

ISSN: 2215-4523
e-ISSN: 2215-5279



RMS

Revista Médica Sinergia

Volumen **4** Número **1**

Enero **2019**

PUBLICACION MENSUAL

<https://doi.org/10.31434/rms.v4i1>

Artículos

- Microbiota y disbiosis vaginal
- Terapia de reemplazo hormonal: ventana de oportunidad
- Litiasis urinaria en pediatría
- Impacto de la enfermedad de kawasaki en la población pediátrica



Indexada en:



CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Médico independiente, San José, Costa Rica.

EDITOR

- Dr. Esteban Sánchez Gaitán, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima - Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA). Lima- Perú

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

Editorial Esculapio:

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail:
revistamedicasinergia@gmail.com



SOMEA Entidad editora:

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002

Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>





REVISTA MÉDICA SINERGIA

Publicación Mensual

Fecha de publicación: Enero **2019**

Volumen: **4** – Numero: **1**

Nombre de editorial: Editorial Médica Esculapio
Lugar de edición: 50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica

Contáctanos:



: 86680002

E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com

Encuétranos en: www.revistamedicasinergia.com



Revista Médica Sinergia



: Revista Médica Sinergia



REVISTA MEDICA SINERGIA Vol. 4 (1), Enero 2019

ISSN:2215-4523 / e-ISSN:2215-5279

<http://revistamedicasinergia.com>

AUTORES

Dra. Sofía de los Angeles Mora Agüero, Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica.

Médico general, egresada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico: 14657.

Correo: sofimo2291@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-6760>

Dr. Carlos Fonseca Villanea, Essity - A Leading Hygiene and Health Company, San José, Costa Rica.

Médico general, egresado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), código médico: 13929.

Correo: carlosfonsvilla@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5719-3531>

Dra. Jenny Badilla García, Área de Salud Palmares, Alajuela, Costa Rica.

Médico general, egresada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), código médico: 13300.

Correo: badillajenny@outlook.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2383-2083>

Dr. Jorge Andrés Herrera Corrales, Área de Salud Naranjo, Alajuela, Costa Rica.

Médico general, egresado de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 13193

Correo: Jorherrer87@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-1728>

Dra. Valeria Nicole Molina Jiménez, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, egresada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).

Correo: vale.molina06@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5359-9473>

Dr. Daniel Esteban Barquero Orias, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, egresado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED).

Correo: daniel.barquero95@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7627-1358>

Dra. Mariana Peña Miranda, Investigadora independiente, San José, Costa Rica

Médico general, egresada de la Universidad de Costa Rica (UCR).

Correo: mariana.penam193@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0753-7217>

MICROBIOTA Y DISBIOSIS VAGINAL

(MICROBIOTA AND VAGINAL DYSBIOSIS)



¹**Dra. Sofía de los Ángeles Mora Agüero**
Investigadora independiente, Heredia, Costa Rica
sofimo2291@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-5032-6760>

RECIBIDO	CORREGIDO	ACEPTADO
10/12/2018	17/12/2018	21/12/2018

RESUMEN

El cuerpo humano está colonizado por una gran cantidad de microbios, los cuales de manera colectiva se les llama microbiota humana. La relación entre ellos y la salud humana ha sido de gran estudio en los últimos años.

A nivel vaginal, la presencia de estos microorganismos se ha correlacionado con el mantenimiento de un ecosistema vaginal dinámico y propio de prevenir la colonización e infección por organismos patógenos oportunistas. El pH vaginal estable de las mujeres en etapa reproductiva se mantiene gracias a los estrógenos, el glucógeno y los lactobacilos, debido a su producto de ácido láctico.

Dichos lactobacilos favorecen la respuesta inmunitaria y combaten la colonización del epitelio periuretral por uropatógenos.

Este ecosistema vaginal se puede alterar por diversos mecanismos intrínsecos del huésped o por factores externos como la ingesta de antibióticos, prácticas intravaginales, alimentación o tabaco.

La importancia de mantener un ecosistema vaginal estable radica en evitar las infecciones vaginales y sus eventuales complicaciones.

PALABRAS CLAVES: Microbiota, Lactobacillus, disbiosis, vaginosis bacteriana

ABSTRACT

The human body is colonized by a large number of microbes which are collectively called human microbiota. The relationship between them and human health has been a great study in recent years.

At the vaginal level, the presence of these microorganisms has been correlated with the maintenance of a dynamic vaginal ecosystem and proper to prevent colonization and infection by opportunistic pathogens. The stable vaginal pH of women in the reproductive stage is maintained thanks to estrogen, glycogen and lactobacilli, due to its lactic acid product.

¹Médico general, graduada de la Universidad Ciencias Médicas (UCIMED), médico investigadora independiente, Heredia, Costa Rica.
Código médico: 14657.
Sofimo2291@gmail.com



Said lactobacilli favor the immune response and combat the colonization of the periureteral epithelium by uropathogens.

This vaginal ecosystem can be altered by various intrinsic mechanisms of the host or by external factors such as the intake of antibiotics, intravaginal practices, food or snuff.

The importance of maintaining a stable vaginal ecosystem lies in avoiding vaginal infections and their possible complications.

KEYWORDS: Microbiota, Lactobacillus, dysbiosis, vaginosis, bacterial.

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano cuenta con más de 100 trillones de microorganismos simbióticos, estos son bacterias que forman parte de su ecología, tienen influencia importante en el desarrollo, fisiología, inmunidad y nutrición.

Las comunidades microbianas se denominan microbiota y su material genético se denomina microbioma, ambas difieren según el sitio del cuerpo en que se encuentren. La microbiota humana coloniza la piel, cavidad oral, conjuntivas, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, vagina, entre otros (1, 2).

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión, se buscó bibliografía en Pubmed con los términos “microbiota humana”, “microbiota vaginal” y “disbiosis vaginal”. La búsqueda se enfocó en asociar dichos temas. Sólo se tomaron en cuenta artículos que se encontraban en inglés o español.

Una vez clasificada la información, se redactó el siguiente artículo de revisión.

GENERALIDADES

La vagina es una estructura fibromuscular, que cuenta con tres capas histológicas: mucosa, muscular y adventicia. En la vagina se albergan microorganismos generando un estatus fisiológico, el cual es importante para el bienestar reproductivo de la hiesped. La composición de la microbiota vaginal es dinámica y responde a los distintos estados hormonales que atraviesa la mujer en su vida reproductiva (3, 4). La presencia de ácido láctico tiene un papel importante y su producción proviene de dos fuentes distintas, por parte del epitelio vaginal y por parte de la microbiota. La primera es mediante el lumen vaginal, el cual está compuesto por epitelio escamoso estratificado no queratinizado que carece de glándulas, pero gracias a la difusión del flujo sanguíneo, se provee de glucosa y nutrientes esenciales para el medio vaginal. Es un epitelio metabólicamente activo ya que transiciona desde la proliferación, la maduración y la descamación a nivel del lumen vaginal. Cuando se requiere energía en forma de ATP, el glucógeno en las células epiteliales vaginales es convertido en glucosa y posteriormente en piruvato,

para finalmente generar ácido láctico, el cual se va liberando al lumen vaginal conforme el epitelio se descama (4, 5). Esta producción de ácido láctico se encuentra bajo el control de los niveles de estrógenos presentes en sangre, ya que promueven la maduración y el depósito del mismo en las células epiteliales vaginales. Por lo tanto, debido al cambio de estrógenos a lo largo de la vida de la mujer, el ecosistema vaginal se modifica (5).

El segundo y principal mecanismo productor de ácido láctico corresponde al glucógeno que se encuentra en el lumen vaginal, el cual es catabolizado por la alfa amilasa para producir maltosa, maltotriosa y alfa dextrinas, posteriormente convirtiéndose en ácido láctico, gracias a la acción de la deshidrogenasa láctica estimulada por los lactobacilos (3, 5).

MECANISMO DE LOS LACTOBACILOS

Los *Lactobacillus* spp. son bacterias anaerobias tipo grampositivo, que generan catabolismo del glucógeno fermentativo produciendo, predominantemente, ácido láctico. Esta condición contribuye a que el pH de la vagina se mantenga ácido en niveles de aproximadamente 3.5 - 4.5, lo cual genera un ambiente de protección en la mucosa manteniendo, parcial o totalmente inhibido el crecimiento de microorganismos patógenos (6, 7).

Se han descrito cinco distintos tipos de condición comunitaria (CST, por sus siglas en inglés): I, II, III, y V, las cuales se rigen por *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasei*, *Lactobacillus iners*, y *Lactobacillus jensenii*, respectivamente,

y el IV se caracteriza, no por predominancia de lactobacilos, sino por una combinación polimicrobiana de anaerobios estrictos y facultativos como *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, y *Prevotella* (8, 9).

Se ha identificado que la frecuencia de estas difiere según grupos étnicos, siendo la CST IV, la más común (aproximadamente 40%) en mujeres hispánicas y de raza negra (9).

La presencia de lactobacilos que predomina a nivel vaginal, tiene la capacidad de colonizar y proteger la capa mucosa e impedir el establecimiento o desarrollo excesivo de microorganismos que son potencialmente patógenos, mediante dos mecanismos:

1) Adherencia específica de la microbiota a las células epiteliales

Existe reconocimiento, aún en estudio, entre los lactobacilos y receptores a nivel epitelial. Se ha descrito la capacidad, por parte de dichos microorganismos, de autoagregarse y adherirse al epitelio vaginal. Por ejemplo, la presencia de la fibronectina, la cual es una glucoproteína que cubre la superficie de las células epiteliales, cumple con la función adhesiva, le permite a la flora vaginal adherirse a la mucosa, lo cual se ve favorecido a niveles de pH 4 versus pH 8 (10).

También se asocian otros componentes en la superficie bacteriana celular que permite la adherencia de los microorganismos, como lo son proteínas, carbohidratos, otras glucoproteínas, ácidos lipoteicoicos y cationes divalentes. Sin embargo, esta diversidad de adherencia por parte de las cubiertas bacterianas aún requiere más estudios. (11)

2) Compuestos antimicrobianos producidos por los lactobacilos

• **Ácido láctico**

La vagina es un órgano que carece de glándulas, por lo que la superficie de la misma se encuentra lubricada por una capa de líquido, formada gracias al trasudado del plasma sanguíneo proveniente de los capilares de la lámina propia. La composición de este trasudado difiere del plasma en cuanto a las concentraciones de Na⁺, K⁺, Cl⁻ y H⁺. Se ha estudiado que el acidez del ambiente vaginal también proviene del bombeo de protones por parte de una H⁺-ATPasa de la membrana apical en las células vaginales (12).

Sin embargo, se encuentra un mayor respaldo científico del pH ácido debido al alto depósito de glucógeno epitelial y su metabolismo. También se ha reportado la presencia, pero en menor cantidad, de ácido acético.

El ácido láctico producido, se presenta en dos isómeros: L- lactato y D- lactato.

El epitelio vaginal per se, produce aproximadamente el 20 % del total de ácido láctico, siendo este en su mayoría la forma L- lactato. Por otro lado, la microbiota metaboliza alrededor del 80 % del glucógeno, produciendo las dos isoformas de ácido láctico con predominancia del D- ácido láctico (9, 13).

Ambos productos del metabolismo de glucosa ocurren en el ambiente anaeróbico vaginal. El L-ácido láctico puede ser transportado, mediante mecanismos al interior de las células epiteliales, esto gracias a un inductor de metaloproteína extracelular (EMMPRIN), el cual es una proteína presente en las membranas celulares del

húésped y un cofactor esencial para el transportador de proteína monocarboxilada 1 (MCT-1), este se encarga de regular los niveles de ácido láctico intracelular. Una regulación a la alta del EMMPRIN y de MCT-1, protege a las células de un exceso de ácido láctico, manteniendo un pH intracelular funcional (8).

También, se ha determinado que según la CST presente, así va a ser la proporción producida de D- o L- ácido láctico (8, 9).

Estudios recientes indican que el ácido láctico puede influir directamente en la función inmune del huésped, inhibiendo respuestas proinflamatorias y estimulando la respuesta antiviral (5, 9).

• **Peróxido de hidrógeno**

Se ha estudiado que el ambiente cervicovaginal es microaeróbico (hipóxico), lo que significa que los niveles de oxígeno se encuentran en rangos de 15 a 35 mmHg, esto corresponde aproximadamente el 2% de los niveles atmosféricos (14).

Los lactobacilos vaginales son anaerobios aerotolerantes y algunos producen peróxido de hidrógeno (H₂O₂). Ciertas especies de lactobacilos tienen la capacidad de producir H₂O₂. Las cepas que producen H₂O₂ son más estables en el ambiente vaginal y protegen mejor la mucosa frente a alteraciones causadas por microorganismos oportunistas, incluyendo los productores de infecciones de transmisión sexual.

El efecto bactericida del H₂O₂ se determina por su capacidad oxidante. Sin embargo, a pesar de estos datos, se determina que el control de la flora vaginal por lactobacilos es complejo, y el

peróxido de hidrógeno es parte de este mecanismo sin ser el principal (6, 15).

- **Bacteriocinas**

Estos son polipéptidos con actividad antimicrobiana producidos por bacterias, sintetizadas a nivel ribosomal, estas biosustancias mantienen una actividad antimicrobiana. Ahora bien, la actividad antagonista clara no se conoce, ya que su función bactericida solo se ha comprobado in vitro (6, 16).

DISBIOSIS VAGINAL

En ocasiones las concentraciones de lactobacilos se modifican, produciéndose una disbiosis de la microbiota vaginal, lo que se define como una condición polimicrobiana caracterizada por baja presencia de *Lactobacillus* y sobrecrecimiento de anaerobios. La disbiosis más común se presenta como vaginosis bacteriana. Esta condición se caracteriza por presentar tres alteraciones en el ambiente vaginal (17, 19):

1. Cambio en la flora vaginal de *Lactobacillus* a anaerobios facultativos.
2. Producción de aminas volátiles por parte de la nueva flora bacteriana.
3. Aumento del pH vaginal a más de 4.5.

Estas condiciones favorecen a que microorganismos oportunistas se desarrollen comportándose como patógenos, ya sea que estos se encuentren de manera habitual en la vagina o que provengan exógenamente (6).

Existen una serie de factores que influyen en la variación del microbioma vaginal que se explican a continuación:

- **Actividad sexual**

La conducta sexual relacionada con múltiples parejas y la falta de utilización del condón, se asocia con mayor diversidad de microbiota vaginal y con disminución de lactobacilos. También se reportan citoquinas inflamatorias elevadas en mujeres con vaginosis bacteriana, lo cual a su vez se relaciona con la presencia de microorganismos causantes de infecciones de transmisión sexual, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus Herpes Simplex tipo 2, *Trichomonas vaginalis* y vaginosis bacteriana (18, 20).

- **Raza o grupo étnico**

La prevalencia de la vaginosis bacteriana varía según el grupo étnico, la razón de las diferencias no se conoce aún, pero se especula que podría ser debido a que la composición de las especies de comunidades vaginales están gobernadas por diferencias genéticas determinadas por los huéspedes (6, 21, 22).

- **Edad y fisiología hormonal**

Los efectos de las hormonas sexuales, en especial de los estrógenos, se manifiesta mediante el favorecimiento del glucógeno en la mucosa vaginal lo cual contribuye en la predominancia de *Lactobacillus* spp y en la estabilidad de la microbiota.

La composición de la microbiota vaginal cambia a través del tiempo. Está bien establecido que la fisiología vaginal se modifica no solo debido a la producción y concentración de estrógenos, sino

también a la composición de la microbiota vaginal.

