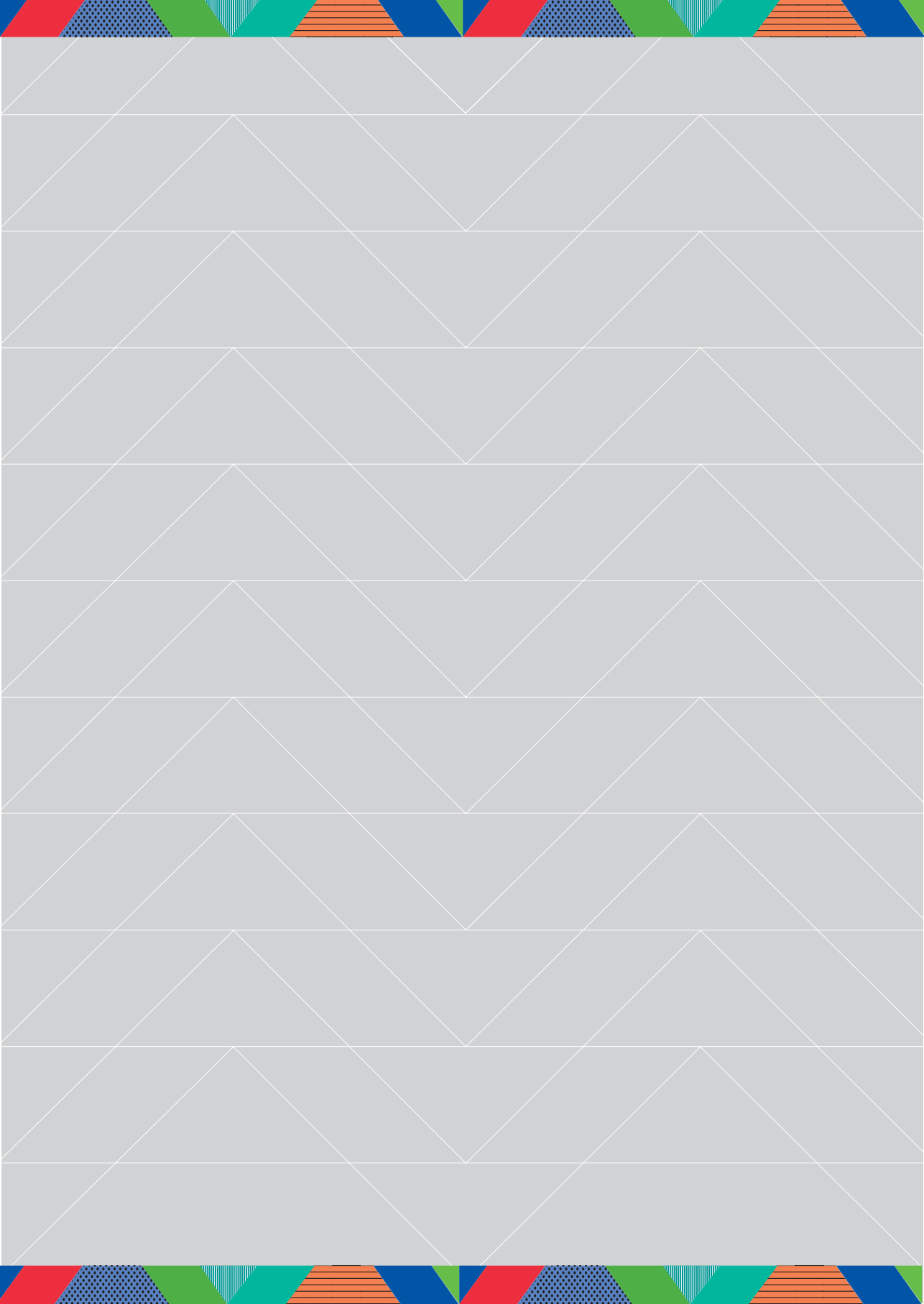
- Instilación rápida de agua fría en la vejiga: inhibe la contracción del detrusor en el síndrome de la motoneurona superior.
- Betanecol 5 mg/SC: es un parasimpaticomimético. Contracciones detrusoras mayores a 25 cmH₂O indican un músculo detrusor íntegro pero denervado.
- Electromiografía con agujas concéntricas: identifica cambios neuropáticos musculoesqueléticos y evalúa los esfínteres. Indicado en lesiones por debajo del sacro, incluyendo cauda equina, denervación muscular asimétrica en miembros inferiores y piso pélvico, neuropatía periférica, como Guillian Barre y diabetes Mellitus, y denervación simétrica de miembros inferiores.

Las imágenes no están indicadas como rutinarias pero pueden ayudar al diagnóstico. La ecografía sirve para estimar residuos postmiccionales, hidronefrosis y repercusión el tracto urinario superior. En casos de sospecha de lesión renal está indicado realizar urografía excretora. La resonancia cerebral y medular magnética se ordena cuando se sospecha una vejiga neurogénica por la sintomatología de la paciente y si aún no se ha hecho un diagnóstico adecuado¹⁶.

Bibliografía

1. Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2007;18(2):255–274.
2. Jeong SJ, Cho SY, Oh S-J. Spinal cord/brain injury and the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010;37(4):537–546.
3. Unger CA, Tunitsky-Bitton E, Muffly T, Barber MD. Neuroanatomy, neurophysiology, and dysfunction of the female lower urinary tract: a review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2014;20(2):65–75.
4. Zuluaga OIG. Fundamentos De Cirugía: Urología. Iatreia. 2015;28(3):341–342.
5. Vodušek DB, Boller F. Dysfunction of lower urinary tract in patients with spinal cord injury. *Neurol Sex Bladder Disord.* 2015;130:247.

6. Rahn DD, Roshanravan SM. Pathophysiology of urinary incontinence, voiding dysfunction, and overactive bladder. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(3):463–474.
7. Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model. *Nat Rev Urol.* 2015;12(12):695–705.
8. Fowler CJ. Integrated control of lower urinary tract—clinical perspective. *Br J Pharmacol.* 2006;147(S2):S14–S24.
9. Rahnama'i MS, Ückert S, Hohnen R, Van Koeveringe GA. The role of phosphodiesterases in bladder pathophysiology. *Nat Rev Urol.* 2013;10(7):414–424.
10. Benson JT, Walters MD. Neurophysiology and pharmacology of the lower urinary tract. En: *Urogynecology and reconstructive surgery.* Philadelphia: Mosby and Elsevier; 2007. p. 33.
11. Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2015 [citado 15 de mayo de 2017]; 12:695–705. doi:10.1038/nrurol.2015.266. Disponible en: <http://www.nature.com/nrurol/journal/vaop/ncurrent/full/nrurol.2015.266.html>
12. Powell CR. Not all neurogenic bladders are the same: a proposal for a new neurogenic bladder classification system. *Transl Androl Urol.* 2016;5(1):12–21.
13. Kitta T, Mitsui T, Kanno Y, Chiba H, Moriya K, Shinohara N. Brain-bladder control network: The unsolved 21st century urological mystery. *Int J Urol.* 2015;22(4):342–348.
14. Watanabe T, Rivas DA, Chancellor MB. Urodynamics of spinal cord injury. *Urol Clin North Am.* 1996;23(3):459–474.
15. Kaplan SA, Chancellor MB, Blaivas JG. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J Urol.* 1991;146(1):113–117.
16. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):720–732.
17. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology.* 2000;55(4):490–494.
18. Podnar S, Vodusek DB. Lower urinary tract dysfunction in patients with peripheral nervous system lesions. *Handb Clin Neurol.* 2015;130:203–224.
19. Corcos J. A urological challenge: Voiding dysfunction in multiple sclerosis. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can.* 2013;7(9–10 Suppl 4):S181–2.
20. Nikseresht A, Salehi H, Foroughi AA, Nazeri M. Association Between Urinary Symptoms and Urinary Tract Infection in Patients With Multiple Sclerosis. *Glob J Health Sci.* 2016;8(4):253.
21. Amarenco G, de Sèze M, Ruffion A, Ismael SS. Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57(5):277–287.
22. Wang T, Huang W, Zhang Y. Clinical Characteristics and Urodynamic Analysis of Urinary Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(6):645.
23. Allio BA, Peterson AC. Urodynamic and physiologic patterns associated with the common causes of neurogenic bladder in adults. *Transl Androl Urol.* 2016;5(1):31.
24. Cho Y-S, Ko I-G, Kim C-J, Kim K-H. A novel intracerebral hemorrhage-induced rat model of neurogenic voiding dysfunction: Analysis of lower urinary tract function. *Mol Med Rep.* 2015;12(2):2563–2569.
25. Zhang L-M, Zhang X-P. Investigation of Urination Disorder in Parkinson's disease. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(21):2906.





Rehabilitación del piso pélvico

CINDY VANESSA MENESES SALAZAR¹

La fisioterapia del piso pélvico se encuadra dentro de las medidas de la rehabilitación como estrategia terapéutica dirigida específicamente a evaluar, prevenir y tratar las disfunciones de los músculos, ligamentos y demás estructuras que conforman el piso pélvico o periné y que sirven de apoyo para la vejiga, el aparato genital interno y el recto¹. Es una intervención conservadora, recomendada como terapia de primera línea por varias guías de manejo para tratar los trastornos leves a moderados a nivel de la esfera abdominal y pélvica, debido a que los tratamientos son eficaces y esencialmente libres de riesgo^{1,2}.

La rehabilitación del piso pélvico comprende múltiples componentes que se individualizan de acuerdo a la condición del paciente, sus necesidades y el medio ambiente. Según varios autores este tratamiento conservador debe ser diseñado y aplicado por profesionales con práctica especializada³.

Indicaciones para la rehabilitación del piso pélvico

Las disfunciones que se benefician del tratamiento conservador del piso pélvico son⁴:

- Urología: incontinencia urinaria (de esfuerzo, de urgencia o mixta), vejiga hiperactiva y micción no coordinada.
- Coloproctología: constipación, incontinencia de gases y/o heces, urgencia defecatoria y disinergia ano-rectal.
- Ginecología: *prevención y aspectos terapéuticos del embarazo, parto y postparto y prolapsos* (cistocele, histerocele, enterocele y rectocele leves a moderados).
Pediatría: enuresis, encopresis, constipación y posquirúrgicos ano-rectales.

1 Fisioterapeuta especialista en Fisioterapia pélvica y uroginecológica de la Clínica Universitaria Bolivariana, Instituto de Coloproctología e IPS REACT

- Pre y post quirúrgicos: histerectomía, prostatectomía y cesárea.
- Síndromes de dolor pélvico: síndrome del elevador del ano, dolor anorectal, dolor por episiotomía y espasmo perineal.
- Disfunciones sexuales: vaginismo, dispareunia y disfunción erectil.

Procesos en la rehabilitación del piso pélvico

Para el especialista en rehabilitación del piso pélvico lo más importante es realizar una valoración completa que incluya una anamnesis detallada y una evaluación fisioterapéutica específica que permita comprender factores que determinan el diseño del tratamiento y guíen su implementación.

Evaluación

El piso pélvico debe ser visto como una unidad. Por tanto se realiza una evaluación toraco-abdominal, una evaluación visual y, por último, una palpación perineal superficial y profunda tanto vaginal como anal. Además se deben revisar exámenes complementarios como una ecografía del piso pélvico, una urodinamia, una cistoscopia, una manometría ano-rectal y demás herramientas diagnósticas que confirmen las disfunciones y su relación con la sintomatología de las pacientes³.

En relación a su función, los músculos del piso pélvico pueden ser evaluados por varios métodos, incluyendo palpación, observación, electromiografía (EMG), manometría y ultrasonografía. La evaluación digital es la técnica más utilizada en la práctica clínica³. El método de palpación más utilizado es el esquema de evaluación de Laycock PERFECT, el cual permite crear programas de ejercicios basados en principios de especificidad, progresión de la carga y coordinación del movimiento⁵.

Educación del paciente

Un componente determinante del manejo conservador de las disfunciones de los músculos del piso pélvico es la educación de base para que los pacientes puedan comprender su condición, el proceso de tratamiento y los objetivos terapéuticos. Debido a que los tratamientos conductuales dependen de la participación activa del paciente, es esencial que los pacientes entiendan que un programa conductual se basa en el cambio de hábitos y el aprendizaje de nuevas habilidades motoras, que la mejoría es gradual y que se requiere motivación de parte del paciente.

Entrenamiento de los músculos del piso pélvico

En el piso pélvico las disfunciones se pueden generar por hipoactividad o por hiperactividad muscular que se manifiestan en síntomas como la debilidad o la contractura de los músculos del piso pélvico. De acuerdo a la condición se emplean técnicas fisioterapéuticas que favorezcan la mejoría de estas condiciones.

El entrenamiento muscular del piso pélvico fue popularizado por Arnold Kegel, un ginecólogo que propuso que la incontinencia urinaria por tensión se debía a una falta de conciencia de la función y la coordinación de los músculos del piso pélvico. Él también demostró que las mujeres podían reducir su incontinencia urinaria a través de entrenamiento de los músculos del piso pélvico⁶.

El entrenamiento muscular implica que el paciente mejore el control (aprenda a contraer y relajar los músculos del piso pélvico), realizando un programa de ejercicio regular para favorecer la relajación, mejorar la fuerza y generar la hipertrofia de los músculos estriados.

Entre las herramientas para realizar el entrenamiento de los músculos del piso pélvico se encuentran⁷:

- El biofeedback: ayuda a los pacientes a aprender dándoles una retroalimentación inmediata y precisa de sus respuestas fisiológicas, como la contracción y relajación de los músculos del piso pélvico. Se puede realizar retroalimentación positiva o negativa de acuerdo a los objetivos del tratamiento.
- La estimulación eléctrica: la estimulación eléctrica del músculo del piso pélvico tiene una doble acción: la contracción de los músculos del piso pélvico y la inhibición de las contracciones del detrusor no deseadas.