Durante el embarazo, el feto crece estéril, la primera colonización se da en el momento del parto, la cual proviene de la vagina o de la piel, según sea la vía del parto. En el recién nacido, la vulva y vagina del infante se ven influenciadas por la presencia de residuos estrogénicos transplacentarios, estos favorecen el aporte de glucógeno y es metabolizado por las bacterias endógenas disminuyendo el pH vaginal, conforme estos estrógenos se metabolizan, se pierde el contenido de glucógeno vaginal y el pH se neutraliza o alcaliniza (23).

Con respecto a la infancia, se ha determinado que el pH vaginal se mantiene neutro o alcalino, con colonización de difteroides (*Corynebacterium* spp. 78%), *Staphylococcus epidermidis* (73%) y *mycoplasma* (24).

Durante la puertad, debido a la maduración de las glándulas adrenales y las gónadas, los estrógenos comienzan a elevarse y empieza a aumentar la producción de glucógeno intracelular. Se han determinado dos colonias predominantes en esta etapa de la vida: *Lactobacillus* spp. y bacterias alternas productoras de ácido láctico (*Atopobium* y *Streptococcus* spp.) (24).

El ambiente vaginal en las mujeres en etapa reproductiva, varía durante el ciclo menstrual debido a las fluctuaciones hormonales, influyendo en el grosor del epitelio vaginal y en la disponibilidad de glucógeno. Durante la menstruación, al encontrarse disminuidos los niveles de estrógenos, consecuentemente el pH se altera, siendo próximo a la neutralidad y

se dificulta el crecimiento de los lactobacilos. El uso de anticoncepción hormonal se ha asociado con la disminución de riesgo de presentar vaginosis bacteriana, debido a que genera una mayor estabilidad estrogénica (6, 24, 25, 26).

Posteriormente conforme los estrógenos disminuyen hasta llegar a la menopausia, las dominancia de *Lactobacillus* decrece y se estabiliza (3).

Las mujeres postmenopáusicas en consecuencia al descenso de los estrógenos y su efecto, el pH vaginal incrementa, pasando a predominar bacterias entéricas (27).

• **Estilo de vida**

La respuesta fisiológica al estrés psicosocial mediante el sistema de “lucha o fuga”, es a través de la producción de cortisol, hormona esteroidea que aparenta alterar la respuesta inmunológica e inhibir el depósito de glucógeno vaginal. Existen prácticas diarias que pueden influenciar en el grado de acidez vaginal, lo que predispone de manera importante a la proliferación excesiva de patógenos oportunistas(27, 28).

○ Prácticas locales

La aplicación de productos de higiene femenina o las duchas vaginales, pueden alterar la barrera inmune vaginal, teniendo efecto sobre la integridad celular (27). El uso de tampones podría no tener un efecto importante sobre el pH vaginal, sin embargo por períodos prolongados, puede elevarlo siendo contraproducente para la ambiente vaginal. La alcalinidad de la

menstruación o del semen neutraliza el pH vaginal temporalmente (6, 29, 30).

- Prácticas sistémicas

El uso de antibióticos permea el exudado vaginal, provocando alteración en el ecosistema de la vagina.

El fumar cigarrillo, también se asocia con la vaginosis bacteriana, debido a la presencia de nicotina y su metabolito cotinina en el moco cervical de mujeres fumadoras.

La condición se relaciona con diversos mecanismos expuestos: cambios fisiológicos y estructurales, aumento de la virulencia bacteriana, alteración en la regulación de la función inmune, acumulación vaginal de compuestos aminos, y al efecto antiestrogénico del cigarrillo (22, 31).

En cuanto a la alimentación, se propone que el aumento en el consumo de grasas saturadas aumenta la incidencia de vaginosis bacteriana, la consecuencia más frecuente de la disbiosis vaginal, y por otro lado el consumo de folato, vitamina E y calcio disminuye el riesgo de vaginosis bacteriana.

En cuanto a las mujeres embarazadas las deficiencias subclínicas de hierro y vitamina D, se han visto asociadas a un incremento en el riesgo de vaginosis bacteriana (19, 22, 32).

COMPLICACIONES DE LA DISBIOSIS VAGINAL

La alteración en la microbiota vaginal puede desencadenar labor pretérmino del embarazo, infecciones maternas o neonatales, enfermedad pélvica inflamatoria o infección por el virus de inmunodeficiencia humana (33, 35).

- **Parto pretérmino**

El parto pretérmino tiene una prevalencia elevada, siendo una causante de muerte neonatal importante.

La relación con la presencia de infección en el líquido amniótico puede culminar en parto pretérmino.

La primera razón de infección es debida al ascenso de bacterias desde el tracto genital inferior (33).

- **Infecciones maternas o neonatales**

La salud materna se refiere al periodo de embarazo, a la etapa postparto o postaborto.

Se determina una relación entre la muerte materna y la presencia de infecciones, lo que no esta claro es si el origen de la infección es vaginal o ambiental. En cuanto al neonato (considerado desde el momento en que nace hasta cumplir 3 meses de vida), la infección más estudiada ha sido la causada por el *S. agalactiae* que se puede encontrar en el canal vaginal (34).

- **Enfermedad pélvica inflamatoria**

La enfermedad pélvica inflamatoria consiste en una infección aguda del tracto genital femenino superior, a causa de infecciones de transmisión sexual. Existe cierta duda en cuanto a la relación entre la vaginosis bacteriana como causante de le enfermedad pélvica inflamatoria. Sin embargo, se ha visto que la adquisición de infecciones de transmisión sexual se influencia según la comunidad bacteriana dominante en el ambiente vaginal (7, 22).

- **Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana**

Existe una relación considerable entre la disbiosis vaginal y un riesgo aumentado

en la adquisición y transmisión de Virus de Inmunodeficiencia Humana 1. Por ejemplo, se asocia particularmente la presencia de *L. crispatus* en el moco cervical con una replicación disminuida del virus de inmunodeficiencia humana 1, aparentemente debido a un aumento de los niveles de D- ácido láctico en el moco cervical (22).

CONCLUSIONES

La microbiota a nivel del cuerpo humano tiene un papel importante que aún esta

en investigación. En el caso del sistema genital femenino predomina la presencia de *Lactobacilos spp.*, que mediante distintos mecanismos producen un ambiente de defensa ante patógenos oportunistas. Existen factores, tanto modificables como no modificables. Los últimos, es necesario tomarlos en cuenta para mejorar el ambiente vaginal.

Debido a esto es importante dar a conocer los variables modificables, lo cual podría prevenir complicaciones en la salud de mujeres en edad reproductiva y en estado de embarazo.

REFERENCIAS

1. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*. 2017 02;3(1):71-82. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2017.01.008>
2. Stoyancheva G, Marzotto M, Dellaglio F, Torriani S. Bacteriocin production and gene sequencing analysis from vaginal *Lactobacillus* strains. *Archives of Microbiology*. 2014 06 12;196(9):645-653. <https://doi.org/10.1007/s00203-014-1003-1>
3. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli*. *Frontiers in Medicine*. 2018 06 13;5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>
4. Gartner L, Hiatt J. *Texto Atlas de Histología*. 3 ed.. McGraw-Hill; 2008.
5. Mossop H, Linhares IM, Bongiovanni AM, Ledger WJ, Witkin SS. Influence of Lactic Acid on Endogenous and Viral RNA-Induced Immune Mediator Production by Vaginal Epithelial Cells. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Oct;118(4):840-846. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31822da9e9>
6. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008 03;26(3):160-167. <https://doi.org/10.1157/13116753>
7. Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 04;129(4):643-654. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001932>
8. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of Vaginal Bacteria and D- and L-Lactic Acid Isomers on Vaginal Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer: Implications for Protection against Upper Genital Tract Infections. *mBio*. 2013 08 06;4(4). <https://doi.org/10.1128/mbio.00460-13>

9. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of Physiology*. 2016 05 05;595(2):451-463. <https://doi.org/10.1113/jp271694>
10. Nagy E, FROMan G, MARDH P. Fibronectin binding of *Lactobacillus* species isolated from women with and without bacterial vaginosis. *Journal of Medical Microbiology*. 1992 07 01;37(1):38-42. <https://doi.org/10.1099/00222615-37-1-38>
11. Boris S, Suárez JE, Vázquez F, Barbés C. Adherence of Human Vaginal *Lactobacilli* to Vaginal Epithelial Cells and Interaction with Uropathogens. *Infection and Immunity*. 1998;66(5):1985-1989.
12. Mas M. Fisiología de la respuesta sexual femenina: actualización. *Revista Internacional de Andrología*. 2007 01;5(1):11-21. [https://doi.org/10.1016/s1698-031x\(07\)74029-3](https://doi.org/10.1016/s1698-031x(07)74029-3)
13. Boskey E, Cone R, Whaley K, Moench T. Origins of vaginal acidity: high d/l lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. *Human Reproduction*. 2001 09;16(9):1809-1813. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1809>
14. Tachedjian G, O'Hanlon DE, Ravel J. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome*. 2018 02 06;6(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0418-3>
15. Strus M, Brzychczy-WĄ M, Gosiewski T, Kochan P, Heczko PB. The in vitro effect of hydrogen peroxide on vaginal microbial communities. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2006 Oct;48(1):56-63. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2006.00120.x>
16. Borgogna JC, Yeoman CJ. The Application of Molecular Methods Towards an Understanding of the Role of the Vagina Microbiome in Health Disease. *Methods in Microbiology*. 2017 Jan;44:37-65. <https://doi.org/10.1016/bs.mim.2017.08.003>
17. Bradley F, Birse K, Hasselrot K, Noël-Romas L, Introini A, Wefer H, Seifert M, Engstrand L, Tjernlund A, Broliden K, Burgener AD. The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflammation and epithelial barrier disruption. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018 04 30;80(1):e12863. <https://doi.org/10.1111/aji.12863>
18. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016 09;91:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015>
19. Brotman R, Gajer P, Holm J, Robinson C, Ma B, Humphrys M, Tuddenham S, Ravel J, Ghanem K. Hormonal contraception is associated with stability and *Lactobacillus*-dominance of the vaginal microbiota in a two-year observational study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Dec;215(6):S828-S829. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.031>
20. Fashemi B, Delaney ML, Onderdonk AB, Fichorova RN. Effects of feminine hygiene products on the vaginal mucosal biome. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2013 02 25;24(0). <https://doi.org/10.3402/mehd.v24i0.19703>
21. Amabebe E, Anumba DOC. Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Frontiers in Endocrinology*. 2018 09 24;9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00568>

22. Hickey R, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn T, Wang F, Forney L. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013 02 11;120(6):695-706. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12151>
23. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique?. *Frontiers in Microbiology*. 2016 Dec 08;7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01936>
24. Brotman RM, He X, Gajer P, Fadrosh D, Sharma E, Mongodin EF, Ravel J, Glover ED, Rath JM. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infectious Diseases*. 2014 08 28;14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-471>
25. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 2014 08 14;345(6198):760-765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
26. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013 Dec;209(6):505-523. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.006>
27. Neggers YH, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Yu K, Goldenberg RL, Klebanoff MA. Dietary Intake of Selected Nutrients Affects Bacterial Vaginosis in Women. *The Journal of Nutrition*. 2007 09 01;137(9):2128-2133. <https://doi.org/10.1093/jn/137.9.2128>
28. Simon C. Introduction: Do microbes in the female reproductive function matter?. *Fertility and Sterility*. 2018 08;110(3):325-326. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.041>
29. Amabebe E, Anumba DOC. Psychosocial Stress, Cortisol Levels, and Maintenance of Vaginal Health. *Frontiers in Endocrinology*. 2018 09 24;9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00568>
30. Hickey R, Abdo Z, Zhou X, Nemeth K, Hansmann M, Osborn T, Wang F, Forney L. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013 02 11;120(6):695-706. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12151>
31. Brotman RM, He X, Gajer P, Fadrosh D, Sharma E, Mongodin EF, Ravel J, Glover ED, Rath JM. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infectious Diseases*. 2014 08 28;14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-471>
32. Neggers YH, Nansel TR, Andrews WW, Schwebke JR, Yu K, Goldenberg RL, Klebanoff MA. Dietary Intake of Selected Nutrients Affects Bacterial Vaginosis in Women. *The Journal of Nutrition*. 2007 09 01;137(9):2128-2133. <https://doi.org/10.1093/jn/137.9.2128>
33. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique?. *Frontiers in Microbiology*. 2016 Dec 08;7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01936>

34. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013 Dec;209(6):505-523. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.006>
35. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. Science. 2014 08 14;345(6198):760-765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL: VENTANA DE OPORTUNIDAD

(HORMONE REPLACEMENT THERAPY: WINDOW OF OPPORTUNITY)



¹Dr. Carlos Fonseca Villanea

Essity - A Leading Hygiene and Health Company, San José, Costa Rica
carlosfonsvilla@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-5719-3531>

RECIBIDO	CORREGIDO	ACEPTADO
10/12/2018	19/12/2018	24/12/2018

RESUMEN

Se exhibirá una revisión sobre la terapia de reemplazo hormonal (TRH), tratando de promover los criterios de “la ventana de oportunidad”, con la finalidad de determinar cuáles mujeres son ideales para recibir dicha terapia de manera útil, responsable y segura. Asimismo, se contará con una explicación de la evolución desde los inicios hasta la actualidad de la TRH. Se pondrá a la vista del lector algunos principios primordiales sobre el uso adecuado de la terapia. También, se contará con una discusión sobre los beneficios de su uso sobre la salud de la mujer postmenopáusica y sus potenciales efectos secundarios. Se finalizará aclarando que la TRH utilizando los criterios de “la ventana de oportunidad” es una manera de asegurar una vida digna para las mujeres postmenopáusicas, sabiendo que en la actualidad no existe una TRH ideal, es y será un tema polémico con múltiples aristas.

PALABRAS CLAVES: Terapia de reemplazo de hormonas, estrógenos, postmenopausia, climatoterapia.

ABSTRACT

It exhibits a review on the Hormone Replacement Therapy (HRT), intending to promote the criteria on the “window of opportunity”, with the intention to determine which women are ideal to receive such therapy, on a useful, responsible and safe way. As well, it explains the evolution since the beginning up to date on the hormonal replacement therapy. It is intended, for the reader, to acknowledge some of the principals on the correct use of the therapy. Also, includes a discussion on the

¹Médico general, graduado de la Universidad Ciencias Médicas (UCIMED), médico Essity - A Leading Hygiene and Health Company, San José, Costa Rica
Código médico: 13929
carlosfonsvilla@hotmail.com



benefits on the health of postmenopausal women and its potential side effects. Concluding with an asseveration, that the HRT using the criteria of “window of opportunity” is a way to assure a dignify life for postmenopausal women, knowing that to date where is no ideal HRT, is and will be a controversial topic with many sides.

KEYWORDS: Hormone replacement therapy, estrogens, postmenopause, climacteric.

INTRODUCCIÓN

La menopausia es un evento fisiológico en la vida de toda mujer, se puede entender como el final de los ciclos menstruales y el agotamiento total de la reserva ovárica. Dicho evento puede ocurrir alrededor de los 50 a 52 años de edad (1).

Existen múltiples factores los cuales las mujeres pueden tener una menopausia prematura, ya sea una insuficiencia ovárica prematura, radiación como tratamiento de cáncer pélvico o una ooforectomía en mujeres con predisposición genética de cáncer ovárico (2).