Las tasas de mejoría con el entrenamiento de los músculos del piso pélvico van del 48% al 80,7%. No existe evidencia acerca del mejor enfoque del entrenamiento de los músculos del piso pélvico, pero existe el consenso de que la supervisión del entrenamiento de los músculos del piso pélvico es más efectiva que los programas no supervisados⁸.

En relación a los tiempos de realización del programa de rehabilitación del piso pélvico es importante tener en cuenta que los músculos se ven reforzados por la hipertrofia de las fibras después de ejercicios específicos de fortalecimiento durante al menos 4 semanas. Estos cambios son una adaptación neuronal que se potencializa durante las primeras 6 a 8 semanas⁹.

La literatura expone que la efectividad de la fisioterapia se da alrededor de la sesión 12, con mejoría de los síntomas incluso hasta la sesión 24. La respuesta muscular esperada se da, por lo menos, en tres meses, y es necesaria la participación activa de las pacientes para la incorporación de los ejercicios en sus actividades de la vida diaria¹⁰.

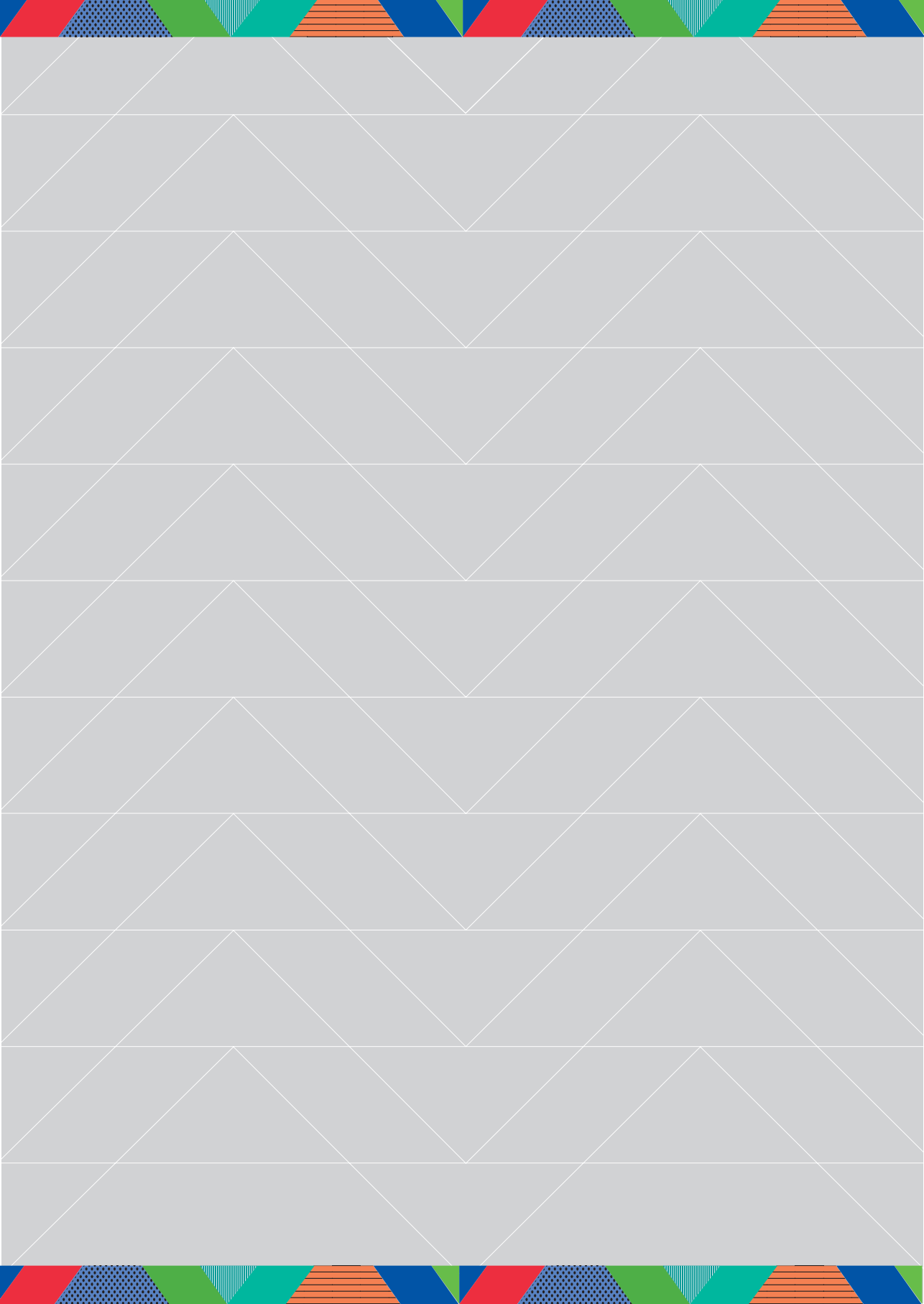
Conclusión

A pesar de la evidencia de la efectividad de los tratamientos, estas intervenciones conservadoras no están bien integradas en la práctica clínica en muchas áreas. Una limitación es la disponibilidad de profesionales calificados y el desconocimiento por parte de los profesionales de la salud sobre esta opción de tratamiento. Lo ideal es seguir un modelo multidisciplinario y realizar una investigación que soporte las diferentes intervenciones realizadas desde la terapia especializada del piso pélvico.

Bibliografía

1. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD005654.
2. Shamlivan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med.* 2008;148(6):459-73.
3. Newman DK, Wein AJ. Office-based behavioral therapy for management of incontinence and other pelvic disorders. *Urol Clin North Am.* 2013;40(4):613-35.
4. Newman DK, Wein AJ. Managing and treating urinary incontinence. [Internet]. 2 ed. Baltimore: Health Professions Press; 2009. [citado 20 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02703180903132658>.
5. Martínez S, Ferri A, Patiño S, Viñas S, Martínez A. Entrevista clínica y valoración funcional del suelo pélvico. *Fisioterapia.* 2004;26(5):266-80.
6. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol.* 1948;56(2):238-48.
7. Dumoulin C, Hay-Smith EJC, Mac Habée-Séguin G. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014;5:CD005654.
8. Kincade JE, Dougherty MC, Busby-Whitehead J, Carlson JR, Nix WB, Kelsey DT, et al. Self-monitoring and pelvic floor muscle exercises to treat urinary incontinence. *Urol Nurs.* 2005;25(5):353-63.

9. Sangsawang B, et al. Is a 6-week supervised pelvic floor muscle exercise program effective in preventing stress urinary incontinence in late pregnancy in primigravid women?: a randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;197;103-110.
10. Baracho E. *Fisioterapia aplicada à obstetrícia, uroginecologia e aspectos de mastologia* [Internet]. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007:231-241. [citado 20 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://issuu.com/guanabarakoogan/docs/baracho-issuu>





INVESTIGACIONES DEL ÁREA DE MEDICINA MATERNO FETAL

Caracterización de la preeclampsia severa remota del término (24,0 a 33,6 semanas) en la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

ELIANA MARITZA GARCÍA¹, PEDRO CHARRIS², ANDERSON PÉREZ³,
JORGE HERNÁN GUTIÉRREZ⁴, RAÚL ALEJANDRO GARCÍA⁵, JOSÉ ENRIQUE SANÍN⁶,
MARÍA NAZARETH CAMPO⁷, DIANA PAOLA CUESTA⁸

Objetivo: describir los desenlaces maternos y perinatales de las pacientes con preeclampsia severa remota del término (PESRT) desde la semana 24,0 hasta la 33,6 de gestación.