Posterior a los doce meses de la última menstruación o inmediatamente posterior a una ooforectomía bilateral se establece la postmenopausia y se instaura un estado hipoestrogénico. En este periodo, producto al descenso de los niveles séricos de estrógenos; la mujer inicia con una afección potencial en el sistema cardiovascular, genitourinario, esquelético, tegumentario y cognitivo (3). La mayoría de las féminas postmenopáusicas reportan síntomas vasomotores, mayor incomodidad, menor placer sexual y depresión que pueden afectar la calidad de vida (2). TRH es la manera de compensar la deficiencia estrogénica (4). Gracias a importantes estudios realizados en las últimas

décadas se inició una controversia sobre los beneficios y potenciales riesgos de la TRH. La “ventana de oportunidad” es una idea que se estableció posteriormente al ensayo clínico WHI en el junio 2002, dicho concepto trata de determinar cuáles son las mujeres ideales para recibir TRH (5). Según los criterios para recibir TRH toda mujer debe ser menor de 60 años, menos de 10 años de haber iniciado la menopausia y no presentar contraindicaciones para su uso.

El uso de la “ventana de oportunidad” reduce la incidencia de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad femenina global (6).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La historia de TRH asociado al uso de sustitución con estrógenos en mujeres climatéricas, se inició en Estados Unidos en los años 40s' (7).

Esto ocurre por influencia del libro titulado “Femenine forever”, quien su autor fue Robert A. Wilson. Lo que planteaba Wilson era la posibilidad de desarrollar estrógenos conjugados provenientes de la orina de las yeguas preñadas y así mejorar la vida de todas las mujeres. [6] Al comenzar a evidenciarse los efectos a corto plazo sobre la calidad de vida de la mujer, se

utilizó sin ninguna discriminación. “¡Estrógenos para todas y por toda la vida!” (7).

Después de treinta años de uso indiscriminado, en los años 70s’ se publican estudios sobre la posibilidad de riesgo de hiperplasia uterina y cáncer endometrial (8).

En dicho momento se descubrió, que cuando se asocia un progestágeno permite revertir el riesgo de hiperplasia uterina y cáncer endometrial.

El empleo de estrógenos junto con progesterona dio origen al concepto de terapia de reemplazo hormonal combinada o más conocida como simple terapia de reemplazo hormonal . (7). Se evidenció, entre más alta la dosis de progestina menor era el riesgo de desarrollar patología endometrial; periodo después se documenta, que al aumentar la dosis de progestina aumenta proporcionalmente el riesgo cardiovascular, produciendo un efecto antagónico al estrógeno como cardioprotector (7).

A mediados de los años 90s’ se publican dos estudios prospectivos, aleatorios, doble ciego y controlado con placebo que revolucionaron lo que se conocía de la TRH, estos fueron el:

- HERS I
- HERS II

Así como el WHI, en estos no se demostró ningún tipo de beneficio de la TRH en relación con la enfermedad cardiovascular, además se demostró un riesgo importante en el desarrollo del cáncer de mama y mayor incidencia de eventos cerebro vasculares en mujeres quienes iniciaron la TRH en el climaterio tardío; a partir de ese momento se

empezó a discutir sobre la “ventana de oportunidad” para terapia de reemplazo hormonal (3).

PRINCIPIOS PRIMORDIALES

La ventana de oportunidad es un concepto para recordar a los servidores en salud cuando una mujer es apta para recibir TRH, de manera responsable y segura. La “ventana de oportunidad”, como anteriormente se mencionó, debe cumplir varios requisitos, entre los que se destaca: mujeres menores de 60 años, menos de 10 años de haber iniciado la menopausia y sin contraindicaciones. Entre las contraindicaciones absolutas se encuentran (1):

- Sangrado vaginal anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido, sospechado o antecedentes personales del mismo
- Neoplasia conocida o sospechada dependiente de estrógenos
- Trombosis venosa profunda activa, embolia pulmonar o antecedentes de estos padecimientos
- Enfermedad tromboembolia arterial (infarto de miocardio, accidente cerebro vascular)
- Alteraciones o patologías hepáticas

Existe información evidenciada, donde se indica, si se cumple con los criterios de la “ventana de oportunidad” la mujer llega alcanzar un incremento en años de vida ajustado por calidad (QALY) por arriba de un periodo de 5 a 30 años en mujeres que iniciaron en una menopausia temprana comparada con quienes no utilizaron ninguna terapia (6).

En las nuevas recomendaciones sobre el uso de TRH, recomiendan que sea una terapia individualizada, ajustada a los síntomas, necesidad de prevención y expectativas de la mujer (9). Se debe valorar la historia tanto personal como familiar. Se prefiere reservar la terapia para mujer altamente sintomáticas, y limitar su uso al “menor tiempo necesario” y a la “mínima dosis efectiva” (5). La TRH debe ser una estrategia global, debe incluir por parte del proveedor de salud recomendaciones sobre estilos de vida saludable relacionados con la alimentación, ejercicio, evitar el fumado y el consumo excesivo del alcohol (3).

Antes de iniciar TRH el médico debe asegurarse que la paciente tenga claro los beneficios y posibles riesgos. El encargado de salud debe tener una clara indicación para comenzar con la TRH, ya sea por síntomas o efectos físicos causado por la deficiencia estrogénica que afecten la calidad de vida de la paciente (1). Se debe indagar profundamente en mujeres distraídas o con poca coherencia sobre sus síntomas, para tener un panorama más amplio de como la TRH puede beneficiar su calidad de vida (10).

La mujer que utilice TRH debe tener mínimo una cita por año, donde incluya una exploración física, actualización de antecedentes tanto personales como familiares, evaluación de laboratorios e imágenes, reforzamiento sobre estilo de vida saludable y estrategias para prevenir enfermedades crónicas. No se requiere un aumento en el tamizaje con mamografía o citología cervical en mujeres usuarias de la terapia (5).

En términos generales, se debe agregar un progestágeno a la terapia estrogénica

en toda mujer que no tenga antecedentes de histerectomía previa. Es importante recalcar que existen diferentes progestágenos que más allá de su efecto endometrial, puede tener efectos tanto beneficiosos como perjudiciales asociados; se debe escoger la progesterona dependiendo del cuadro clínico que presenta la paciente (3).

Cuando consulten paciente con síntomas únicamente asociados a atrofia vulvovaginal a causa de deficiencia estrogénica, se debe escoger una terapia tópica; esta puede ser absorbida sistémicamente, pero no se requiere adjuntar un progestágeno ya que no logra estimular el endometrio. Es importante recalcar, los progestágenos vaginales o los liberados desde un dispositivo intrauterino pueden cumplir la función de los sistémicos sin los efectos secundarios conocidos (5).

BENEFICIOS

Como es conocido, la TRH es eficaz para el manejo de los síntomas vasomotores y síntomas vaginales asociados a la atrofia urogenital por efecto del estado hipoestrogénico. Se ha documentado que la TRH se asocia a mejoría en síntomas osteoarticulares y osteomusculares, así como, estado de ánimo, trastornos del sueño y disfunción sexual (8).

- **Osteoporosis postmenopáusica**

La TRH es un método eficaz para prevenir pérdidas óseas asociadas a la menopausia y disminuir la incidencia de fracturas osteoporóticas, incluyendo fracturas vertebrales y de cadera. Es segura en mujeres postmenopáusicas menores a los 60 años y sin cursar 10

años de menopausia, el concepto de “ventana de oportunidad” también debe tenerlo en cuenta los servidores de salud antes de tomar la decisión de indicarle TRH para prevenir fracturas en mujeres postmenopáusicas, por los efectos secundarios que dicha terapia conlleva. Si se desea continuar la terapia posterior a los 60 años, únicamente con la meta de prevenir las fracturas osteoporóticas, se debe considerar todos los efectos a largo plazo, el método de administración y su real beneficio sobre medicamentos anti-resortivos (5).

Se conoce que la TRH reduce el riesgo de fracturas mientras se mantenga el tratamiento, a la hora de suspenderlo este efecto protector decrece considerablemente, es importante valorar antes de suspender la terapia el riesgo de fracturas, de persistir aumentado, se debe implementar una terapia adicional comprobada de preservación ósea (8).

Aun siendo la TRH efectiva para prevenir fracturas producto de la osteoporosis, no se debe recomendar generalizadamente para prevenir dicha enfermedad, se debe preferir como primera línea los medicamentos anti-resortivos (11).

• Efecto cardiovascular

Es un hecho bien conocido que las mujeres en etapa premenopáusica presentan una incidencia menor de infartos de miocardio que sus semejantes masculinos y llegan a igualarse al momento de la postmenopausia, esto es atribuido al bien conocido efecto cardioprotector que los estrógenos poseen.

El perfil lipídico de una mujer premenopáusica se caracteriza por tener niveles más elevados de HDL-C y

niveles de LDL-C más bajos en comparación con los hombres de su misma edad. Al momento de la postmenopausia esto se invierte (niveles bajos de HDL-C y niveles más elevados de LDL-C), la terapia con estrógenos exógenos ha demostrado que revierte estos cambios en el perfil lipídico en las mujeres postmenopáusicas, así disminuyendo la formación de placas de aterosclerosis (8).

Se debe recalcar que en ciertos estudios anteriores (WHI y HER2) donde se colocó a la progesterona como un antagonista del efecto cardioprotector del estrógeno, en dichos se utilizó medroxyprogesterona; en estudio recientes se ha documentado que el uso de acetato de noretindrona u otra progesterona natural no interfiere con el efecto protector a nivel cardiovascular del estrógeno; dicho esto no se debe generalizar a todas las progestinas como causantes de mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares (11).

La evidencia de los estrógenos como cardioprotector únicamente se ha documentado si se cumple el concepto de “ventana de oportunidad”. En las mujeres menores de 60 años, recientemente ingresadas en el periodo de menopausia y sin evidencia de enfermedad coronaria (u otra contraindicación) (5), la TRH no causa daño endotelial temprano y hasta puede reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria (12). Si se decide continuar con la TRH más allá de los 60 años se tiene que analizar los riesgos y beneficios con mayor cautela (11).

Se conoce que el criterio con más importancia es la edad de inicio de la TRH, ya que las mujeres quienes inician

la TRH posterior a 10 años de postmenopausia, se asocia con un riesgo aumentado de eventos coronarios, principalmente en los 2 primeros años de uso (12).

Hay que insistir que no se recomienda el inicio de la TRH en mujeres mayores de 60 años con el único objetivo de la prevención primaria de enfermedad cardiovascular (5).

- **Otros beneficios**

Existen beneficios adicionales en la TRH; el uso de estrógenos tópicos para mantener la salud del tracto urogenital y corregir los cambios epiteliales a causa del estado hipoestrogenico es la indicación más utilizada para la TRH. En general, la TRH presenta beneficios en el tejido conectivo, articular, piel y en la estructura de los discos intervertebrales en las usuarias de dicha terapia. Se cree que el uso de TRH por más de 4 años puede tener un papel en la prevención del cáncer de colon, disminuir el riesgo de enfermedades cognitivas y mejorar la calidad del sueño; aunque por ahora existe poca evidencia (8).

Actualmente, gracias a las nuevas tecnologías, conocimientos en diagnóstico y cribado oncológico, además asociado a los estudios genéticos; es común encontrar mujeres en periodo premenopáusico a quienes se les realizaron salpingo-ooforectomía (RRSO), induciendo una menopausia iatrogénica (2). Existen numerosas causas por las que se indica una RRSO, puede ocurrir al momento de la histerectomía para tratar una patología ovárica o en casos donde la mujer tiene una predisposición genética de padecer cáncer de mama o cáncer de ovario (13). Está documentado que esta población se puede beneficiar con la TRH en el primer

año posterior a la RRSO, de esta manera evitando trastornos sexuales y endocrinológicos. El servidor de salud puede recomendar TRH previo a la cirugía (2,14).

Producto de la RRSO, las mujeres premenopáusicas en ocasiones presentan trastornos sexuales que las afectan durante su vida, como la

disminución del placer, resequedad vaginal, malestar al momento de la actividad sexual y con esto menor frecuencia de sus actividades sexuales. La TRH es una herramienta que ayuda a combatir estas molestias. Las mujeres premenopáusicas con RRSO sufren síntomas menopáusicos más intensos y frecuentes comparadas con las mujeres con menopausia fisiológica (13). Siempre individualizando, conociendo la causa que produjo la RRSO (4), si se decide indicar la TRH se debe recomendar el uso hasta los 51.5 años de edad (13).

POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS

A lo largo de la historia se le han responsabilizado diferentes patologías al uso de la TRH, como por ejemplo el cáncer de mama, de endometrio, tromboembolismo venoso, accidentes vasculares cerebrales y coronarios han sido los más estudiados.

- **Cáncer de mama**

Al estudiar la relación entre el cáncer de mama y la TRH existen problemas epidemiológicos, la incidencia de cáncer de mama es diferente según la población analizada; los datos conocidos que están

disponibles no pueden ser aplicables en todas las mujeres por igual (9).

La relación entre el cáncer de mama y TRH persiste siendo un tema controversial.

Para entender el riesgo de cáncer de mama y la TRH primero se tiene que dividir a las mujeres en dos grupos:

1. mujeres con útero (requieren progesterona)
2. mujeres hysterectomizadas.

En mujeres hysterectomizadas, en las cuales únicamente requieren estrógenos conjugados, se ha documentado que estos no aumentan el riesgo de cáncer de mama y hasta puede tener un efecto protector. Si se utilizan los criterios de la "ventana de oportunidad" la aparición de cáncer de mama está más relacionada al asociar estrógeno-progesterona que al estrógeno únicamente (9,14).

En el grupo de las mujeres con útero conservado, se tiene que agregar una progestina para evitar el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer de endometrio como es conocido, se ha estudiado que al agregar una progestina al estrógeno de base puede aumentar levemente el riesgo de cáncer de mama (menos de 0.1% anual, o una incidencia <1,0 cada 1000 mujeres por año de uso) (5). Cabe rescatar, este riesgo es menor al asociado a factores del estilo de vida, como la obesidad, consumo de alcohol o sedentarismo (9).

Actualmente no existen datos para valorar las diferencias entre dosis, vía de administración, progesterona natural o progestágenos, que relacionen una mayor o menor incidencia de cáncer de mama. No obstante, se están realizando estudios sobre el uso de diferentes

progestágenos para poder utilizarlos por largo tiempo sin aumentar el riesgo de cáncer de mama (9).

La relación entre la TRH y el cáncer de mama presenta muchas opiniones, es un tema muy discutido. Siempre se debe individualizar a cada mujer para valorar los pros y contras.

• **Cáncer de endometrio**

De forma general, en las últimas dos décadas el cáncer endometrial es el carcinoma ginecológico más frecuente en países desarrollados, es el padecimiento más frecuente en la mujer postmenopáusica, pero hasta un 25% de los diagnósticos se realizan en el periodo perimenopausico y un 5% ocurre antes de los 40 años (15).

Como se comentó previo, las mujeres quienes conservan el útero presentan un riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio cuando se administra estrógenos exógenos sin oposición con progesterona (8).

Actualmente, siempre se recomienda a la fémina quien conserva su útero un esquema de estrógeno-progesterona, ya que se asocia a una menor incidencia de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en la población general (12).

Se conoce que los dispositivos intrauterinos liberadores de levonogestrel han presentado ventajas y cumplen la función de los progestágenos orales. En la actualidad, existen regímenes que contienen niveles bajos o ultra-bajos de estrógenos y progesterona, estos han demostrado que reducen el riesgo de hiperplasia endometrial y el sangrado vaginal (5).

- **Tromboembolismo y eventos cardiovasculares**

El riesgo de tromboembolismo venoso grave relacionado a TRH se debe ya que los estrógenos exógenos aumentan la producción de factores de coagulación y la resistencia para activar la proteína C (15).

También se puede utilizar el concepto de “ventana de oportunidad” porque se encuentra muy relacionado con la edad;

se observa raramente en pacientes menores de 60 años (5). El tromboembolismo también se relaciona con estilos de vida inadecuados, como es la obesidad y fumado; además de otros padecimientos como la trombofilia (12). Los estrógenos transdérmicos pueden disminuir el riesgo porque evitan el primer paso metabólico a nivel hepático (12).

Los eventos cardiovasculares también están muy relacionados a la edad, por esto es importante tener claro el concepto de “ventana de oportunidad”, es poco probable que ocurra accidente

cerebro vascular relacionado a la TRH antes de los 60 años (5).

CONCLUSIONES

La TRH ha sido, es y seguirá siendo un tratamiento polémico y controvertido, es importante valorar, que gracias a los nuevos aportes de la tecnología médica las mujeres van a vivir un tercio de su vida en el periodo de menopausia (11). La TRH es una manera de asegurar una vida digna en las mujeres; siempre bajo la tutela de un servidor de salud experto y siguiendo las pautas de la “ventana de oportunidad”. No existe en este momento una TRH ideal. Cualquier TRH va tener beneficios y no van a estar exentos de riesgos. Lo más importante es siempre individualizar cada caso. Va ser un tema que se seguirá estudiando y se debe estar atento a las innovaciones del futuro.

REFERENCIAS

1. Fritz MA, Speroff L. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad. 8 Ed.. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Vermeulen RF, Beurden MV, Kieffer JM, Bleiker EM, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, Mourits MJ, Gaarenstroom KN, van Dorst EB, van der Putten HW, Aaronson NK. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. *European Journal of Cancer*. 2017 Oct;84:159-167. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.018>
3. Clinical Guideline on Management of Menopausal Symptoms. www.aafp.org/afp/2014/0901/p338.html#. Accessed 2014 Septiembre 01.
4. Johansen N, Liavaag AH, Tanbo TG, Dahl AA, Pripp AH, Michelsen TM. Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: Impact of hormone replacement therapy. *Gynecologic Oncology*. 2016 01;140(1):101-106. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.016>



5. Sturdee DW, Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011 05 13;14(3):302-320. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.570590>
6. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric*. 2012 05 22;15(3):217-228. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.656401>.
7. Campodónico I. Historia crítica de las terapias de reemplazo hormonal. Una visión particular después del estudio WHI. *Rev. Obstet. Ginecol.- Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. 2018;13(01):51-53.
8. Hsia J. Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2006 02 13;166(3):357. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.3.357>
9. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA*. 2004 04 14;291(14):1701. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>
10. Jalava-Broman J, Mäkinen J, Sillanmäki L, Vahtera J, Rautava P. Characteristics associated with initiation of hormone replacement therapy among Finnish women: A register-linkage study. *Maturitas*. 2016 07;89:73-78. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.011>
11. Agarwal S, Alzahrani F, Ahmed A. Hormone Replacement Therapy: Would it be Possible to Replicate a Functional Ovary?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Oct 14;19(10):3160. <https://doi.org/10.3390/ijms19103160>
12. Toh S. Coronary Heart Disease in Postmenopausal Recipients of Estrogen Plus Progestin Therapy: Does the Increased Risk Ever Disappear?. *Annals of Internal Medicine*. 2010 02 16;152(4):211. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00005>
13. Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertility and Sterility*. 2016 Dec;106(7):1580-1587. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.018>
14. Angioli R, Luvero D, Armento G, Capriglione S, Plotti F, Scaletta G, Lopez S, Montera R, Gatti A, Serra GB, Benedetti Panici P, Terranova C. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018 04;124:51-60. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.005>
15. O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2016 02;28(1):32-41. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000238>

LITIASIS URINARIA EN PEDIATRÍA

(URINARY LITHIASIS IN PEDIATRICS)



¹**Dra. Jenny Badilla García**

Área de Salud Palmares, Alajuela, Costa Rica
badillajenny@outlook.com

 <https://orcid.org/0000-0002-2383-2083>

²**Dr. Jorge Andrés Herrera Corrales**

Área de Salud Naranjo, Alajuela, Costa Rica
Jorherrer87@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1210-1728>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

7/12/2018

17/12/2018

21/12/2018

RESUMEN

La litiasis renal es una entidad infrecuente en la infancia y su incidencia va en aumento en los países desarrollados. Afecta más a los individuos de raza blanca que a los afroamericanos en una proporción 4:1, con predominio del sexo masculino. Existen factores geográficos, raciales, genéticos implicados en su patogenia, que depende también de factores fisicoquímicos (eliminación renal de agua y solutos, pH urinario, equilibrio entre factores estimulantes/inhibidores de la cristalización), alteraciones anatómicas, infecciones y cambios socioeconómicos; los cuales a lo largo del tiempo han producido cambios en los hábitos dietéticos, lo que ha modificado la frecuencia, composición química y localización de los cálculos. A pesar de su rareza se debe pensar en la litiasis, con el fin de evitar un daño renal irreversible. La disponibilidad de terapia menos agresiva ha reducido a un 5% las indicaciones quirúrgicas, abriendo nuevas perspectivas en el tratamiento de la urolitiasis en la infancia.

PALABRAS CLAVES: cálculos renales, hematuria, ultrasonografía, oxalato de calcio, litotricia.

ABSTRACT

Renal lithiasis is an infrequent entity in childhood, and its incidence has decreased in developed countries. Affects white individuals more than African Americans in a 4: 1 ratio, with a predominance of males. There are geographic, racial, genetic factors involved in its pathogenesis, which also depends on physicochemical factors (renal elimination of water and solutes, urinary pH, balance between stimulating

¹Médico general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), médico del área de salud Palmares, Alajuela, Costa Rica.
Código médico: 13300
badillajenny@outlook.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR), médico del área de salud Naranjo, Alajuela, Costa Rica.
Código médico: 13193
Jorherrer87@hotmail.com



factors/inhibitors of crystallization), anatomical alterations, infections and socioeconomic changes. Over time, changes have occurred in dietary habits, which has changed the frequency, chemical composition and location of the stones. Despite its rarity, lithiasis must be considered in order to avoid irreversible kidney damage. The availability of less aggressive therapy has reduced surgical indications to 5%, opening new perspectives in the treatment of urolithiasis in childhood.

KEYWORDS: kidney calculi, hematuria, ultrasonography, calcium oxalate, lithotripsy.

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad existe evidencia de que el ser humano ha sufrido de urolitiasis, con casos reportados en momias de niños egipcios (1). La litiasis urinaria en los niños es multifactorial, se presenta en todo el mundo y tiende a recurrir (2,3). Su incidencia en la población pediátrica es del 1-3% en los países desarrollados, siendo pequeña al compararla con la población adulta (5-10%). Existen estudios recientes en Estados Unidos que sugieren un incremento de esta incidencia que oscila de 1/1.000 a 1/7.500 (4). La probabilidad de sufrir cálculos sintomáticos es 10 veces superior en los adolescentes en comparación con los niños de 0-3 años. La mayoría de los niños con litiasis padecen una alteración metabólica. La excepción la constituyen los pacientes con una vejiga neurógena, que son propensos a la formación de cálculos infecciosos, y aquéllos en los que se ha efectuado una reparación de las vías urinarias utilizando intestino, lo que predispone a la formación de cálculos vesicales (2). Estudio retrospectivo indicó una mayor incidencia entre los 5-10 años. La media de edad de presentación fue de 8,2 años, con un 54,4% de

varones. Se hallaron antecedentes familiares de litiasis en el 50% de los casos. Infecciones urinarias y alteraciones metabólicas (hipercalcemia, acidosis tubular, cistinuria) fueron los factores etiológicos más frecuentemente hallados. Se consideró litiasis idiopática en el 15% de los casos (5). Es una patología con alta morbilidad debido a la posibilidad de causar lesiones estructurales en el riñón o las vías urinarias en edades muy tempranas (6). En individuos sanos, la orina transita por el tracto urinario sin que se forman cristales o estos son tan pequeños que son eliminados de forma asintomática (cristaluria asintomática) (6).

FORMACIÓN DE CÁLCULOS

Alteraciones metabólicas predisponen a la formación de cálculos (2): la hipercalcemia es el factor metabólico de riesgo más reconocido mundialmente, seguida de la hipocitraturia, con menor frecuencia de la hiperuricosuria, hiperoxaluria, cistinuria heterocigótica, hipomagnesuria, el hiperparatiroidismo y la acidosis tubular renal (2,7). Aproximadamente el 90% de todos los cálculos contienen calcio como

componente principal y el 60% están compuestos por oxalato cálcico (estudios epidemiológicos sugieren influencia genética en la hipercalciuria), otros están compuestos por ácido úrico, cistina, cristales de amonio o de fosfato o por una combinación de estas sustancias (2,7).

El riesgo de formación de cálculos aumenta cuando lo hacen las concentraciones de estos cristales, y se reduce cuando aumentan las concentraciones de sustancias inhibitoras urinarias (2).

Los factores que favorecen la formación de cálculos urinarios son: el volumen urinario bajo, el pH urinario bajo, el calcio, el sodio, el oxalato y el urato.

Muchas sustancias inorgánicas (p. ej., citrato, magnesio) y orgánicas (p. ej., glucosaminoglucanos, osteopontina) inhiben la formación de cálculos. Los compuestos inhibitorios orgánicos se unen a la superficie del cristal, inhibiendo su crecimiento y su nucleación. La formación de cálculos depende de cuatro factores: matriz, precipitación-cristalización, epitaxia y ausencia en la orina de sustancias inhibitoras de la formación de cálculos. La matriz es una mezcla de proteínas, azúcares no aminados, glucosamina, agua y ceniza orgánica.

Constituye el 2-9% del peso en seco de los cálculos urinarios y se dispone en su interior formando estructuras laminares concéntricas.

La precipitación-cristalización hace referencia a la sobresaturación de la orina para los iones específicos que componen el cristal.

El aumento de la saturación urinaria para los iones incrementa el ritmo de nucleación, el crecimiento de los

cristales, su agregación, aumenta la probabilidad de formación y crecimiento de cálculos.

La epitaxia consiste en la agregación de cristales de composiciones diferentes, pero con una estructura reticular similar; se forman así cálculos de naturaleza heterogénea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la litiasis urinaria depende de la edad del niño, el tamaño y la localización del cálculo (3,7). Los niños presentan habitualmente hematuria macroscópica o microscópica y dolor abdominal inespecífico (2,7). También pueden encontrarse signos y síntomas generales como náuseas, vómitos, manifestaciones de disfunciones miccionales caracterizadas por pérdidas urinarias diurnas o nocturnas y urgencia miccional (7).

Si el cálculo provoca obstrucción, se produce dolor importante en la fosa lumbar (cólico renal) o en el abdomen. El cálculo típicamente causa obstrucción en zonas de estrechamiento de las vías urinarias: la unión pieloureteral, en la zona en la que el uréter cruza los vasos ilíacos, y la unión ureterovesical.

El uréter se estrecha progresivamente en dirección distal, y su segmento más estrecho es la unión ureterovesical. Habitualmente, el dolor se irradia en dirección anterior hacia el escroto o los labios.

A menudo el dolor es intermitente, en correspondencia con períodos de obstrucción del flujo urinario, que aumentan la presión en el sistema colector.

Si el cálculo está en el uréter distal, el niño puede presentar síntomas irritativos

como disuria, tenesmo y polaquiuria. Cuando el cálculo pasa a la vejiga, el niño suele permanecer asintomático. Si el cálculo está en la uretra puede producirse disuria y dificultad miccional, sobre todo en los varones. Algunos niños eliminan pequeñas cantidades de material tipo arenilla (2).

DIAGNÓSTICO

La litiasis es tan solo la manifestación de otras enfermedades subyacentes, pero no la enfermedad en si, por lo que se necesita una evaluación diagnóstica completa en cada caso, de forma que se pueda instaurar el tratamiento adecuado lo más temprano posible. El historial médico debe incluir toda la información posible sobre antecedentes familiares (50% de los pacientes tienen familiar con urolitiasis y nos orienta sobre posible trastorno genético), prematuridad, enfermedades concomitantes (con su tratamiento médico), ingesta diaria de líquidos, dieta, uso de suplementos vitamínicos (1,8).

El diagnóstico puede ser casual al realizar una ultrasonografía abdominal en un niño asintomático, o puede realizarse en un paciente con síntomas clínicos en el que ya se sospecha la enfermedad litiásica (3).

Para la confirmación diagnóstica de la litiasis urinaria son necesarios exámenes de laboratorio y estudios por imagen. Se recomienda la realización de los siguientes exámenes en la fase aguda: el estudio del perfil metabólico en sangre y orina para determinar la etiopatogenia del cálculo; urocultivo (para la identificación de los cálculos asociados con infecciones urinarias), antibiograma

en caso necesario, radiografías simples de abdomen sin preparación (para evaluación de la ubicación y el tamaño del cálculo), en general mediante ecografía del aparato urinario y se utiliza tomografía computarizada de los riñones/vías urinarias en casos seleccionados (7). Una vez que se establece la presencia de litiasis, lo importante es precisar la alteración metabólica que condiciona la formación de cálculos (2). Aproximadamente el 90% de los cálculos urinarios están más o menos calcificados, por lo que son radiopacos en la radiografía simple de abdomen. No obstante, muchos sólo tienen unos pocos milímetros de diámetro y pueden pasar inadvertidos, especialmente si están en el uréter. Los cálculos de estruvita (fosfato amónico magnésico) son radiopacos. Los cálculos de cistina, xantina y ácido úrico pueden ser radiotransparentes, pero a menudo están ligeramente opacificados.

Algunos niños presentan nefrocalcinosis o calcificación del tejido renal. La nefrocalcinosis se observa más frecuentemente en recién nacidos prematuros tratados con furosemida, que causa hipercalcemia, y en niños con espongiosis medular renal. Hay numerosas opciones de imagen en los niños en los que se sospecha un cólico renal. El estudio de mayor precisión diagnóstica es la TC helicoidal sin contraste del abdomen y la pelvis; delimita el número, también la localización de los cálculos con una sensibilidad y una especificidad del 96%. Además demuestra si el riñón afectado es hidronefrótico; Sin embargo, la exposición radiactiva es alta. Otra alternativa es obtener una radiografía

simple de abdomen, pelvis y una ecografía renal. Estos estudios pueden demostrar la existencia de hidronefrosis y posiblemente del cálculo; sin embargo, el cálculo no se visualiza en la ecografía a menos que esté situado junto a la vejiga. Además, los cálculos renales <3 mm típicamente no son visibles. Así pues, los médicos necesitan analizar cuidadosamente los riesgos de la TC, frente a la menor sensibilidad de la radiografía abdominal simple más ecografía. En un niño con un cálculo ya diagnosticado, las radiografías simples seriadas o la ecografía renal pueden emplearse para controlar el estado del cálculo, si ha aumentado o disminuido de tamaño o si se ha desplazado. Cualquier material con aspecto de cálculo debe ser enviado para su análisis a un laboratorio especializado en la identificación de los componentes de los cálculos urinarios (2). Es muy importante advertir a los padres que cuando se va a efectuar el análisis de sustancias litogénicas e inhibidoras del lito, no se debe aumentar drásticamente la ingesta de líquidos. Esto debido a que un aumento excesivo en la ingesta de líquidos, y por lo tanto en el volumen de orina, puede enmascarar el verdadero factor de riesgo relacionado con el paciente. Por ejemplo, muchas niñas pequeñas tienen solo un factor de riesgo identificable: baja ingesta de líquidos. Por lo tanto, un aumento en la ingesta de líquidos justo en el momento de la (s) recolección (es), probablemente va a imposibilitar dilucidar el motivo de la urolitiasis (9).