Métodos: estudio descriptivo y retrospectivo de 100 pacientes con PERST. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y relativas, las cuantitativas previas con pruebas de Shapiro Wilk, con medidas de tendencia central, dispersión y posición.

Resultados: el manejo intervencionista se realizó en 12 pacientes. Las indicaciones al finalizar la gestación fueron: deterioro materno, síndrome HELLP, tensión arterial no controlada con dos antihipertensivos y premonitorios persistentes,

-
- 1 Médico Fellow de Medicina Materno Fetal de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 2 Médico Fellow de Medicina Materno Fetal de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 3 Médico Residente de Ginecología de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 4 Médico Ginecóloga, subespecialista en Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 5 Médico Ginecóloga, subespecialista en Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 6 Médico Ginecóloga, subespecialista en Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 7 Médico Ginecóloga, subespecialista en Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 8 Docente de la Universidad Pontificia Bolivariana

evidenciándose una mayor incidencia de complicaciones maternas (83,3%) y neonatales (84,6%). 88 pacientes recibieron manejo expectante con una mediana de 8 días de prolongación (rango de 2 a 56 días). La mortalidad neonatal en este grupo fue del 10,6% (10/94 neonatos), sin sobrevivientes en aquellos con edad gestacional menor a 25 semanas (3/3 neonatos). En el grupo de gestación menor a 28 semanas la supervivencia fue de 68,1% (15/22 neonatos), con mayor incidencia de complicaciones maternas. Sin embargo, fueron reversibles y no llevaron a mortalidad. De igual forma no se presentaron casos de desprendimiento prematuro de la placenta, muerte fetal ni muerte materna.

Conclusiones: la PERST es una patología grave y compleja que frecuentemente induce una colisión entre los intereses maternos y los fetales. Debido a la controversia frente a cuál es el mejor enfoque, el manejo de dicha entidad debe realizarse en un centro de alta complejidad y con la participación de un grupo interdisciplinario en el que prime la individualidad de cada binomio. El estudio queda en espera de investigaciones más esclarecedoras.

Características del comportamiento de la fase activa del trabajo de parto, parto y alumbramiento, de las gestantes atendidas en la Clínica Universitaria Bolivariana en el año 2015-2016

LAURA BECERRA^{1A}, ANDREA FACIO-LINCE^{2A}, KELLY MARISANCÉN^{3A},
MARÍA NAZARETH CAMPO^{4B}, LIBIA MARÍA RODRÍGUEZ^{5C}

Objetivo: describir las características del comportamiento de la fase activa del trabajo de parto, parto y alumbramiento de las gestantes atendidas en la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB) en el año 2015- 2016.

Métodos: estudio descriptivo y retrospectivo que evalúa las gestantes en trabajo de parto atendidas en la CUB. La información de las variables se recolectó a partir de la revisión de las historias clínicas. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las cuantitativas se expresaron utilizando medianas con rango intercuartílico.

Resultados parciales: se han evaluado 119 maternas (6%) del total de la población a analizar. La mediana de edad materna fue de 24 años (RIQ: 20-30 años). 55 (46,6%) fueron primigestantes y 58 (48,7%) tenían diagnóstico de alto riesgo obstétrico. La mediana de duración del trabajo de parto fue 2,3 (0,6-4,6 horas). En el 50,4% de los partos se realizó episiotomía. La mediana de tiempo de alumbramiento fue de 2 min (RIQ: 2-3). Los recién nacidos presentaron una mediana de la edad gestacional de 39 semanas (RIQ: 38,1-39,9) y el peso mediano en los recién nacidos fue de 3.150 gr (RIQ: 2.780-3.340 gr).

Conclusiones: la población corresponde mayoritariamente a mujeres jóvenes en la tercera década de la vida, casi la mitad de ellas primigestantes y con alto riesgo

-
- 1 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 2 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 3 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 4 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 5 Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Coordinadora del Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

obstétrico. La duración del trabajo en su mayoría estuvo dentro de los límites reportados como normales en la literatura. En cuanto a las características del recién nacido, en gran parte fueron neonatos a término con adecuado peso para la edad gestacional.

Incidencia de complicaciones neonatales en hijos de gestantes con diabetes en un centro de referencia materno-fetal de medellín

MARÍA CAMILA PELÁEZ^{1A}, LINA MARCELA LAVERDE^{2B}, KAREN CANO^{3B},
JORGE LUIS FERREIRA^{4B}, DIANA PAOLA CUESTA^{5C}, MARÍA NAZARETH CAMPO^{6D}

Objetivo: determinar la incidencia y las características de las complicaciones neonatales de hijos de gestantes con diabetes hospitalizadas en la Clínica Universitaria Bolivariana en el periodo 2012-2015.

Métodos: estudio descriptivo y retrospectivo en gestantes con resultados de curva de tolerancia a la glucosa positiva para diabetes gestacional (DG) según criterios HAPO y Carpenter-Counstan. De la historia clínica materna y neonatal se obtuvieron datos demográficos, obstétricos, clínicos, del parto y seguimiento neonatal. Se obtuvieron medidas de frecuencia y de tendencia central.

Resultados: se incluyeron 178 maternas con DG y 183 neonatos (cuatro embarazos múltiples). 46,1% de las gestantes tenían sobrepeso u obesidad al momento del parto. La comorbilidad más frecuente fue el trastorno hipertensivo asociado al embarazo en un 21,3% de la población. Un 98,0% recibió tratamiento nutricional, 38,2% insulina y 4% metformina. La edad gestacional al parto en promedio fue de 38 semanas y 2 días. 81% tuvo inducción del parto por DG y la vía del parto fue 57,3% vaginal y 42,7% cesárea. La incidencia de complicaciones neonatales fue de un 52,7%. 42,1% de los neonatos fueron grandes (>3600 a <4000 gr) para la edad gestacional y un 1,1% macrosómicos. 14,2% presentaron hiperbilirrubinemia, 8,2% ingresaron a UCIN, 6,6% presentaron síndrome de dificultad respiratoria (SDR), 3,8% sepsis, 2,7% hipoglicemia y 13,1% otras complicaciones.

1 Médico egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana

2 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

3 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

4 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

5 Docente de la Universidad Pontificia Bolivariana

6 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

Conclusiones: las complicaciones neonatales son frecuentes en los hijos de gestantes con diabetes. Si bien se observó una baja incidencia de macrosomía, hubo otras morbilidades neonatales asociadas al diagnóstico materno, como la hiperbilirrubinemia y el SDR. La atención integral de la gestante es necesaria para reducir la aparición de complicaciones y mejorar el pronóstico del binomio materno-fetal.

Perfil clínico y epidemiológico de gestantes con infección del tracto urinario en la Clínica Universitaria Bolivariana entre el 2013 y 2015

JULIÁN NIETO¹, CAROLINA JARAMILLO², CRISTIAN CALLE³,
CHRISTIAN GIL⁴, MARÍA NAZARETH CAMPO⁵, DIANA MARCELA MARÍN⁶

Objetivo: determinar el perfil clínico y epidemiológico de las gestantes con infección urinaria atendidas en la Clínica Universitaria Bolivariana entre el 2013 y 2015.

Métodos: estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. Se incluyeron gestantes de cualquier edad gestacional y urocultivo con 100.000 UFC o más, atendidas en la CUB entre el 2013 y 2015. Los datos fueron recolectados en un formulario de Microsoft Excel 2010, incluyendo variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas y los desenlaces maternos y perinatales. El análisis estadístico se realizó con el SPSS 20. Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas y relativas y la edad con la mediana y rango intercuartílico por su distribución. Se usó el Chi cuadrado para la asociación de la ITU con otras características, con $p < 0,05$ para significancia.

Resultados: los sujetos del estudio fueron 123 mujeres, de quienes el 90,2% tenían ITU (60,4% cistitis y 39,6%) y 9,8% bacteriuria asintomática. El 52,8% presentaban primer episodio, 25,2% recurrencia y las restantes recaída. Los microorganismos más frecuentes fueron *E. coli* (61,8%), *K. pneumoniae* (11,4%) y *S. saprophyticus* (7,3%). Las antibioticoterapias empírica más usadas fueron aztreonam (35,8%), cefalexina (20,3%) y cefalotina (11,4%). Los antibióticos con más resistencia fueron trimetoprim/sulfametoxazol (19,5%), ampicilina/sulbactam (17,1%) y ciprofloxacina (13,8%). El urocultivo pos tratamiento se realizó en el 36,9% de los casos. Las

1 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

2 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

3 Estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

4 Médico egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana

5 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Medicina Materno Fetal de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

6 Docente de la Universidad Pontificia Bolivariana. Grupo de Investigación en Salud Pública

complicaciones más frecuentes fueron sepsis materna (13%), amenaza de parto pretérmino (11,4%), bajo peso al nacer (4,9%) y prematuridad (2,4%).

Conclusiones: la presentación clínica más los hallazgos del uroanálisis permiten realizar una aproximación diagnóstica eficaz. Existe un adecuado cubrimiento de microorganismos con antibioticoterapia empírica. La ITU presenta complicaciones como sepsis materna y amenaza de parto pre-término.



INVESTIGACIONES DEL ÁREA DE CUIDADO CRÍTICO NEONATAL

Perfil epidemiológico de los neonatos con retinopatía de la prematuridad asistentes al programa de tamizaje de la clínica universitaria bolivariana en la ciudad de medellín, colombia, durante los años 2011 a 2016

LAURA MARÍA PINEDA¹, JORGE IVÁN BURBANO², LESLIE JOHANA MURIEL³, LEIDY JOHANA HINCAPIÉ⁴, LUCELLY LÓPEZ⁵, LILIANA MARÍA ZULUAGA⁶

Objetivo: describir las características clínicas y sociodemográficas y los factores de riesgo de neonatos con retinopatía de la prematuridad (ROP), tamizados en la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB), Medellín, Colombia, durante los años 2011-2016.

Métodos: estudio transversal y analítico en curso; se está evaluando la totalidad de neonatos tamizados para ROP en la CUB de Medellín entre los años 2011-2016. La información se está recolectando de las historias clínicas. Se estimaron frecuencias absolutas, relativas, medianas y se usó la prueba de U Mann Whitney y la Chi-cuadrado para comparar los grupos.

Resultados: hasta la fecha se han revisado 184 historias, de las cuales 83 se clasificaron con o sin ROP. De estos, 21 (25,3%) presentaron ROP; el 48,2% eran del sexo

1 Médico rural en Investigación de la Clínica Universitaria Bolivariana

2 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

3 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

4 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

5 Docente de la Universidad Pontificia Bolivariana. Grupo de Investigación en Salud Pública

6 Médica Oftalmóloga, subespecialista en Retina de la Clínica Universitaria Bolivariana

femenino, mediana del peso 1.100 gr y EG 29,3 semanas. El 30,1% tuvo terapia surfactante, el 53% transfusión sanguínea y el 42,7% presentó sepsis.

Al comparar pacientes con y sin ROP se encontró que aquellos con ROP presentaron menor EG y menor PN (29,3 vs. 33 semanas y 1.100 vs. 1.530 gr), siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$ U de Mann-Whitney). No se encontró diferencias en edad materna. Algunos factores se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con ROP ($p < 0,001$ Chi-cuadrado). Las variables con sus razones de prevalencia fueron: terapia surfactante 2,6, transfusión sanguínea 2,8, apneas 7,3, displasia broncopulmonar 5,4, sepsis 3,4 y anemia 2,4.

Conclusiones: se encontró una frecuencia mayor a la reportada en años previos (25,3% vs. 18,2%). Los factores de riesgo son consistentes con los reportados en la literatura: menor PN y EG y mayor presencia de terapia surfactante, transfusión sanguínea, apneas, displasia broncopulmonar, sepsis y anemia.

Sistema óptico para la evaluación de la ictericia en recién nacidos

NATALIA HOYOS^{1A}, CAROLINA SIERRA^{2A}, JUAN MANUEL GÓMEZ^{3A},
BRAIAM ESCOBAR^{4A}, ROBINSON TORRES^{5A}, ANDRÉS URIBE MURILLO^{6B}

Objetivo: evaluación de un algoritmo basado en el análisis digital de imágenes entrenado con el nomograma de Bhutani como prueba de cribaje para predecir el riesgo de desarrollar ictericia neonatal.

Métodos: se realizó un estudio no experimental y correlacional con 161 muestras fotográficas de una base de datos propia de pacientes entre 12 y 144 horas de edad, nacidos en la Clínica Universitaria Bolivariana y en el Hospital Manuel Uribe Ángel en el 2015. De estas muestras, 59% corresponden a pacientes ictericos y 41% a pacientes sanos según pruebas séricas de bilirrubina. Se realizó un procesamiento basado en Matlab® para estandarizar las imágenes. Se diseñó un programa para buscar las relaciones entre las pruebas séricas y las características de las imágenes y así poder predecir el nivel de riesgo utilizando el método K-NN de reconocimiento de patrones. Como técnica para evaluar el sistema se utilizó la validación cruzada.

Resultados: con la validación cruzada se encuentra que el sistema logra clasificar correctamente el 84% de los pacientes, con una sensibilidad del 86% y especificidad del 80% al compararlo con la bilirrubina sérica y el nomograma de Bhutani. Se obtiene una Área ROC de 0,828. Se considera que los resultados pueden ser mejores al ampliar la base de datos y aumentar el nivel de estandarización de las fotografías.