ESTUDIO METABÓLICO

En todos los niños con urolitiasis debe efectuarse una valoración metabólica de

los factores predisponentes más frecuentes, teniendo en cuenta que a menudo coexisten factores estructurales, infecciosos y metabólicos. Esta valoración no debe iniciarse en un niño en pleno proceso de eliminación de un cálculo, puesto que el cambio de dieta, el estado de hidratación, así como el efecto de la obstrucción sobre el riñón, pueden alterar los resultados del estudio (2).

Los cálculos vesicales asociados con desnutrición infantil, se forman preferentemente con las dietas basadas en cereales, aún son endémicas en Turquía, China, India, y el continente africano. En el noreste de Tailandia, la elevada endemicidad de la urolitiasis se asoció con la alta prevalencia de acidosis tubular e hipocitraturia. Por otro lado en el norte de la India la ausencia de una bacteria intestinal que degrada el oxalato, el oxalobacter formigenes, ha sido implicado en la alta incidencia de hiperoxaluria absorptiva, con formación de oxalato de calcio vista en esta región del mundo. En EEUU, la prevalencia de los cálculos urinarios se eleva en dirección norte-sur y oeste-este; el 75% de estos niños tienen un factor de riesgo identificable y la hiper calciuria o la hiperuricosuria se identifica en el 50% de los casos (7).

PATOGENIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CÁLCULOS RENALES

En los cálculos de oxalato cálcico y de fosfato cálcico la anomalía metabólica más frecuente en estos niños es la hiper calciuria normocalcémica. La hiper calciuria puede ser absorptiva, renal o resortiva. El trastorno primario en la hiper calciuria absorptiva es la hiper absorción intestinal de calcio. En



algunos niños, un aumento de la 1,25-dihidroxitamina D se asocia a un aumento de la absorción de calcio; mientras que en otros el proceso es independiente de la vitamina D. La hipercalciuria renal consiste en la alteración de la reabsorción tubular renal de calcio. Las pérdidas renales de calcio provocan una hipocalcemia moderada, que induce un aumento de la producción de hormona paratiroidea, con incremento de la absorción intestinal de calcio y de la movilización de los depósitos cálcicos. La hipercalciuria resortiva es poco frecuente y se observa en pacientes con un hiperparatiroidismo primario. El exceso de secreción de hormona paratiroidea estimula la absorción intestinal de calcio y la movilización de los depósitos cálcicos. La hiperoxaluria es otra causa potencialmente importante de cálculos de calcio. El oxalato aumenta de 7 a 10 veces más que el calcio el producto de solubilidad en la cristalización del oxalato cálcico. Por tanto, la hiperoxaluria aumenta significativamente la probabilidad de precipitación del oxalato cálcico. El oxalato aparece en altas concentraciones en el té, el café, las espinacas y el ruibarbo. La hiperoxaluria primaria es un trastorno autosómico recesivo infrecuente que puede subdividirse en aciduria glucólica y aciduria l-glicérica. La mayoría de los pacientes con hiperoxaluria primaria tienen aciduria glucólica; en los individuos afectados hay un aumento de los ácidos oxálico y glucólico en la orina. Ambos defectos provocan un aumento de la producción endógena de oxalato, con hiperoxaluria, urolitiasis, nefrocalcinosis y lesión renal. En los

pacientes no tratados, la muerte sobreviene hacia los 20 años por insuficiencia renal. La oxalosis, que se define como el depósito extrarrenal de oxalato cálcico, se produce cuando existe insuficiencia renal con un aumento del oxalato plasmático. Los depósitos de oxalato cálcico aparecen en primer lugar en los vasos sanguíneos, la médula ósea, y con el tiempo se observan en todo el cuerpo. La hiperoxaluria secundaria es más frecuente, puede producirse en pacientes con un aumento de la ingesta de oxalatos, de sus precursores, como la vitamina C, en aquellos que padecen déficit de piridoxina y en niños con malabsorción intestinal.

La hiperoxaluria entérica abarca trastornos como la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia pancreática, las enfermedades biliares, en los que existe una malabsorción gastrointestinal de ácidos grasos, que se unen al calcio intraluminal y forman sales que se excretan en las heces. Normalmente, el calcio forma un complejo con el oxalato y reduce la absorción de éste, pero, si no hay calcio disponible, se produce un aumento de la absorción de oxalato libre. La hipocitraturia consiste en una excreción baja de citrato, que es un inhibidor de la formación de cálculos de calcio. El citrato actúa como un inhibidor de la urolitiasis cálcica al formar complejos con el calcio, aumentar la solubilidad del calcio en la orina e inhibir la agregación de los cristales de fosfato cálcico y oxalato cálcico. Algunos trastornos como la diarrea crónica, la malabsorción intestinal y la acidosis tubular renal pueden provocar hipocitraturia. También puede

ser idiopática. La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome en el que existe un trastorno del equilibrio ácido básico renal. Puede clasificarse en 3 tipos, uno de los cuales predispone a los cálculos renales, típicamente de fosfato cálcico. En la ATR de tipo 1, la nefrona distal no segrega iones hidrógeno en el túbulo distal. El pH urinario nunca es inferior a 5,8 y se produce acidosis hiperclorémica hipopotasémica. Los pacientes presentan nefrolitiasis, nefrocalcinosis, debilidad muscular y osteomalacia. La ATR de tipo 1 puede ser un trastorno autosómico dominante, pero con mayor frecuencia es adquirido y se asocia a enfermedades sistémicas como el síndrome de Sjögren, la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar primaria, la tiroiditis linfocítica, o se debe a anfotericina B, litio o tolueno (un disolvente orgánico asociado a la inhalación de pegamentos) (2).

El 5-8% de los pacientes con fibrosis quística presenta urolitiasis. Típicamente, los cálculos son de calcio y a menudo aparecen en adolescentes. En los niños pequeños que padecen esta enfermedad también se produce una nefrocalcinosis microscópica. Estos pacientes no presentan hipercalciuria, y se cree que la propensión a la urolitiasis se debe a la incapacidad para excretar un exceso de cloruro sódico o a la malabsorción intestinal. Existen otros trastornos que pueden desempeñar un cierto papel en la formación de cálculos de calcio. La hiperuricosuria puede estar relacionada con el crecimiento epitáxico de cristales de oxalato cálcico alrededor de un núcleo de cristales de ácido úrico o con la acción del ácido úrico como antagonista de los mucopolisacáridos urinarios, que inhibe la cristalización del

oxalato cálcico. La cistinuria heterocigótica se observa en algunos pacientes con cálculos de calcio. El mecanismo de acción es desconocido, pero puede ser similar al del ácido úrico. La sarcoidosis provoca un aumento de la sensibilidad a la vitamina D3, por lo que aumenta la absorción de calcio en el sistema digestivo. En el síndrome de Lesch-Nyhan existe una síntesis excesiva de ácido úrico. Estos pacientes son más propensos a la formación de cálculos de ácido úrico, aunque alguno de estos cálculos puede estar calcificado. En algunos niños, los cálculos de calcio son idiopáticos. Este diagnóstico sólo debe establecerse tras una valoración metabólica completa (2).

- **Cálculos de cistina**

Causa el 1% de los cálculos renales en niños. Se trata de un raro trastorno autosómico recesivo de las células epiteliales del túbulo renal que impide la absorción de los cuatro aminoácidos dibásicos (cistina, ornitina, arginina y lisina), provoca una excesiva excreción urinaria de estos productos. La única complicación conocida de esta enfermedad familiar es la formación de cálculos, debido a la baja solubilidad de la cistina. Los pacientes tienen habitualmente una orina ácida, lo que aumenta la tasa de precipitación. El contenido de azufre presente en la cistina hace que estos cálculos sean débilmente radiopacos (2).

- **Cálculos de estruvita**

La prevalencia de cálculos de estruvita asociados con infección, elevada en el pasado, hoy en día es menor en la mayoría de países industrializados, probablemente por el mejor diagnóstico y tratamiento de las uropatías obstructivas,

también de las infecciones urinarias pediátricas (7). Las infecciones urinarias causadas por gérmenes productores de ureasa (más frecuentemente *Proteus* spp, en ocasiones, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp. entre otros) provocan una alcalinización de la orina y un exceso de producción de amoníaco; lo que puede llevar a la precipitación de fosfato amónico magnésico (estruvita) y fosfato cálcico. En el riñón, los cálculos presentan a menudo un aspecto coraliforme y ocupan los cálices. Actúan como cuerpos extraños, provocan obstrucción, perpetúan la infección y causan lesión renal progresiva. Los pacientes con cálculos de estruvita presentan también anomalías metabólicas que predisponen a la formación de cálculos. Estos cálculos se observan a menudo en niños con vejiga neurógena, particularmente en aquellos a los que se les ha practicado una intervención reparadora de las vías urinarias. También se pueden formar cálculos de estruvita en la vejiga reparada de los niños a los que se les ha realizado una cistoplastia de ampliación o una derivación del continente urinario.

- **Cálculos de ácido úrico**

En EEUU representan menos del 5%, pero en otras zonas del mundo menos desarrolladas son más frecuentes. La hiperuricosuria, con hiperuricemia o sin ella, es el factor subyacente más común en la mayoría de los casos. El diagnóstico debe sospecharse cuando la orina es persistentemente ácida y contiene cristales de urato. La hiperuricosuria puede ser la consecuencia de diferentes trastornos congénitos del metabolismo de las

purinas, que dan lugar a un exceso de producción de ácido úrico, el producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos. Los niños con el síndrome de Lesch- Nyhan y los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa también forman cálculos de urato. En los niños con síndrome del intestino corto, especialmente en aquellos a los que se les ha practicado una ileostomía, la deshidratación crónica y la acidosis se complican a veces con litiasis de ácido úrico.

Una de las causas más frecuentes de litiasis de ácido úrico es el rápido recambio de purinas en algunos tumores y enfermedades mieloproliferativas. El riesgo de litiasis de ácido úrico es especialmente importante cuando el tratamiento de estas enfermedades provoca una rápida destrucción de nucleoproteínas. Los cálculos o el barro de ácido úrico pueden ocupar toda la parte alta del sistema colector y provocar insuficiencia renal o incluso anuria. Los uratos también pueden aparecer en el interior de cálculos que contienen calcio. En tales casos, puede que exista más de un factor predisponente para la formación de cálculos (2). La base del tratamiento es la alcalinización de la orina, en principio usando citrato de potasio, también se aconseja reducir el aporte dietético de purinas, y en casos seleccionados, agregar alopurinol por vía oral 10mg/kg/días una vez por día o dividido en 2 o 3 veces (7). El alopurinol es eficaz en pacientes con cálculos de ácido úrico; es un inhibidor de la xantina oxidasa que reduce eficazmente la producción de ácido úrico y de 2,8-dihidroxiadenina (2).

Si a pesar del control bioquímico y de alcalinizar un pH urinario óptimo el paciente sigue produciendo cálculos urinarios, se debe sospechar la presencia de cálculos de xantina, metabolitos de ácido úrico debidos a alopurinol (7).

- **Cálculos de indinavir**

El sulfato de indinavir es un inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por VIH. Hasta un 4% de los pacientes tratados con indinavir desarrollan nefrolitiasis sintomática. La mayoría de los cálculos son radiotransparentes y están compuestos por monohidrato de indinavir, aunque en algunos se observa la presencia de oxalato o fosfato cálcico. Después de cada dosis, el 12% del fármaco se excreta por la orina sin ser modificado. La orina de estos pacientes contiene a menudo cristales con una forma característica rectangular, en abanico o en explosión estelar. El indinavir es soluble a un pH inferior a 5,5.

Por tanto, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento basado en su disolución mediante la acidificación de la orina con cloruro amónico o ácido ascórbico (2).

- **Nefrocalcinosis**

La nefrocalcinosis consiste en el depósito de calcio en el tejido renal. A menudo la nefrocalcinosis se acompaña de urolitiasis. Sus causas más frecuentes son la furosemida, la acidosis tubular renal distal, el hiperparatiroidismo, la espongiosis medular renal, el raquitismo hipofosfatémico, la sarcoidosis, la necrosis cortical, la hiperoxaluria, la inmovilización prolongada, el síndrome de Cushing, la hiperuricosuria, las

causas monogénicas de hipertensión y la candidiasis renal (2).

- **Cálculos con infección**

Estos deben extraerse quirúrgicamente una vez controlado el episodio infeccioso. La prevención de las recidivas se logra corrigiendo las anomalías anatómicas y usando quimioprofilaxis con nitrofurantoina o trimetoprima/sulfametoxazol en dosis habituales (7). En un estudio retrospectivo con 112 pacientes pediátricos con litiasis renal existía historia de infección urinaria en la tercera parte de los pacientes, y urocultivo positivo en el 25% de ellos en el momento del ingreso. El germen más frecuente fue *Proteus* (55%), siendo también el organismo implicado con mayor frecuencia en los casos de pielonefritis aguda asociada a la litiasis (57%) (5,7).

TRATAMIENTO

Cada alteración conlleva medidas terapéuticas diferentes (3).

En la fase aguda: el alivio puede lograrse con fármacos antiespasmódicos y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos u opioides (2,7). En esta fase, los antiinflamatorios no esteroideos han demostrado ser superiores incluso a los opioides. Hay que tener precaución al usar los antiespasmódicos en el periodo expulsivo, ya que estos inhiben el peristaltismo ureteral, y aumentan el íleo intestinal a través de un reflejo vagal (10).

Si el cuadro agudo se acompaña de vómitos, se indican agentes antieméticos e hidratación intravenosa.

La migración del cálculo debe confirmarse con imágenes periódicas, preferiblemente ecografía de las vías urinarias (7).

Los cálculos ureterales pequeños suelen eliminarse espontáneamente, y pueden presentarse desde indoloros, hasta con cólico nefrítico intenso. Se ha demostrado que el tratamiento con antagonistas alfa-adrenérgicos, tamsulosina, terazosina o la doxazosina, facilita la eliminación de los cálculos; al reducir tanto la presión ureteral por debajo del cálculo, como la frecuencia de las contracciones peristálticas del uréter obstruido.

En muchos casos, la introducción endoscópica de una endoprótesis ureteral, hasta sobrepasar el cálculo, alivia el dolor y dilata suficientemente el uréter como para permitir la eliminación del cálculo. En los niños con un cálculo de ácido úrico o en lactantes con un cálculo debido a la administración de furosemida, el tratamiento basado en la disolución del cálculo puede ser eficaz.

Si el cálculo no se elimina o es poco probable que lo haga, o si hay una infección urinaria asociada, es necesaria su extirpación. En los cálculos vesicales, ureterales y en cálculos pequeños de la pelvis renal, la litotricia con láser de holmio a través de un ureteroscopio flexible o rígido es efectiva. La litotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOC) se ha aplicado con éxito a los niños con cálculos renales y ureterales, con una tasa de resultados favorables superior al 75% (2,7). Estudio retrospectivo demostró que las complicaciones fueron más frecuentes con el tratamiento quirúrgico que cuando se pudo emplear la litotricia,

principalmente infecciones y complicaciones inherentes a la cirugía (estenosis postquirúrgicas) (5,7). El tratamiento de la litiasis renal en niños mediante LEOC es un tratamiento seguro y eficaz (11).

Otra alternativa es la nefrostolitotomía percutánea, en la cual se accede al sistema colector percutáneamente, y los cálculos se rompen mediante litotricia ultrasónica. Cuando estas modalidades no consiguen el efecto deseado, una alternativa es la extirpación laparoscópica; este procedimiento puede llevarse a cabo con el robot da Vinci (2). La hidratación es la medida más importante, cuyo objetivo es disminuir la concentración de las sustancias litógenas en la orina, debe distribuirse a lo largo del día y la noche, esto para mantener un flujo urinario constante. El aporte de líquido en el niño debe de ser el suficiente para promover una diuresis de alrededor de 1ml/kg/h. Se recomienda de 2-2,5 L diarios en adolescentes, aumentando dicha ingesta durante los meses de verano (2,7). La reposición de líquidos después de la actividad física debe ser sistemática, para impedir la concentración y saturación de la orina. Se sugiere ingerir preferiblemente líquidos con pH alcalino. La dieta debe ser adecuada a las necesidades del niño o del adolescente especialmente en la ingesta de calcio, proteínas, hidratos de carbono, grasas y sales. Se recomienda que el plan dietético sea individualizado y realizado por un nutricionista (7).

La ingesta excesiva de sodio aumenta la excreción urinaria de calcio y puede dar lugar a hipocitraturia.

Además, un mayor consumo de sal induce acidosis metabólica y para

compensar la sobrecarga ácida, los riñones conservan aniones, incluido citrato urinario, lo que contribuye a la hipocitraturia. Por estas razones está indicado reducir la ingesta diaria de sodio y aumentar la ingesta de potasio.

Aunque es contraintuitivo, las dietas bajas en calcio son menos eficaces para el tratamiento de los cálculos de calcio que las dietas que contienen cantidades normales de calcio, cantidades reducidas de sodio y proteínas animales.

Las dietas bajas en sodio y proteínas reducen la excreción urinaria de calcio y oxalato. Deben evitar una ingesta excesiva de calcio. Sin embargo, los niños necesitan calcio para el desarrollo óseo y las recomendaciones sobre la ingesta diaria de calcio varían en función de la edad. Por tanto, en los niños se debe evitar la restricción de calcio. Los diuréticos tiazídicos también reducen la excreción renal de calcio. La administración de citrato potásico, un inhibidor de los cálculos de calcio, a dosis de 1-2 mEq/kg/24h, resulta beneficiosa. La limonada es una excelente fuente de citratos, puesto que unos 120 ml de zumo de limón contienen 84 mEq de ácido cítrico. La toma diaria de unos 120 ml de zumo de limón disuelto en 2 litros de agua, aumenta significativamente la concentración urinaria de citratos.

Si se mantiene un pH urinario alto (mayor a 6,5) puede prevenirse la recurrencia de los cálculos de cistina. La cistina es mucho más soluble cuando el pH urinario es superior a 7,5. La D-penicilamina, es un quelante que se une a la cisteína o a la homocisteína y aumenta la solubilidad del producto. Aunque mal tolerada por muchos pacientes, se ha descrito su eficacia en

la disolución de los cálculos de cistina también en la prevención de las recurrencias cuando fracasan la hidratación y la alcalinización urinaria.

El tratamiento de la acidosis tubular renal tipo 1, exige la corrección de la acidosis metabólica, la reposición de las pérdidas de potasio y sodio. Es necesario el tratamiento con citrato sódico y/o citrato potásico. Cuando se corrige la acidosis metabólica, la excreción urinaria de citrato vuelve a ser normal (2). Como se ha mencionado existen muchas opciones de tratamiento eficaces para la prevención los cálculos (12).

La litiasis tiene indicación quirúrgica cuando el dolor es intratable, hay obstrucción, infección asociada o una imposibilidad de eliminación espontánea del cálculo (7).

CONCLUSIONES

La urolitiasis es una enfermedad recurrente para la cual aún no se conoce cura (7). En esta revisión se ha tratado de llevar a los lectores, las principales causas de litiasis del tracto urinario en el niño, las medidas preventivas para evitar la formación de los cálculos, y la conducta que se debe adoptar de acuerdo con el tipo de trastorno metabólico del paciente. Por ser la causa más frecuente, se insiste en el diagnóstico y tratamiento de la litiasis producida por hipercalcemia idiopática (3).

La litiasis urinaria es un problema de salud relevante en la población infantil dado el rol que puede tener en la etiología de la infección urinaria y en el deterioro progresivo de la función renal. El riesgo de daño renal e insuficiencia renal crónica por litiasis urinaria es bajo,

sin embargo algunos tipos de cálculos tienen un riesgo mayor como son los de origen hereditario (cistinuria, hiperoxaluria primaria, enfermedad de

Dent), las urolitiasis relacionadas con infección, las anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario o de la médula espinal (1).

REFERENCIAS

1. Lagomarsino E, Ávila D, Baquedano P, Cavagnaro F, Céspedes P. Litiasis urinaria en pediatría. Revista chilena de pediatría. 2003;74(4):381-8. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062003000400005>
2. Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Shor N. Nelson Tratado de Pediatría. 20. Barcelona: ELsevier; 2016.
3. Durán Álvarez S. Urolitiasis en el niño. Revista Cubana de Pediatría. 2013;85(3):371-85.
4. Montalvo C, Gómez A. Tratamiento de la urolitiasis pediátrica en nuestro medio. Cir Pediatr. 2013;26(3):119-23.
5. Camacho Díaz J, Casas Gómez J, Amat Barnés A, Giménez Llorca A, García García L. Litiasis renal en el niño. Anales españoles de pediatría. 1996;44(3):225-8.
6. Rodrigo M, Vicente C. Litiasis renal e hipercalciuria Idiopática. Protoc diagn ter pediatr. 2014;:150-70.
7. Paris E, Sánchez I, Beltramino D, Copto A. Meneghello. 6. Argentina: Panamericana; 2014.
8. Habbig S, Beck B, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. Kidney Int. 2011 Sept 28;80(12):1279-91. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.336>
9. Sáez-Torres C, Rodrigo D, Grases F, García-Raja AM, Gómez C, Lumbreras J, et al. Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate and uric acid by healthy schoolchildren following a 12-h collection protocol. Pediatric nephrology. 2014;29:1201-8. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2755-1>
10. Susaeta R, Benavente D, et al. Diagnóstico y manejo de litiasis renales en adultos y niños. Revista Médica Clínica Las Condes. 2018;29(2):197-212. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.03.002>
11. J.M. Alapont Alacreu, J.A. Queipo Zaragoza, J.P. Burgués Gasió, E. Broseta Rico, A. Serrano Durbá, F. Boronat Tormo, J.F. Jiménez Cruz. Tratamiento con litotricia extracorpórea por ondas de choque en niños: nuestra experiencia. Suscribirse a: Actas Urológicas Españolas. 2002;26(1):15-9. [https://doi.org/10.1016/S0210-4806\(02\)72722-8](https://doi.org/10.1016/S0210-4806(02)72722-8)
12. Morgan MS, Pearle MS. Medical management of renal stones. British Medical Journal. 2016;352(8049):52. <https://doi.org/10.1136/bmj.i52>

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

(IMPACT OF KAWASAKI DISEASE IN THE PEDIATRIC POPULATION)



¹**Dra. Valeria Nicole Molina Jiménez**
Investigadora independiente, San José, Costa Rica

vale.molina06@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5359-9473>

²**Dr. Daniel Esteban Barquero Orias**
Investigador independiente, San José, Costa Rica

daniel.barquero95@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7627-1358>

³**Dra. Mariana Peña Miranda**
Investigadora independiente, San José, Costa Rica

mariana.penam193@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0753-7217>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

7/12/2018

17/12/2018

21/12/2018

RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, autolimitada, actualmente de etiología desconocida caracterizada por una respuesta inflamatoria en pacientes genéticamente predispuestos a padecer la enfermedad. Afecta principalmente a niños menores de 5 años y su diagnóstico se realiza basado principalmente en las características clínicas y con apoyo de estudios de laboratorio o con la demostración de aneurismas coronarios. Esta patología es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en la niñez, debido a que la vasculitis afecta a vasos de mediano calibre, principalmente las arterias coronarias, lo cual desencadena formación de aneurismas coronarios con posterior trombosis. Se debe de realizar un diagnóstico temprano para poder dar el tratamiento adecuado y evitar consecuencias fatales por el desarrollo de aneurismas coronarios, los cuales se desarrollan en un 25% de los pacientes que no reciben tratamiento.

PALABRAS CLAVES: síndrome mucocutáneo linfonodular, vasculitis, fiebre, exantema, aneurisma.

¹Médico general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), médico investigadora independiente.
vale.molina06@gmail.com

²Médico general, graduado de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), médico investigador independiente.
daniel.barquero95@hotmail.com

³Médico general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), médico investigadora independiente.
mariana.penam193@gmail.com

ABSTRACT

Kawasaki disease it's an acute vasculitis of unknown etiology that is characterized by an immune response in patients that are genetically predispose to develop the disease. It affects children below the age of 5 predominantly. The diagnosis is made based on the clinical characteristics, laboratory data and demonstration of coronary aneurisms with an echocardiography. This disease is the primary cause of acquired cardiac disease in children, since the vasculitis affects medium sized vessels, primarily the coronary arteries, which provoke the formation of coronary aneurisms that can trigger a thrombosis. It is essential to make an early diagnosis, so that the treatment can be established to prevent the fatal consequences of the disease product of the formation of aneurisms, which develop in 25% of patients that do not receive and adequate treatment.

KEYWORDS: Mucocutaneous lymph node syndrome, vasculitis, fever, exanthema, aneurysm.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki fue descrita por primera vez en 1964 por el Dr. Tamisaku Kawasaki en Japón. Inicialmente fue descrita como un síndrome mucocutáneo linfático. Para este entonces, se desconocía la afectación cardíaca de la enfermedad(1). Y fue hasta en 1970 cuando se empezó a ver que pacientes con este síndrome morían de forma repentina por oclusiones tromboticas de las arterias coronarias (2). Fue cuando el Dr. Noboru Tanaka evidenció aneurismas y trombosis coronaria en autopsias de niños con esta enfermedad (3).

Se caracteriza por ser una vasculitis aguda y autolimitada, de etiología desconocida hasta el momento, la cual afecta predominantemente a infantes menores de 5 años, sin embargo se puede presentar en formas atípicas a cualquier edad (1).

No existe un examen diagnóstico específico para esta patología y el diagnóstico se hace

basándose principalmente en las características clínicas, con el apoyo de los exámenes de laboratorio y de los estudios de gabinete como el ecocardiograma. Actualmente, la enfermedad de Kawasaki es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países de desarrollo (1).

Aproximadamente un 25% de los pacientes que no reciben tratamiento llegan desarrollar aneurismas coronarios, porcentaje que se puede llegar a disminuir a un 5% con un tratamiento temprano (4).

En esta revisión se planea hacer un resumen general de esta enfermedad, describiendo la epidemiología mundial, nuevos descubrimientos en la etiología, características clínicas, diagnóstico, manejo y pronóstico con el propósito de tener esta patología en mente en el abordaje del niño febril para así poder hacer un diagnóstico

certero y un manejo adecuado con el fin de evitar las complicaciones a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kawasaki afecta en aproximadamente un 80% a niños menores de 5 años, sin embargo esta enfermedad puede ocurrir incluso en la adolescencia. Se ha sugerido que la maduración del sistema inmune es lo que se ha asociado a que esta patología suceda a edades tan tempranas (1).

La incidencia de la enfermedad varía entre diferentes poblaciones. En Norteamérica, Australia y Europa tienen una incidencia actual de 4-25/100 000 niños menores de 5 años, con importantes diferencias entre los diferentes grupos étnicos en estas poblaciones. Particularmente, en Estados Unidos, existe una incidencia actual de 17.5-20.8/100 000, con tasas más altas entre personas afroamericanas y de las Islas del Pacífico. La incidencia de americanos japoneses viviendo en Hawaii es similar a los de la población en Japón. Lo cual sugiere una importante contribución genética a la susceptibilidad de padecer la enfermedad de Kawasaki. En Europa se reportan incidencias de <16/ 100 000. En Japón y Corea, se reportan incidencias 10-20 veces más altas que en EEUU y Europa, incidencia la cual sigue en aumento. En Japón, la incidencia actual se reporta en 265/ 100 000 en < 5 años. La incidencia también sigue en aumento en China e India (4).

La Enfermedad de Kawasaki tiene estacionalidad, por ejemplo, en Estados Unidos la mayoría de casos reportados son en invierno. A diferencia de Japón que reporta los picos estacionales en Enero y Julio. Existen hipótesis acerca de la

estacionalidad de la enfermedad. Entre ellas, se han hecho observaciones acerca de los cambios estacionales en los vientos troposféricos del norte del Pacífico se

correlacionan en forma importante con casos de enfermedad de Kawasaki en Hawaii, el sur de California y Japón. También se ha asociado con los vientos del norte del desierto en Chile. Se ha propuesto que la Enfermedad de Kawasaki puede ser desencadenada por agentes llevados por los vientos que se originan en Asia central. Muestreo del aire de la troposfera ha mostrado altas densidades de esporas de *Candida albicans*, sin embargo aún no está claro si esto es suficiente o necesario para causar la enfermedad de Kawasaki y se deben de realizar más estudios (4).

Se ha planteado que esta patología puede tener un trasfondo genético y es por esto que se han visto tasas de incidencia de 1.4-2.1% entre hermanos, tasas mucho más altas que en la población normal (5).

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

A pesar de décadas de investigación, la etiología de esta enfermedad sigue siendo desconocida. Se han generado teorías acerca de virus respiratorios que ingresan a través del tracto respiratorio superior, desencadenando una respuesta inmune en pacientes genéticamente susceptibles (6).

La respuesta inmune que se da ante la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki incluye la activación una respuesta inmune innata (por activación de receptores toll tipo 2 en los macrófagos en sangre periférica) y adaptativa (1). Los neutrófilos son los primeros en responder generando una invasión de la pared arterial; seguido de células T CD 8 +, células dendríticas y

macrófagos/monocitos. Existe también una activación endotelial y de las células plasmáticas IgA oligoclonales, las cuales parecen estar involucrados en la formación de la arteritis coronaria (5). La infiltración de células plasmáticas IgA en el tracto respiratorio, sugiere una puerta de entrada respiratoria por el agente o los agente etiológicos causantes de esta enfermedad. También, se ha planteado que enzimas como las metaloproteinasas de matriz, pueden infiltrar y dañar la integridad de la pared arterial contribuyendo a la formación de los aneurismas de las arterias coronarias. Se cree que también existe un importante aporte de la susceptibilidad genética en el desarrollo de la enfermedad y es por esto que se han visto patrones raciales y familiares. Los genes que más se han estudiados son el gen Inositol 1,4,5-trifosfato 3-kinasa (ITPKC), gen caspasa-3 (CASP3), Linfocito B kinasa (BLK), gen CD40, el receptor Fc del fragmento de baja afinidad IIa de IgG (FC-GR2A), y HLA. Se realizaron estudios en Japón, lugar donde se han documentado la mayor cantidad de casos y se vio asociaciones con las regiones 12q24 y 19q13.2 (donde se encuentra el gen ITPKC). El gen ITPKC actúa como un contrarregulador de la activación de los células T y es por esto que ante polimorfismos de este gen, habría un aumento en la activación de células T lo que llevaría a un aumento en la expresión de citoquinas. Esto llevaría a un aumento en la susceptibilidad y severidad de la enfermedad (5).