-
- 1 Ingeniero biomédico de la Universidad Escuela de Ingenieros de Antioquia. Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica (GIBEC)
 - 2 Ingeniero biomédico de la Universidad Escuela de Ingenieros de Antioquia. Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica (GIBEC)
 - 3 Ingeniero biomédico de la Universidad Escuela de Ingenieros de Antioquia. Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica (GIBEC)
 - 4 Ingeniero biomédico de la Universidad Escuela de Ingenieros de Antioquia. Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica (GIBEC)
 - 5 Ingeniero biomédico de la Universidad Escuela de Ingenieros de Antioquia. Grupo de Investigación en Ingeniería Biomédica (GIBEC)
 - 6 Médico especialista en Pediatría de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

Conclusiones: se demostró el potencial del algoritmo basado en el análisis digital de imágenes para convertirse en una prueba no invasiva y ubicua para el cribado del riesgo de desarrollar ictericia neonatal.

Respuesta clínica y supervivencia en neonatos pre término con falla ventilatoria que requirieron óxido nítrico como terapia de rescate en una unidad de cuidados intensivos neonatales en Medellín, Colombia, entre 2007-2012

CATALINA BERMÚDEZ¹, CARLOS MARIO MARTÍNEZ², JULIÁN ESTEBAN URIBE³,
MÓNICA D'AMATO GUTIÉRREZ⁴

Objetivo: describir la respuesta clínica y la supervivencia de neonatos pre-término con dificultad respiratoria al nacer con necesidad de óxido nítrico inhalado asociado a asistencia ventilatoria.

Métodos: estudio descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron todos los neonatos con diagnóstico de dificultad respiratoria al nacer que requirieron ventilación mecánica y óxido nítrico inhalado en la Unidad Neonatal de la Clínica Universitaria Bolivariana, entre septiembre de 2007 y febrero de 2012. La información sobre las variables clínicas se describió mediante frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis de tiempo al evento (mortalidad) utilizando el método Kaplan Meier.

Resultados: 47 pacientes requirieron terapia con óxido nítrico. De ellos, 17 pacientes (36,2%) tenían como diagnóstico hipertensión pulmonar, seguido de 14 pacientes (29,8%) con enfermedad de membrana hialina y neumonía en 7 pacientes (14,9%) para el inicio de la terapia. 37 pacientes (78,7%) requirieron ventilación de alta frecuencia. Del total de pacientes, 29 (61,7%) presentaron complicaciones, en su mayoría de origen pulmonar, como neumonía, neumotórax y atelectasias en un 25,5%, seguido por infecciones en un 17,5% de los pacientes. Del total de pacientes, 24 estaban vivos a los 28 días, dando una tasa de supervivencia de 50,5% \pm 0,078.

1 Médico egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana

2 Médico especialista en Pediatría del Hospital Pablo Tobón Uribe

3 Médico especialista en Pediatría de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

4 Médico especialista en Pediatría de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

Conclusiones: los diagnósticos de base en pacientes con uso de óxido nítrico inhalado son acordes a lo reportado en la literatura, siendo la hipertensión pulmonar la más común. El mayor porcentaje de complicaciones fue de origen pulmonar. La tasa de supervivencia global a 28 días fue de 50,5%, lo que es alto comparado con reportes encontrados en la literatura.

Frecuencia de malformaciones renales congénitas y su relación con factores maternos y del neonato. Clínica Universitaria Bolivariana, 2015

PAHOLA ATEHORTUA¹, LIBIA RODRIGUEZ PADILLA², LAURA ARANGO³, SANTIAGO CARVALHO⁴, SUSANA MEJÍA⁵, VANESSA MORALES⁶

Objetivo: determinar la frecuencia de malformaciones renales congénitas y su relación con factores maternos y del neonato atendidos en la Clínica Universitaria Bolivariana (CUB) durante el 2015.

Métodos: estudio transversal y analítico en curso, cuya población son neonatos y madres atendidos durante el 2015 en la CUB. Se estima una muestra de 2100 teniendo en cuenta una proporción esperada de CAKUT en la CUB del 10%, un error absoluto del 1% y un nivel de confianza del 95%. La información de las variables sociodemográficas y clínicas se está recolectando a partir de la revisión de historias clínicas mediante un formulario electrónico diseñado en Magpi.

Resultados: se han revisado 508 (24%) historias clínicas de neonatos y sus madres. 10,2 % de estas madres presentaban algún trastorno hipertensivo, siendo más común la preeclampsia (5,5%). 5 (1%) de ellas padecían enfermedad renal. En cuanto a los neonatos, el 54,5% eran hombres, la mediana de edad gestacional fue de 38,7 semanas y 53,9% tuvieron un peso >3.000 gr al nacer. 25 (4,9%) presentaron alguna malformación renal congénita no urgente y 20 (3,9%) debutaron con hidronefrosis, cuyas causas fueron: obstrucción por estenosis en cinco pacientes, reflujo vesicoureteral en dos pacientes y el resto por causas

-
- 1 Médica especialista en Nefrología pediátrica de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 2 Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Coordinadora del Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 3 Estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 4 Estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 5 Estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 6 Estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

desconocidas. Tres pacientes presentaron enfermedad renal poliquística y en dos pacientes no se determinó la causa de la malformación. La única malformación congénita concomitante fue foramen oval permeable en un paciente.

Conclusiones: la frecuencia de malformaciones congénitas genito-urinarias es hasta ahora menor de la esperada. La mayoría son hidronefrosis de manejo no urgente.

Características socio-familiares de los bebés de la fundación milagros de vida, atendidos en la unidad neonatal de la Clínica Universitaria Bolivariana entre marzo de 2012 y diciembre de 2016

LAURA MARÍA TOBÓN^{1A}, LAURA DANIELA TAPIAS^{2B}, DANIELA ALCARÁZ^{3C},
BEATRIZ MARÍA ARANGO^{4D}, ANDRÉS FELIPE URIBE^{5E}

Objetivo: determinar las condiciones sociodemográficas y económicas de las familias atendidas por la Fundación Milagros de Vida.

Métodos: las familias que ingresan al servicio de la Unidad Neonatal tienen características, necesidades y situaciones propias. Se realizó esta caracterización con el objetivo de conocer las condiciones familiares, sociodemográficas y económicas de las familias atendidas por la Fundación. El proceso metodológico que se utilizó fue un estudio descriptivo y retrospectivo con enfoque cuantitativo. Se utilizó una muestra de 757 familias que tuvieron bebés hospitalizados entre los meses de marzo del 2012 y diciembre del 2016. La información fue procesada en el software SPSS.

Resultados: las patologías más prevalentes del bebé al ingreso fueron el nacimiento prematuro y las anomalías congénitas. Se evidenció que la mayoría de los padres son jóvenes y en muchos casos no culminaron el bachillerato completo. El 11,6% de las madres consumieron drogas o alcohol durante el embarazo y la tipología familiar está ligada a la nuclear y a la monoparental femenina. El 39,6% de las familias viven fuera de Medellín. El 43,7% y el 41,2% de éstas residen en los estratos 1 y 2, respectivamente. El 62,7% recibe entre 1 y 2 salarios mínimos y el 48% cuenta con empleo informal.

Conclusiones: se muestra una asociación entre los riesgos sociales conocidos y la enfermedad neonatal, siendo factores que, además de estar asociados a la génesis

1 Trabajadora Social de la Fundación Milagros de Vida de la Clínica Universitaria Bolivariana

2 Estudiante de Trabajo social de la Universidad Pontificia Bolivariana

3 Aprendiz de Gestión Secretarial Administrativa del CESDE

4 Abogada de la Universidad Pontificia Bolivariana y Directora ejecutiva de la Fundación Milagros de Vida de la Clínica Universitaria Bolivariana

5 Médico especialista en Pediatría de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

de la patología del recién nacido, afectan también su recuperación ulterior, por lo que deben ser intervenidas para tratar de lograr un mejor resultado en el proceso intrínseco de atención, así como también en el seguimiento y las actividades de detección e intervención posteriores a la hospitalización.



INVESTIGACIONES DEL ÁREA DE REUMATOLOGÍA

El uso de hidroxycloroquina y valores de presión arterial menores a 130/80 se asocian a remisión en nefritis lúpica: estudio anidado de casos y controles

PABLO VILLA¹, JAVIER DARÍO MÁRQUEZ², CAROLINA MUÑOZ³,
LUIS FERNANDO PINTO⁴, VLADIMIR DUQUE⁵, MIGUEL ANTONIO MESA⁶,
CARLOS JAIME VELÁSQUEZ⁷

Objetivo: determinar, en pacientes con nefritis lúpica, la utilización de terapias adyuvantes y su asociación con remisión a 12 meses.

Métodos: se realizó un estudio retrospectivo anidado con 65 casos y 102 controles entre 2005 y 2012. Se definió como caso a todo paciente que no logró remisión completa a 12 meses y como control al paciente que sí la logró, según la definición del Subcomité AdHoc del American College of Rheumatology. Desenlaces: porcentaje de utilización de terapias adyuvantes. Análisis: bivariado y multivariado para definir la asociación con remisión.

Resultados: se incluyeron 167 pacientes (todos los sujetos elegibles). Un 85,6% utilizó antimaláricos, 65,5% inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, 33,5% bloqueadores del receptor de angiotensina, 30,7% bloqueo dual y 29,3% estatinas. En un 85% se logró la meta de presión arterial. En el análisis multivariado el uso de hidroxycloroquina (OR=0,149; IC 95%: 0,034-0,647; p=0,003) y el

1 Médico Internista egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana

2 Médico Internista, subespecialista en Reumatología del Hospital Pablo Tobón Uribe

3 Médico Internista, subespecialista en Reumatología del Hospital Pablo Tobón Uribe

4 Médico Internista, subespecialista en Reumatología del Hospital Pablo Tobón Uribe

5 Epidemiólogo Clínico de la Universidad CES

6 Médico Internista, subespecialista en Reumatología de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

7 Médico Internista, subespecialista en Reumatología de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

logro de la meta de presión arterial (OR=0,248; IC 95%: 0,1-0,615; p=0,003) se asociaron a remisión.

Conclusiones: en una cohorte de pacientes con nefritis lúpica, el uso de hidroxiquina y el lograr cifras de presión arterial menores a 130/80 mmHg se asociaron a remisión a 12 meses.



INVESTIGACIONES DEL ÁREA DE CUIDADO CRÍTICO ADULTO

Infección por VIH/sida en una unidad de cuidado crítico: perfil epidemiológico de una cohorte colombiana

JUAN PABLO VILLA¹, SARA CATALINA PENAGOS², NATALIA ZAPATA³,
CARLOS ANDRÉS AGUDELO⁴, FRANCISCO JOSÉ MOLINA⁵, LAURA DURANGO⁶,
SILVANA ZAPATA⁷, CARLOS GALEANO⁸, JONATHAN CARDONA⁹,
SEBASTIÁN RIVERA¹⁰, ALICIA INÉS HIDRÓN¹¹, MARCO ANTONIO GONZÁLEZ¹²,
JUAN PABLO ARISTIZÁBAL¹³ LINA MARÍA ECHEVERRI¹⁴

Objetivo: describir el perfil epidemiológico, los resultados y los predictores de mortalidad de pacientes infectados por el VIH ingresados en la UCI en Medellín, Colombia.

-
- 1 Médico Internista egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 2 Residente de Medicina interna de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 3 Residente de Medicina interna de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 4 Médico Internista, subespecialista en Infectología de la Clínica Universitaria Bolivariana. Magíster en Epidemiología. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 5 Médico Internista, subespecialista en Medicina crítica y Cuidado intensivo de la Clínica Universitaria Bolivariana. Magíster en Epidemiología. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 6 Médico General egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 7 Médico General egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 8 Médico General egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 9 Médico General egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 10 Médico General egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 11 Médica Internista, subespecialista en Infectología del Hospital Pablo Tobón Uribe
 - 12 Médico Internista, subespecialista en Medicina crítica y Cuidado intensivo de la Clínica Sagrado Corazón. Magíster en Epidemiología
 - 13 Médico Internista del Hospital Pablo Tobón Uribe
 - 14 Médica Microbióloga del Hospital Universitario y Centros Especializados de San Vicente Fundación

Métodos: se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2014 en pacientes mayores de 18 años infectados por el VIH, ingresados por más de 24 horas en cinco UCI diferentes en Medellín, Colombia. Las variables asociadas con la mortalidad y aquellas con plausibilidad biológica fueron introducidas en un modelo de regresión logística construido con el fin de identificar los factores independientes asociados con la mortalidad.

Resultados: se identificaron un total de 449 admisiones a la UCI en 409 pacientes; 34 pacientes tuvieron dos admisiones y 3 pacientes tres admisiones. El análisis multivariado se controló por edad, sexo, recuentos de CD4+ <350 cel/uL, HAART en los últimos seis meses, admisión por alguna infección oportunista y puntuación APACHE-II en la admisión en la UCI. Los predictores independientes de mortalidad hospitalaria fueron: (RR 1,29; 95%CI 1,07-1,56), daño renal agudo (RR 1,31; 95%CI 1,08-1,61), soporte vasopresor (RR 1,92; 95%CI 1,32-2,78) y ventilación mecánica invasiva (RR 2,3; 95%CI 1,49-3,56).

Conclusiones: aunque la indicación más común para la admisión en la UCI fue la insuficiencia respiratoria asociada a una infección oportunista, no se encontró el grado de inmunosupresión, adherencia a la atención o infección oportunista asociada a la mortalidad. En su lugar se encontró una ventilación mecánica invasiva, soporte vasopresor y daño renal agudo en estudios previos. Tener una infección bacteriana no oportunista adicional, independiente de la razón de la admisión, fue un importante predictor de la mortalidad. Esta última sigue siendo extremadamente alta en nuestra cohorte.

Caracterización de los pacientes menores de 15 años con secuelas posteriores a trauma encefalocraneano ingresados al hospital San Vicente Fundación entre 2011-2015

ANDRÉS DAVID ARÁNZAZU¹, SANTIAGO CAMACHO²,
LUIS CAMILO MALDONADO³, BLAIR ORTIZ⁴, DIANA MARCELA MARÍN⁵

Objetivos: caracterizar a los pacientes y las secuelas más frecuentes posteriores a un TEC en menores de 15 años atendidos en el Hospital Infantil San Vicente Fundación entre los años 2011-2015.

Metodología: estudio transversal analítico. Se evaluaron todas las historias clínicas (HC) de los niños con TEC y se excluyeron aquellos con TEC previo o trauma diferente al TEC o con patología neuropsiquiatría previa al TEC. Se utilizó un cuestionario estructurado y en el análisis se estimó prevalencia y razón de prevalencia de las secuelas. Se utilizó prueba Chi cuadrado.

Resultados: se han evaluado 420 niños, de los cuales el 50% tenía 9 años o menos (RIC: 5-14). El 74.8% se clasificó como TEC leve y 19% como moderado. La prevalencia de secuela en TEC moderado y severo fue: $RP_{Moderado} 2,93$ (IC95% 1,45-5,96); y $RP_{Severo} 9,48$ (IC95% 4,99-17,98), respectivamente, en comparación con TEC Leve ($p < 0,001$). Las principales causas fueron las caídas (60,4%) y los accidentes de tránsito (29%). El 9,2% de los niños presentaron secuelas; las principales fueron cefalea (3,3%), síndrome funcional postraumático (1,9%), trastornos del lenguaje y TDAH (1,6%). El 43% requirió rehabilitación y el 79% la recibieron.

Conclusiones: la mayoría de los niños que sufrieron TEC pertenecían a la edad preescolar y escolar. El tipo de TEC más común fue el clasificado como leve y en

1 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

2 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

3 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

4 Médico especialista en Neurología infantil del Hospital San Vicente Fundación

5 Docente de la Universidad Pontificia Bolivariana. Grupo de Investigación en Salud Pública

su mayoría fueron producto de caídas. Las secuelas más importantes fueron por grupos: cefalea, alteraciones cognitivas, motoras y de pares craneales. Muchos de los niños recibieron rehabilitación, pero es importante resaltar que el 21% de los pacientes que requirieron rehabilitación no la recibieron.

Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con diabetes mellitus tipo II que presentan cáncer, atendidos en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, entre 2013-2014

DANIEL GALLEGO¹, JUAN SEBASTIÁN MARÍN², MANUELA OBREGÓN³, DANIEL PEÑA⁴, DANIELA URREGO⁵, DIANA MARCELA MARÍN⁶, MAURICIO LUJAN⁷

Objetivo: determinar el perfil clínico y epidemiológico de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II (DMII) que desarrollaron cáncer primario, atendidos en el HPTU durante los años 2013 y 2014.

Métodos: estudio descriptivo y retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer primario y antecedente de DMII. La información fue almacenada en Microsoft Excel y analizada en SPSS v.21. Para las variables cualitativas se estimaron frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las cuantitativas se estimaron frecuencias medias y desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos, según la prueba de normalidad.

Resultados: se han incluido 165 pacientes, de los cuales 55,8% eran hombres, con una edad promedio de $67,1 \pm 12,3$ años. 51,5% eran tratados con metformina y 22,4% con insulina glargina. La nefropatía diabética fue la complicación más frecuente (9,5%), principalmente en aquellos con hemoglobina glicosilada mayor de 6,5%. El tiempo entre el diagnóstico de DMII y cáncer se logró determinar en 55 pacientes (33,3%), con una mediana de 9 años (RIC 3-20). El carcinoma hepático

1 Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

2 Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

3 Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

4 Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

5 Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM

6 Docente de la Universidad Pontificia Bolivariana. Grupo de Investigación en Salud Pública

7 Médico especialista en Oncología de la Clínica Astorga. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana

(21%) y el pancreático (11,1%) fueron los más frecuentes; la cirugía fue el tratamiento más común (58%). Tras 6 meses del diagnóstico de cáncer falleció el 15,9% de la población, principalmente por carcinoma hepatocelular (26,5%).

Conclusiones: más del 50% de la población tenía mal control glicémico y, al igual que lo reportado en la literatura, los principales tipos de cáncer diagnosticados fueron los adenocarcinomas hepáticos y pancreáticos, siendo mayor la mortalidad entre aquellos con carcinoma hepatocelular.



INVESTIGACIONES DEL ÁREA DE UROGINECOLOGÍA Y PISO PÉLVICO

Impacto quirúrgico en el manejo de la incontinencia urinaria femenina en términos de funcionalidad y de calidad de vida relacionada con la salud en una clínica de la ciudad de Medellín

LUIS GUILLERMO ECHAVARRÍA^{1A}, MAURICIO GÓMEZ^{2A},
JUAN GUILLERMO BARRIENTOS^{3B}, LUCELLY LÓPEZ^{4C}, LAURA BECERRA RUIZ^{5D},
MARÍA ALEJANDRA TOBÓN^{6D}, ELIANA CAROLINA SALDARRIAGA^{7E},
JACKELINE ANDREA DELGADO^{8F}, ANDRÉS EDUARDO MARÍN^{9G}

Objetivo: evaluar el impacto de la cirugía con sling suburetral en mujeres diagnosticadas con incontinencia urinaria, antes y después del procedimiento, mediante la aplicación de test de funcionalidad y de calidad de vida relacionada con la salud.

-
- 1 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Uroginecología y Piso pélvico de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 2 Médico Ginecobstetra, subespecialista en Uroginecología y Piso pélvico de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 3 Médico Magister en Investigación Sociosanitaria de la Clínica Universitaria Bolivariana. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 4 Docente de la Universidad Pontificia Bolivariana. Grupo de Investigación en Salud Pública
 - 5 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 6 Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana. Semillero de investigación de la Facultad de Medicina - SIFAM
 - 7 Médica especialista en Ginecología y Obstetricia de la Clínica Universitaria Bolivariana
 - 8 Médico egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana
 - 9 Médico egresado de la Universidad Pontificia Bolivariana, Joven Investigador de Colciencias

Métodos: estudio en curso, de longitudinal de medidas repetidas, en pacientes diagnosticadas con incontinencia urinaria manejadas quirúrgicamente con sling suburetral durante el año 2016–2017. Se aplicó el instrumento de calidad de vida EQ-5D y los test de funcionalidad de urodinamia, cistometría simple, motilidad suburetral y Sandvick antes de la cirugía, 3, 6 y 12 meses posteriores a la cirugía.

Resultados: hasta el 50% de los pacientes presentaron mejoría de su concepto de salud y calidad de vida en 30 y 20 puntos en los grupos de primer y segundo seguimiento, respectivamente, con respecto al ingreso.

Conclusiones: la cirugía con sling suburetral tiene impacto en la calidad de vida y en los test de funcionalidad de las pacientes con incontinencia urinaria, tanto a los tres meses como a los seis y doce meses después.



SU OPINIÓN



Para la Editorial UPB es muy importante ofrecerle un excelente producto. La información que nos suministre acerca de la calidad de nuestras publicaciones será muy valiosa en el proceso de mejoramiento que realizamos.

Para darnos su opinión, comuníquese a través de la línea (57)(4) 354 4565 o vía e-mail a editorial@upb.edu.co

Por favor adjunte datos como el título y la fecha de publicación, su nombre, e-mail y número telefónico.



**Universidad
Pontificia
Bolívariana**



Medellín, septiembre 2017