Los cambios patológicos que se observan en la enfermedad de Kawasaki afectan principalmente arterias extra parenquimatosas, musculares y de mediano calibre, más frecuentemente las arterias coronarias. Se dan 3 procesos en la pared

arterial: arteritis necrotizante, vasculitis aguda y subaguda y proliferación miofibroblástica luminal. La vasculitis aguda se caracteriza por una infiltración neutrofílica que se puede asociar a una necrosis extensa de todas las paredes del vaso. Las elastasas de los neutrófilos pueden atacar la lamina elástica interna y externa y contribuir a la formación de aneurismas. La vasculitis subaguda se puede observar semanas luego del inicio de la fiebre y persiste por meses a años y está más asociada con la proliferación miofibroblástica luminal, la cual puede resultar en estenosis de los vasos con posterior isquemia miocárdica (5).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las principales características clínicas son la fiebre asociado a alteraciones mucocutáneas en extremidades, boca, adenopatía cervical y conjuntivitis bilateral no exudativa. La fiebre es generalmente alta, entre 39-40°C y remitente. La fiebre puede continuar por 1-3 semanas y usualmente resuelve 36 horas luego de la aplicación de la inmunoglobulina, en casos donde la fiebre no resuelve, se consideraría que el paciente es resistente a la inmunoglobulina y se deben de buscar otras terapias. Los cambios en las extremidades, como el eritema de las palmas y plantas con induraciones firmes y algunas veces dolorosas en las manos y los pies, ocurren en la fase aguda. Descamación de las manos y los pies ocurre principalmente 2-3 semanas luego del inicio de la fiebre e inicia principalmente en la zona periungueal. El brote eritematoso aparece, usualmente 5 días luego del inicio de la fiebre y se caracteriza por ser un maculopapular difuso. También, puede aparecer en otras

formas como un eritrodermia escarlatiniforme, un brote similar al eritema multiforme y otras formas menos comunes son: brote urticarial o una erupción fina micropustular (6). El brote usualmente involucra tronco y extremidades, con acentuación en la región perianal a lo cual se le asocia descamación temprana (7). En caso de tener brotes bulosos, vesiculares o petequiales, se deben buscar otros diagnósticos. La conjuntivitis bulbar, bilateral y no exudativa usualmente inicia luego del inicio de la fiebre y usualmente respeta el limbo esclerocorneal. Se puede observar una uveítis anterior durante la primera semana de la fiebre. Otros hallazgos son, hemorragia subconjuntival y queratitis punteada. Los cambios orales son eritema, resequedad, fisuras y sangrado de los labios, lengua en fresa con eritema y papilas fungiformes prominente y eritema difuso de la mucosa orofaríngea. Cambios como úlceras orales o exudados faríngeos no son consistentes con esta enfermedad. La linfadenopatía cervical es la característica menos frecuente entre las principales. Este hallazgo usualmente es unilateral, ≥ 1.5 cm, de diámetro en el triángulo cervical anterior y se debe de hacer diagnóstico diferencial con una linfadenitis bacteriana. En la enfermedad de Kawasaki, es usual que varios nódulos linfáticos estén agrandados, en la linfadenitis bacteriana no (6). Existen pacientes que se presentan con inestabilidad hemodinámica en la fase aguda, denominado síndrome de shock de la enfermedad de Kawasaki y la causa aún no se ha definido (8).

La enfermedad de Kawasaki puede tener otros hallazgos clínicos en los diferentes sistemas del cuerpo. En el sistema cardiovascular se puede observar miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular, shock, alteraciones de las arterias

coronarias, aneurismas de arterias de mediano calibre, gangrena periférica, agrandamiento de la raíz aórtica. En el sistema respiratorio, se pueden encontrar infiltrados intersticiales y peribronquiales en la radiografía de tórax y nódulos pulmonares. En el sistema musculoesquelético puede haber artritis y artralgiás. Se puede observar pleocitosis en los análisis del líquido sinovial. En el sistema gastrointestinal, diarrea, vómitos, dolor abdominal, hepatitis, ictericia, hidrops vesicular y pancreatitis. En el sistema nervioso, los pacientes pueden presentar irritabilidad, meningitis aséptica con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, parálisis facial y sordera neurosensorial. En el sistema genitourinario, uretritis e hidrocele. Y otros hallazgos de importancia son el eritema e induración del sitio de inyección de la BCG (7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki clásico se hace basado en la presencia de ≥ 5 días de fiebre y la presencia de ≥ 4 de 5 de las características clínicas principales, las cuales son: cambios a nivel oral (eritema o labios agrietados, lengua en fresa y/o eritema de la mucosa oral o faríngea), conjuntivitis bulbar bilateral sin exudados, brote (maculopapular, eritrodermia difuso o similar al eritema multiforme), alteración en extremidades (eritema y edema de las manos y pies en la fase aguda o descamación periungueal en la fase subaguda) y adenopatía cervical con un diámetro ≥ 1.5 cm, usualmente unilateral. Para hacer el diagnóstico se debe de tener más de 4 de los criterios clínicos principales, particularmente cuando está presente el edema y eritema de manos y pies (6).

Se debe de considerar el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki incompleto o atípico en los pacientes que tengan fiebre prolongada e inexplicable y alguna de las características clínicas principales. El diagnóstico se confirmaría en caso de que se observen aneurismas coronarios en la ecocardiografía (6). Las consecuencias cardiovasculares ocurren por igual en la enfermedad completa e incompleta (7).

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Entre los principales hallazgos en los laboratorios se encuentra leucocitosis durante la fase aguda de la enfermedad con predominio de granulocitos maduros e inmaduros. Casos donde hay leucopenia o predominancia linfocítica sugieren diagnósticos alternativos. Puede haber anemia, usualmente es normocítica-normocrómica y resuelve con la resolución de la inflamación. Hay elevación de los reactantes de fase aguda como la VES y la PCR. No se debería de utilizar la VES para evaluación de la evolución debido a que ésta aumenta tras la administración de inmunoglobulina intravenosa, en este caso de PCR es más útil como marcador de inflamación luego del tratamiento. La trombocitosis es algo característico de la enfermedad de Kawasaki, sin embargo no ocurre hasta la segunda semana con un pico en la tercera semana, normalizándose en la cuarta a sexta semana luego del inicio de los síntomas. Puede ocurrir trombocitopenia en las primeras dos semanas de la enfermedad, esta puede ocurrir en el contexto de una coagulación intravascular diseminada y es un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías cardíacas. Pueden haber elevaciones leves a moderadas de las transaminasas y de la

GGT en un 40-60% de los pacientes. La hipoalbuminemia es común y está asociada a enfermedad aguda más severa y prolongada. El examen general de orina puede mostrar piuria en 80% de los pacientes. Los análisis de líquido cefalorraquídeo pueden mostrar pleocitosis con predominio de células mononucleares, niveles de glucosa y proteínas normales. El pro-BNP puede estar elevado cuando hay daño miocárdico (6).

La ecocardiografía es el estudio primario para valorar el corazón. El primer ecocardiograma se debería de realizar tan pronto como se sospeche el diagnóstico, sin embargo nunca se debe de retrasar el inicio del tratamiento por hacer el diagnóstico, en casos donde no se pueda realizar o el primer ecocardiograma realizado no sea de buena calidad (porque el niño no estaba sedado), entonces se debe de realizar dentro de las 48 horas luego de haber hecho el diagnóstico e iniciado el tratamiento. Según las recomendaciones de la American Heart Association (AHA), en pacientes sin complicaciones se debe de realizar otro ecocardiograma 1-2 semanas después del primero, durante el tratamiento y luego 4-6 semanas después del tratamiento. Pacientes con importante afectación coronaria, detectados durante la fase aguda de la enfermedad, se deben de realizar ecocardiogramas más seguidos (al menos 2 por semana) hasta que las dimensiones lumbales de los vasos coronarios hayan parado de progresar para así poder determinar el riesgo de trombosis (6).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los principales diagnósticos diferenciales se encuentran el sarampión,

otras infecciones virales como el adenovirus o los enterovirus, fiebre escarlatina, síndrome de Stevens Johnson, leptospirosis, entre otros (6). No se debe de descartar la enfermedad de Kawasaki en pacientes que tienen clínica sugestiva de esto pero que al mismo tiempo tienen PCR positivas por virus, incluyendo el adenovirus u otros virus respiratorios (9).

ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN MENORES DE 6 MESES

Pacientes diagnosticados con enfermedad de Kawasaki a edades tan tempranas, usualmente tienen formas atípicas. Se pueden presentar incluso con convulsiones y nefritis (10).

Los principales cambios observados fueron a nivel de extremidades, mucosa oral y el brote, sin embargo la linfadenopatía se presenta en pocos casos. La inflamación del sitio de inyección de la vacuna BCG es una característica frecuente en niños de esta edad.

En niños menores de 3 meses, el diagnóstico puede ser incluso más complejo debido a que muchas veces el diagnóstico está acompañado de infecciones por virus respiratorios, vómitos o diarrea (11). En un estudio realizado en China, se observó que un 80% de los niños diagnosticados con enfermedad de Kawasaki, menores de 3 meses, tenían anomalías en las arterias coronarias, una mayor incidencia comparado con niños mayores (11).

Es muy importante tener la enfermedad de Kawasaki entre los diagnósticos diferenciales en niños con fiebre sin un origen claro, especialmente en menores de 6 meses, debido a que la mayoría de casos son atípicos con manifestaciones clínicas incompletas y tienen diagnósticos más tardíos, lo que resulta en mayor afección de

las arterias coronarias, principalmente formación de aneurismas (10).

MANEJO

En el manejo del paciente con enfermedad de Kawasaki, es importante determinar ciertos factores de riesgo que pueden predisponer al paciente a tener un cuadro más severo y con esto mayor riesgo de desarrollar lesiones a nivel cardiaco. Dentro de los factores de riesgo que se han propuesto para esto son mayor edad al momento del diagnóstico, niveles altos de leucocitos, PCR, plaquetas y niveles bajos de albúmina. Esto implicaría que mayores niveles de inflamación están asociados con daño cardiaco (12).

La meta de la terapia en la fase aguda es reducir la inflamación y con esto el daño arterial para prevenir trombosis en aquellos con alteraciones coronarias (6). El tratamiento inicia con la inmunoglobulina intravenosa, la cual se debe de iniciar en los primeros 10 días desde el inicio de la fiebre (día 1). En caso de niños que se presentan luego de 10 días de sintomatología en caso de que persistan con inflamación sistémica, marcada por elevación de VES y PCR además de fiebre persistente sin otra explicación o aneurismas coronarios. En caso de que los laboratorios hayan normalizado y el ecocardiograma se reporte sin alteraciones, no es necesario aplicar la inmunoglobulina. En caso de que sea una enfermedad de Kawasaki recurrente, se debe de instaurar la terapia como inmunoglobulina intravenosa y aspirina (6).

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV), administrada en forma temprana, reduce la incidencia de anomalías coronarias (13). Se cree que por una modulación en la

producción de citoquinas, neutralización de toxinas y otros agentes patógenos, aumento de la actividad reguladora de células T, supresión de la síntesis de anticuerpos y provisión de anticuerpos antiidiotípicos. La dosis estándar es 2g/kg en infusión, usualmente a pasar en 10-12 horas, junto con ácido acetilsalicílico (6). No se puede vacunar a los pacientes contra sarampión, rubeola ni varicela en los próximos 11 meses luego de aplicada la IGIV (6).

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS) se utiliza en conjunto con la inmunoglobulina intravenosa, a pesar de su actividad antiinflamatoria a dosis altas, esta no disminuye el riesgo de desarrollo de anomalías coronarias (6). Durante la fase aguda, el ácido acetilsalicílico se administra a dosis de 80-100 mg/kg/día cada 6 horas en EEUU y a dosis de 30-50mg/kg/día cada 6 horas en Japón y Europa. Se debe disminuir la dosis, luego de que el paciente se encuentre afebril durante 48 a 72 horas. La dosis a la cual se modifica es de 3-5mg/kg/día y se continua por 6-8 semanas desde el inicio de los síntomas. En el caso de niños en los cuales se evidencian aneurismas coronarios, el AAS se puede continuar de forma indefinida (6).

Se pueden utilizar en conjunto con la IGIV y el AAS, los corticoesteroides. Se han evaluado regímenes con prednisolona y se ha observado que se disminuye la duración de la fiebre y la prevalencia de aneurismas coronarios (6). Se ha propuesto la combinación de la dosis estándar de IGIV más el uso de esteroides como parte del manejo inicial en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki de alto riesgo, para disminuir la tasa de anomalías de las arterias coronarias, sin embargo la AHA

no lo recomienda como terapia primaria de rutina (6).

Existe un 10-20% de pacientes los cuales se denominan resistentes a la inmunoglobulina intravenosa, los cuales persisten con fiebre luego de 36 horas de aplicada la IGIV. En estos casos se puede aplicar una segunda dosis de IGIV a la dosis recomendada, como por ejemplo metilprednisolona 20-30mg/kg/día IV por 3 días o incluso por 2-3 semanas. Otra opción es la administración de Infliximab (5 mg/kg), un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa ya que se ha documentado que en la enfermedad de Kawasaki existen niveles elevados de esta citoquina proinflamatoria, sobre todo en pacientes que desarrollaron anomalías coronarias. Se podría considerar también el uso de Ciclosporina en pacientes que no responden a la segunda dosis de IGIV, esteroides ni infliximab. Siempre, se debe continuar el tratamiento con el AAS. Se debe de hacer un seguimiento de cerca a los pacientes con enfermedad de Kawasaki resistente o refractaria (14).

COMPLICACIONES

Los pacientes con enfermedad de Kawasaki desarrollan una serie de complicaciones. La incidencia de aneurismas coronarios gigantes es de 1-4% y la ecocardiografía es el principal método para el diagnóstico de estos (15). Éstos pacientes, tienen un alto riesgo de trombosis y es por esto que el tratamiento con AAS se debe de mantener a dosis de 3-5mg/kg/día hasta 4-6 semanas luego del inicio de la enfermedad. Pacientes con aneurismas coronarios que se expanden rápidamente se debe de iniciar terapia de anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o warfarina, además

del tratamiento con AAS. Pacientes con alto riesgo de trombosis con aneurismas coronarios gigantes, se debe de dar terapia triple con doble antiagregación plaquetaria además de anticoagulación (6). Se dice que los pacientes con aneurismas coronarios gigantes tienen el peor pronóstico, por el alto riesgo de desarrollar trombosis coronaria, estenosis o infarto de miocardio, con el mayor riesgo de infarto agudo al miocardio en el primer año desde el inicio de la enfermedad (3). Existen también otras complicaciones como anormalidades miocárdicas, por infarto agudo al miocardio, arritmias, anormalidades en la aorta, insuficiencia valvular, entre otros (6).

RIESGO Y SEGUIMIENTO

Pacientes con enfermedad de Kawasaki son estratificados en varios grupos de riesgo dependiendo del grado de afectación coronaria. Factores que se deben de tener en cuenta son la longitud del aneurisma y si está localizado distalmente, si hay ausencia de colaterales o estas están obstruidas, antecedentes de trombosis, infarto agudo al miocardio, revascularización o presencia de disfunción ventricular. El seguimiento depende de estos factores y esto se evalúa luego de la fase aguda (13). Pacientes sin secuelas cardíacas conocidas durante el primer mes del inicio de la enfermedad de Kawasaki, usualmente vuelven a su estado basal previo a la patología con un excelente estado de salud (16).

Las lesiones coronarias desarrolladas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki tienen cambios dinámicos en el tiempo. Existe resolución angiográfica de los aneurismas en un 50-67% de los pacientes luego de 1-2 años de resolución de la enfermedad (6). En pacientes donde nunca se documentó cambios a nivel coronario o

bien tuvieron resolución de estos se les puede dar de alta, siempre teniendo en cuenta factores de riesgo cardiovascular (13).

La mortalidad en pacientes con secuelas a nivel cardíaco luego de esta patología es mayor que en la población normal. Se han documentado una alta prevalencia de secuelas cardíacas relacionados con enfermedad de Kawasaki en adultos jóvenes. En EE.UU, 5% de los pacientes con infarto agudo al miocardio, menores de 40 años ocurren en pacientes con historia conocida o sospechada de enfermedad de Kawasaki (13).

CONCLUSIONES

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de vasos de mediano calibre, principalmente las arterias coronarias, autolimitada, la cual, hasta el día de hoy se desconoce su etiología. Se plantean varias teorías sobre una respuesta inmune y adaptativa ante un agente que podría ser un virus respiratorio y otro en sujetos genéticamente predispuestos.

El diagnóstico se hace basado en las características clínicas principales, sin embargo existen formas atípicas o incompletas de la enfermedad que deben de ser tomadas en cuenta debido a que usualmente se hacen diagnósticos más tardíos con las consecuencias cardíacas importantes que tiene la enfermedad. Esta patología es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños, en países en desarrollo y ahí radica su importancia. Por lo tanto se concluye que en el manejo de un niño febril, sin foco claro y con las características antes mencionadas, siempre se debe de tener en cuenta esta patología como parte de los

diagnósticos diferenciales, incluso en presencia de otros virus respiratorios, para así poder hacer un diagnóstico temprano e instaurar la terapia en la fase aguda (primeros 10 días desde el inicio de la fiebre) y así poder disminuir de un 25% a un

5% la incidencia de alteraciones coronarias, principalmente la formación de aneurismas coronarios y con esto las consecuencias a largo plazo que se presentan.

REFERENCIAS

1. Newburger J, Takahashi M, Burns J. Kawasaki Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2016; 67(14): 1738-1749. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.073>
2. Gámez L, Yamazaki M. Enfermedad de Kawasaki: un vistazo al cincuenteno. Revista Investigación Médica Sur de México. 2015; 22(4): 169-181. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2015/ms154c.pdf>
3. Matiz Mejía S, Ariza Correa C, Salinas Suárez C, Huertas Quiñones M, Sanguino Lobo R. Enfermedad de Kawasaki. Revista Colombiana de Cardiología. 2017; 24(3): 307.e1-307.e6. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.011>
4. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. Archives of Disease in Childhood. 2015; 100(11): 1084-1088. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307536>
5. Kim K, Kim D. Recent Advances in Kawasaki Disease. Yonsei Medical Journal. 2016; 57(1): 15-21. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.1.15>
6. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017; 135(17): e927-e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
7. Gil G, Nieto N, León A, Hernandez Z. Enfermedad de Kawasaki. Revista Hospital Juárez de México. 2018; 85(3): 154-158. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju183f.pdf>
8. Chen P, Chi H, Huang F, Peng C, Chen M, Chiu N. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: A case-control study. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2015; 48(1): 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.06.005>
9. Turnier J, Anderson M, Heizer H, Jone P, Glode M, Dominguez S. Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease. PEDIATRICS. 2015; 136(3): e609-e614. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0950>
10. Singh S, Agarwal S, Bhattad S, Gupta A, Suri D, Rawat A et al. Kawasaki disease in infants below 6 months: a clinical conundrum?. International Journal of Rheumatic Diseases. 2016; 19(9): 924-928. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12854>

11. Li W, Zhang L, Huang P, Zhang Z. Clinical features and mid-term follow-up in infants younger than 3 months with Kawasaki disease in a Chinese population. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2018; e14233. <https://doi.org/10.1111/jpc.14233>
12. Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, Tsuboi S, Ae R, Nakamura Y et al. Cardiac Lesions and Initial Laboratory Data in Kawasaki Disease: a Nationwide Survey in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2015; 25(3) :189-193. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140128>
13. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *Anales de Pediatría*. 2018; 89(3): 188.e1-188.e22. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>
14. Owens S, Agyeman P, Whyte M, Crossland D, Flood T, Abinun M. Aggressive anti-inflammatory treatment for refractory Kawasaki disease. *Journal of Infection*. 2017; 74(1): 91-95. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.08.015>
15. Sánchez Andrés A, Salvador Mercader I, Seller Moya J, Carrasco Moreno J. Giant coronary aneurysms in infants with Kawasaki disease. *Anales de Pediatría*. 2017; 87(2): 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2016.07.005>
16. Kourtidou S, Slee A, Bruce M, Wren H, Mangione-Smith R, Portman M. Kawasaki Disease Substantially Impacts Health-Related Quality of Life. *The Journal of Pediatrics*. 2018; 193: 155-163.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.070>

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

NORMAS DE PUBLICACION

1. Todo manuscrito al presentarse para evaluación y posible publicación debe ser original e inédito, esto quiere decir que no debe ser postulado simultáneamente en otras revistas u órganos editoriales. Los manuscritos deben de ser relacionados al área de la salud.
 2. Los siguientes documentos deben de ser llenados, firmados y enviados en formato PFD (no foto o similar):
 - a. Carta de Aceptación de derecho de autor
 - b. Exigencia de originalidad
- NOTA: Los documentos antes mencionados pueden encontrarlos en <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/about>
3. Los manuscritos deben de ser enviados en formato Word.
 4. Los manuscritos enviados no deben haber sido publicados total o parcialmente en ninguna revista impresa ni digital, en el mismo o diferente idioma.
 5. No deberá presentar el manuscrito para su evaluación a dos revistas de forma simultánea.
 6. El manuscrito se presenta ordenado de la siguiente manera: página de título, resumen del artículo en 2 idiomas, palabras claves en 2 idiomas, cuerpo del manuscrito, bibliografía.
 7. Las palabras claves deberán presentarse en 2 idiomas, no mas de 6 palabras claves, evitar términos generales, estas deben ser reconocidas por "Medical Subject Headings" de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, puede encontrarla en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, también puede usar el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) de la biblioteca BIREME, puede encontrarlo en : <http://decs.bvs.br/E/decs2018e.htm>
 8. Las referencias bibliográficas deberán ser elaboradas según el Estilo Vancouver la cual sigue las recomendaciones para la conducta, presentación de informes, edición y publicación de trabajo académico en revistas médicas(recomendaciones del ICMJE), estas recomendaciones se basan en el NISO Z30.29-2005(R2010) , la cual indica que las referencias bibliograficas deben numerarse consecutivamente en orden de aparición en el texto, deben ser identificas en números arábigos entre paréntesis (1).

Los ejemplos de los distintos formatos de referencia bibliográfica puede encontrarse en: Citing Medicine , también puede consultar en el siguiente Link : Lista de ejemplos de referencias basado en Citing medicine

Página de título

- Título: conciso, específico y sin abreviaturas, debe de ser redactado en 2 idiomas.
- Autores: nombre completo del autor(es).
- Nombre de departamento o institución: lugar donde el autor perteneció durante la elaboración del trabajo, ciudad y país.
- Dirección ORCID: lo puede obtener de manera gratuita en el siguiente enlace <https://orcid.org/>
- Resumen: comunica en forma rápida y precisa el contenido básico del artículo sin tener que recurrir al resto de la información.
- Palabras claves: no mayor de 6 palabras claves
- Enumerar: todas las páginas, cuadros y figuras.
- Fuentes de ayuda: persona o instituciones que brindaron ayuda durante la elaboración de la publicación.

TIPOS DE ARTICULOS

Puede observar tipos de artículos de forma detallada, en nuestra página:www.revistamedicasinergia.com

1. **Artículos de investigación original**
2. **Revisiones bibliográficas**
3. **Reporte de casos**

4. **Artículo especial**
5. **Carta al director/editor**

OBLIGACIONES DEL AUTOR

- **Responsabilidades éticas:** el **Código Ético** se encuentra en: www.revistamedicasinergia.com
- **Confidencialidad:** cada autor es responsable de seguir los protocolos establecidos y permisos del centro de salud para acceder a los datos de las historias clínicas y poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad por lo que deberán declarar el cumplimiento de esta exigencia. El autor tiene la obligación de garantizar que se ha cumplido con haber informado a todos los pacientes incluidos en el estudio y obtener el consentimiento informado por escrito para participar en el mismo.
- **Privacidad:** el autor es responsable de garantizar la privacidad de los pacientes protegiendo su identidad tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes.
- **Autoría:** en la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo.
- **Conflicto de intereses:** si existe algún conflicto de interés, el autor debe de reportarlo mediante el correo electrónico :revistamedicasinergia@gmail.com
- **Publicación redundante o duplicada:** la revista solo aceptará artículos originales.

PRESENTACION DE MANUSCRITO:

- Página de título (título en 2 idiomas, nombre del autor , lugar de trabajo, ciudad y país del autor, dirección ORCID, resumen en 2 idiomas, palabras claves 2 idiomas).
- Introducción, cuerpo de la publicación, discusión, conclusiones, referencias bibliográficas (la estructura depende del tipo de artículo a publicar).
- Todos los trabajos deben ser enviados en formato digital en Word para Windows®, los títulos con letra Arial #14 - negrita, el contenido en Arial #11, con espacio 1,15.
- Página tamaño carta. Los cuadros deben de ser realizadas en Word con letras Arial#11 y contener su título respectivo en Arial #11.
- Las figuras o dibujos deben de ir con su respectivo título en Arial #11.
- El autor en caso de ser necesario, deberá presentar todas las fuentes de información originales. La publicación debe ir estructurada de la siguiente manera (puede tener alguna pequeña variación, dependiendo del artículo a publicar).
- Resumen: 300 palabras máximo, con una descripción del trabajo, material, métodos utilizados, resultados principales y conclusiones relevantes. Este resumen deben de ir en 2 idiomas. No debe usar abreviaturas.
- Palabras claves: no más de 6 palabras claves redactadas en 2 idiomas.
- Introducción: es el texto donde se plantean las hipótesis, y se contesta las preguntas: como y porque de la publicación. Sin olvidar la mención del objetivo principal. Evitando los resúmenes de los resultados.
- Métodos: se mencionan los materiales utilizados, criterios de inclusión y exclusión de los participantes, diseño del estudio, composición y característica de muestras estudiadas.
- Resultados: los resultados deben seguir una secuencia lógica y concordante, en el texto, cuadros, figuras y tablas. Deben ser claras y concisas.
- Discusión: es un análisis de datos obtenidos de la investigación.
- Agradecimientos
- Elaboración de referencias bibliográficas: elaboradas según el **Estilo Vancouver**
- Cuadros, figuras y tablas: deben ser explicativos, claros con título y numeración consecutiva correspondiente.

SISTEMA DE ARBITRAJE Y PROCESO DE EVALUACION DE LOS ARTICULOS

Solo se aceptarán manuscritos originales e inéditos. Los manuscritos enviados a Revista Médica Sinergia, están sujetos a una serie de pasos previos a su publicación.

Primer paso: Comité Editorial revisa que el manuscrito cumpla con las normas relativas a estilo y contenido indicadas en las instrucciones a los autores. Si faltara algún contenido, el manuscrito se devuelve al autor para que lo pueda completar. Cuando el manuscrito cumpla a cabalidad con las normas de publicación y presentación, será enviado al Comité Científico para verificar la calidad del contenido científico y temática. Una vez que este manuscrito sea aprobado y se conozca el área de la especialidad del trabajo, podrá pasar al siguiente paso.

Segundo paso: todos los manuscritos serán sometidos al proceso de evaluación por el sistema de revisión por pares externos, el manuscrito será enviado a dos revisores externos (propuestos por el Comité Científico). Estos revisores son anónimos y ajenos al Consejo Editorial y Comité Científico, la evaluación se realizará según el modelo doble ciego. Los revisores tendrán un plazo no mayor de 4 semanas para expresar sus opiniones. La valoración incidirá en el interés del manuscrito, contribución al conocimiento del tema tratado, novedades aportadas, juicio crítico desarrollado, referencias bibliográficas, correcta redacción, etc. Los revisores podrán indicar recomendaciones, si las hubiera, para su posible mejora. Para que un manuscrito sea considerado a publicar, este deberá cumplir con dictamen positivo de los dos revisores. Si un dictamen es positivo y el otro negativo, se buscará un tercer revisor. Si el dictamen de este es negativo, el manuscrito no se publicará, pero si es positivo se procede a su publicación.

Tercer paso: basándose en las recomendaciones de los revisores; el administrador o coordinador comunicará al autor principal (en un plazo no mayor a 30 días hábiles y vía correo electrónico) el resultado de la revisión, este resultado puede ser:

1. Aceptación sin observaciones
2. Aceptación con observaciones o cambios menores
3. Rechazado

La tasa de aceptación es del 40 %, si el manuscrito ha sido aprobado con modificaciones, los autores deberán reenviar una nueva versión del manuscrito, en un plazo no mayor de 48 horas, en el cual se deberá realizar los cambios pertinentes, atendiendo a las demandas y sugerencias de los revisores.

Cuarto paso: una vez el manuscrito sea enviado con las modificaciones sugeridas; el Consejo Editorial, finalmente se pronunciará y dará la decisión final, apoyados en el dictamen del Comité Científico y los revisores. Esta última decisión es inapelable.

Quinto paso: el administrador o coordinador enviará el resultado final al autor. Si el dictamen final es positivo, se procederá a la publicación. En este paso NO se podrá realizar modificaciones en la publicación.

Mayor información: <http://revistamedicasinergia.com>

Correo: revistamedicasinergia@gmail.com

PUBLIQUE CON NOSOTROS



RMS

vista Médica Sinergia

La publicación científica contribuye al desarrollo de la sociedad

Al publicar artículos se muestra la fortaleza en investigación

Por ello lo invitamos a publicar con nosotros

Contáctanos:



: 86680002

E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com

Encuétranos en: www.revistamedicasinergia.com



Revista Médica Sinergia



Revista Médica Sinergia

Indexada en:



Revista Medica Sinergia Vol. 4 (1), Enero 2019
ISSN:2215-4523 / e-ISSN:2215-5279
<http://revistamedicasinergia.com>



Índice

ARTÍCULO DE REVISION BIBLIOGRAFICA

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Microbiota y disbiosis vaginal.....	3
Dra. Sofía de los Ángeles Mora Agüero	
Terapia de reemplazo hormonal: ventana de oportunidad.....	14
Dr. Carlos Fonseca Villanea	

PEDIATRÍA

Litiasis urinaria en pediatría	23
Dra. Jenny Badilla García; Jorge Andrés Herrera Corrales	
Impacto de la enfermedad de kawasaki en la población pediátrica.....	35
Dra. Valeria Nicole Molina Jiménez ; Dr. Daniel Esteban Barquero Orias ; Dra. Mariana Peña Miranda	
Instrucciones al autor.....	46

Indexada en:

